

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Omlyclo 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna siringa preriempita da 0,5 mL di soluzione contiene 75 mg di omalizumab\*.

\*Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto con tecnologia del DNA ricombinante in una linea cellulare ovarica di criceto cinese (CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita (preparazione iniettabile).

Soluzione limpida o opalescente, da incolore a giallo-brunastro pallido.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

#### Asma allergico

Omlyclo è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età compresa tra 6 e <12 anni.

Il trattamento con Omlyclo deve essere considerato solo per i pazienti con asma di accertata natura IgE (immunoglobulina E) mediata (vedere paragrafo 4.2).

#### Adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni)

Omlyclo è indicato, come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con asma allergico severo persistente che al test cutaneo o di reattività *in vitro* sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno ridotta funzionalità polmonare (FEV<sub>1</sub> <80%) nonché frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche severe ripetute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

#### Bambini (da 6 a <12 anni di età)

Omlyclo è indicato, come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con asma allergico severo persistente che al test cutaneo o di reattività *in vitro* sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche severe ripetute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

## Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Omylclo è indicato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti (età pari o superiore a 18 anni) con CRSwNP severa per i quali la terapia con i corticosteroidi intranasali non fornisce un controllo adeguato della malattia.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento di asma persistente severo o rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP).

#### Posologia

Il dosaggio per asma allergico e CRSwNP segue gli stessi principi di dosaggio. La dose appropriata e la frequenza di somministrazione di omalizumab per queste condizioni sono determinate dai livelli di IgE basali (UI/mL), rilevati prima di iniziare il trattamento, e dal peso corporeo (kg). Prima della somministrazione della dose iniziale, i pazienti devono determinare i propri livelli di IgE mediante qualsiasi test disponibile in commercio per le IgE sieriche totali al fine della definizione della loro dose. Sulla base di queste determinazioni possono essere necessari per ciascuna somministrazione da 75 a 600 mg di omalizumab in 1-4 iniezioni.

Nei pazienti con asma allergico e livelli di IgE al basale inferiori a 76 UI/mL è meno probabile osservare dei benefici (vedere paragrafo 5.1). Prima di iniziare la terapia il medico deve accertarsi che i pazienti adulti e adolescenti con livelli di IgE inferiori a 76 UI/mL ed i bambini (da 6 a < 12 anni) con livelli di IgE inferiori a 200 UI/mL abbiano inequivocabile reattività *in vitro* (RAST) ad un allergene perenne.

Vedere la Tabella 1 per la conversione e le Tabelle 2 e 3 per la determinazione della dose.

Omalizumab non deve essere somministrato ai pazienti i cui livelli di IgE basali o peso corporeo in chilogrammi non rientrano nei limiti della tabella dei dosaggi.

La dose massima raccomandata è di 600 mg di omalizumab ogni due settimane.

**Tabella 1 Conversione dalla dose a numero di siringhe, numero di iniezioni e volume totale iniettato con ciascuna somministrazione**

Dose (mg)	Numero di siringhe		Numero di iniezioni	Volume totale iniettato (mL)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

**Tabella 2 SOMMINISTRAZIONE OGNI 4 SETTIMANE. Dosi di omalizumab (milligrammi per dose) somministrate mediante iniezione sottocutanea ogni 4 settimane**

Valori basali di IgE (UI/mL)	Peso corporeo (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										
	SOMMINISTRAZIONE OGNI 2 SETTIMANE VEDERE TABELLA 3									

\*Pesi corporei inferiori a 30 kg non sono stati studiati negli studi clinici principali per CRSwNP.

**Tabella 3 SOMMINISTRAZIONE OGNI 2 SETTIMANE. Dosi di omalizumab (milligrammi per dose) somministrate mediante iniezione sottocutanea ogni 2 settimane**

Valori basali di IgE (UI/mL)	Peso corporeo (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	SOMMINISTRAZIONE OGNI 4 SETTIMANE VEDERE TABELLA 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400								450		525
>400-500						375	375	525		600
>500-600					375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	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	Dati insufficienti a raccomandare una dose				
>1 200-1 300	300	375	450	525						
>1 300-1 500	300	375	525	600						

\*Pesi corporei inferiori a 30 kg non sono stati studiati negli studi clinici principali per CRSwNP.

Durata del trattamento, monitoraggio e aggiustamento della dose

*Asma allergico*

Omlyclo è destinato ad un trattamento a lungo termine. Gli studi clinici hanno dimostrato che devono trascorrere almeno 12-16 settimane prima che il trattamento con omalizumab mostri efficacia. Dopo 16 settimane dall'inizio della terapia con Omlyclo i pazienti devono essere valutati dal proprio medico per verificare l'efficacia del trattamento prima che vengano effettuate ulteriori iniezioni. La decisione di continuare la terapia allo scadere della 16<sup>a</sup> settimana, o in occasioni successive, deve basarsi sull'osservazione di un marcato miglioramento del controllo complessivo dell'asma (vedere paragrafo 5.1. Valutazione complessiva dell'efficacia del trattamento da parte del medico).

### *Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)*

Negli studi clinici per la CRSwNP, sono state osservate modifiche del punteggio dei polipi nasali (NPS) e del punteggio di congestione nasale (NCS) a 4 settimane. La necessità di una terapia continuativa deve essere periodicamente rivalutata sulla base della gravità della malattia del paziente e del livello di controllo dei sintomi.

### *Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)*

La sospensione del trattamento provoca in genere un ritorno a livelli elevati di IgE libere ed ai sintomi a questo associati. I livelli di IgE totali sono elevati durante il trattamento e restano elevati fino ad un anno dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, una nuova misurazione dei livelli di IgE durante il trattamento con Omlyclo non può essere usata come guida per la determinazione della dose. La determinazione della dose dopo un'interruzione del trattamento di durata inferiore ad un anno deve basarsi sui livelli sierici di IgE ottenuti al momento della determinazione iniziale della dose. I livelli di IgE sieriche totali possono essere rimisurati per la determinazione della dose se il trattamento con Omlyclo è stato interrotto per un anno o più.

Le dosi devono essere aggiustate in caso di modifiche significative del peso corporeo (vedere Tabelle 2 e 3).

### Popolazioni speciali

#### *Anziani (dai 65 anni di età in poi)*

Sono disponibili dati limitati sull'utilizzo di omalizumab in pazienti oltre i 65 anni di età ma non vi è prova che i pazienti anziani necessitino di una dose diversa da quella usata nei pazienti adulti più giovani.

#### *Compromissione della funzionalità renale o epatica*

Non sono stati effettuati studi sull'effetto della compromissione della funzionalità renale o epatica sulla farmacocinetica di omalizumab. Poiché alle dosi cliniche la *clearance* di omalizumab è dominata dal sistema reticolo-endoteliale (RES), è improbabile che venga alterata dalla compromissione renale o epatica. Pur non essendo raccomandato un particolare aggiustamento della dose, omalizumab deve essere somministrato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

Nell'asma allergico, la sicurezza e l'efficacia di omalizumab in pazienti di età inferiore a 6 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Nella CRSwNP, la sicurezza e l'efficacia di omalizumab in pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Solo per somministrazione sottocutanea. Omalizumab non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

Se per raggiungere la dose richiesta è necessaria più di una iniezione, le iniezioni devono essere ripartite attraverso due o più siti di iniezione (Tabella 1).

Se il medico lo ritiene appropriato, a partire dalla quarta somministrazione i pazienti senza storia nota di anafilassi possono procedere con l'auto-somministrazione di Omlyclo o ricevere l'iniezione da parte di un persona che si prende cura di loro (vedere paragrafo 4.4). Il paziente o chi si prende cura di lui deve essere stato istruito ad utilizzare la corretta tecnica di iniezione e a riconoscere i segni e i sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi.

I pazienti o chi si prende cura di loro devono essere stati istruiti ad iniettare l'intero quantitativo di Omlyclo seguendo le istruzioni per l'uso fornite nel foglio illustrativo.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Generale

Omalizumab non è indicato per il trattamento delle esacerbazioni asmatiche acute, broncospasmo acuto o stato asmatico.

Omalizumab non è stato studiato in pazienti con sindrome da iperimmunoglobulina E o aspergillosi broncopolmonare allergica né per la prevenzione di reazioni anafilattiche, incluse quelle provocate da allergia alimentare, dermatite atopica o rinite allergica. Omalizumab non è indicato nel trattamento di queste condizioni.

La terapia con omalizumab non è stata studiata in pazienti con malattie autoimmuni, condizioni mediate da immunocomplessi, o compromissione renale o epatica preesistente (vedere paragrafo 4.2). Occorre prestare cautela nel somministrare omalizumab a queste popolazioni di pazienti.

Dopo aver iniziato la terapia con omalizumab in asma allergico o CRSwNP non è raccomandato interrompere bruscamente il trattamento con corticosteroidi per uso sistemico o inalatorio. Diminuzioni delle dosi di corticosteroidi devono essere effettuate sotto diretta supervisione di un medico e può rendersi necessario effettuarle gradualmente.

#### Disturbi del sistema immunitario

##### Reazioni allergiche di tipo I

Con l'assunzione di omalizumab possono verificarsi reazioni allergiche locali o sistemiche di tipo I, comprese anafilassi e shock anafilattico, anche dopo un lungo periodo di trattamento. Tuttavia, la maggior parte di tali reazioni si verifica entro 2 ore dalla prima e successiva iniezione di omalizumab, ma alcune sono insorte oltre le 2 ore e persino oltre le 24 ore dall'iniezione. La maggior parte delle reazioni anafilattiche si è verificata entro le prime 3 dosi di omalizumab. Pertanto, le prime 3 dosi devono essere somministrate da un operatore sanitario o sotto la supervisione di un operatore sanitario. Una storia di anafilassi non correlata a omalizumab può essere un fattore di rischio di anafilassi a seguito della somministrazione di omalizumab. Pertanto, ai pazienti con storia nota di anafilassi, omalizumab deve essere somministrato da un operatore sanitario, che deve avere sempre disponibili medicinali per il trattamento delle reazioni anafilattiche per l'uso immediato dopo la somministrazione di omalizumab. Se si verifica una reazione anafilattica o una qualsiasi altra reazione allergica grave, la somministrazione di omalizumab deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziata una terapia adeguata. I pazienti devono essere informati del fatto che tali reazioni sono possibili e che qualora si verificassero deve essere richiesto immediatamente l'intervento di un medico.

Negli studi clinici, in un piccolo numero di pazienti sono stati individuati anticorpi verso omalizumab (vedere paragrafo 4.8). La rilevanza clinica degli anticorpi anti-omalizumab non è bene conosciuta.

##### Malattia da siero

La malattia da siero e le reazioni simili a quelle della malattia da siero, che sono reazioni allergiche di tipo III ritardate, sono state osservate in pazienti trattati con anticorpi monoclonali umanizzati, compreso l'omalizumab. Il meccanismo fisiopatologico suggerito comprende la formazione e il deposito di immunocomplessi in seguito alla formazione di anticorpi diretti contro omalizumab. Questa evenienza si verifica solitamente dopo 1-5 giorni dalla somministrazione della prima iniezione o di quelle successive, anche dopo una lunga durata del trattamento. I sintomi suggestivi per una

malattia da siero comprendono artrite/ artralgia, rash (orticaria o altre forme), febbre e linfadenopatia. Antistaminici e cortisonici possono essere utili nel prevenire o trattare questi disturbi ed i pazienti devono essere avvisati di segnalare qualsiasi sintomo sospetto.

#### Sindrome di Churg-Strauss e sindrome ipereosinofila

I pazienti con asma severo possono raramente presentare una sindrome ipereosinofila sistemica o una vasculite eosinofila granulomatosa allergica (sindrome di Churg-Strauss), che vengono entrambe generalmente trattate con corticosteroidi sistemici.

In rari casi, pazienti in terapia con medicinali anti-asma, compreso omalizumab, possono presentare o sviluppare eosinofilia e vasculite sistemiche. Tali eventi sono comunemente associati alla riduzione della terapia orale con corticosteroidi.

I medici devono prestare particolare attenzione a questi pazienti in quanto si possono sviluppare marcata eosinofilia, rash vasculitico, peggioramento dei sintomi polmonari, anomalie dei seni paranasali, complicanze cardiache, e/o neuropatia.

La sospensione di omalizumab deve essere considerata in tutti i casi severi con i suddetti disturbi del sistema immunitario.

#### Infezioni parassitarie (elminti)

Le IgE possono essere coinvolte nella risposta immunologica ad alcune infezioni da elminti. Nei pazienti con rischio cronico elevato di infezione da elminti, uno studio controllato verso placebo ha dimostrato un leggero aumento del tasso di infezione con omalizumab, sebbene il decorso, la gravità, e la risposta al trattamento dell'infezione fossero inalterati. Il tasso di infezione da elminti nel programma clinico complessivo, che non era stato disegnato per evidenziare tali infezioni, è stato inferiore a 1 su 1 000 pazienti. Tuttavia, può essere giustificato l'impiego di cautela nei pazienti a rischio elevato di infezioni da elminti, in particolare quando viaggiano in aree in cui le infezioni da elminti sono endemiche. Qualora i pazienti non rispondessero al trattamento anti-elminti raccomandato, deve essere considerata la possibilità di sospendere la terapia con omalizumab.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Poiché le IgE possono essere coinvolte nella risposta immunologica ad alcune infezioni da elminti, omalizumab può indirettamente diminuire l'efficacia dei medicinali per il trattamento delle infezioni elmintiche o delle infezioni sostenute da altri parassiti (vedere paragrafo 4.4).

Gli enzimi del citocromo P450, le pompe di efflusso ed i meccanismi di legame alle proteine non sono coinvolti nella clearance dell'omalizumab; pertanto, il potenziale di interazione tra farmaci è limitato. Non sono stati eseguiti studi di interazione tra medicinali o vaccini e omalizumab. Non esistono ragioni farmacologiche tali da aspettarsi che i medicinali comunemente prescritti nel trattamento di asma o CRSwNP possano interagire con omalizumab.

#### Asma allergico

Negli studi clinici omalizumab è stato usato comunemente in associazione a corticosteroidi per via inalatoria e orale, beta agonisti per via inalatoria a breve e lunga durata d'azione, antagonisti dei leucotrieni, teofilline e antistaminici orali. Non vi è stata alcuna indicazione riguardo l'alterazione della sicurezza di omalizumab con questi altri medicinali antiasmatici di uso comune. Sono disponibili dati limitati circa l'utilizzo di omalizumab in associazione a immunoterapia specifica (terapia iposensibilizzante). In uno studio clinico durante il quale omalizumab è stato somministrato in concomitanza ad una immunoterapia, la sicurezza e l'efficacia di omalizumab associato all'immunoterapia specifica non sono risultate diverse da quelle di omalizumab in monoterapia.

## Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Negli studi clinici omalizumab è stato usato in concomitanza con mometasone spray intranasale, come da protocollo. Altri medicinali comunemente usati in concomitanza includono altri corticosteroidi intranasali, broncodilatatori, antistaminici, antagonisti del recettore dei leucotrieni, adrenergici/simpaticomimetici e anestetici nasali locali. Non ci sono state indicazioni che la sicurezza di omalizumab sia stata alterata dall'uso concomitante con questi altri medicinali comunemente usati.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Una moderata quantità di dati su donne in gravidanza (300-1 000 esiti di gravidanza), basati sul registro delle gravidanze e su segnalazioni spontanee *post-marketing*, indica nessuna tossicità malformativa o feto/neonatale. Uno studio prospettico di registro delle gravidanze (EXPECT) in 250 donne in gravidanza con asma esposte a omalizumab ha evidenziato che la prevalenza di anomalie congenite maggiori è stata simile (8,1 % vs. 8,9%) tra le pazienti dello studio EXPECT e le pazienti con la stessa patologia (asma moderato e severo). L'interpretazione dei dati può essere influenzata dai limiti metodologici dello studio, compresi il campione ridotto e il disegno non randomizzato.

Omalizumab attraversa la barriera placentare. Gli studi sugli animali non indicano tuttavia effetti dannosi diretti o indiretti riguardo alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Nei primati non umani omalizumab è stato associato a riduzione delle piastrine dipendente dall'età, con una sensibilità relativamente maggiore negli animali giovani (vedere paragrafo 5.3).

Se clinicamente necessario, si può considerare l'uso di omalizumab durante la gravidanza.

#### Allattamento

Le immunoglobuline G (IgG) sono presenti nel latte materno e si può pertanto assumere che omalizumab sia presente nel latte materno. Dati disponibili in primati non umani hanno mostrato l'escrezione di omalizumab nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Lo studio EXPECT, con 154 neonati esposti a omalizumab durante la gravidanza e nel corso dell'allattamento non ha evidenziato effetti avversi nei neonati allattati al seno. L'interpretazione dei dati può essere influenzata dai limiti metodologici dello studio, compresi il campione ridotto e il disegno non randomizzato.

Somministrate oralmente, le proteine dell'immunoglobulina G sono soggette a proteolisi intestinale e hanno scarsa biodisponibilità. Non si prevedono effetti su neonati/lattanti allattati con latte materno. Se clinicamente necessario, si può quindi considerare l'uso di omalizumab durante l'allattamento con latte materno.

#### Fertilità

Non ci sono dati disponibili sulla fertilità nell'uomo per omalizumab. In studi non-clinici in primati non umani specificamente disegnati per valutare l'effetto sulla fertilità, comprensivi di studi sull'accoppiamento, non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile in seguito a somministrazioni ripetute di omalizumab fino a dosi di 75 mg/kg. Inoltre, in uno studio non-clinico separato sulla genotossicità, non sono stati osservati effetti genotossici.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Omalizumab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.



## 4.8 Effetti indesiderati

### Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Durante gli studi clinici su asma allergico in pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state cefalea e reazioni nel sito di iniezione, comprendenti dolore, gonfiore, eritema e prurito. Negli studi clinici condotti in bambini da 6 a <12 anni di età, le reazioni avverse che sono state segnalate più comunemente sono mal di testa, piressia e dolore addominale superiore. La maggior parte delle reazioni è stata di lieve o moderata gravità. Negli studi clinici su CRSwNP in pazienti di età  $\geq 18$  anni, le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state mal di testa, capogiri, artralgia, dolore addominale superiore e reazioni nel sito di iniezione.

#### Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 4 elenca le reazioni avverse registrate negli studi clinici nella popolazione con asma allergico e CRSwNP totale esaminata per la sicurezza trattata con omalizumab, secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e per frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ;  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) e molto raro ( $< 1/10\ 000$ ). Le reazioni osservate durante l'esperienza *post-marketing* sono elencate con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 4 Reazioni avverse in asma allergico e CRSwNP**

<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Non comune	Faringite
Raro	Infezione parassitaria
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non nota	Trombocitopenia idiopatica, inclusi casi severi
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Raro	Reazioni anafilattiche, altre condizioni allergiche gravi, sviluppo di anticorpi anti-omalizumab
Non nota	Malattia da siero, può comprendere febbre e linfadenopatia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	Cefalea*
Non comune	Sincope, parestesia, sonnolenza, capogiri#
<b>Patologie vascolari</b>	
Non comune	Ipotensione posturale, rossore
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	Broncospasmo allergico, tosse
Raro	Edema della laringe
Non nota	Vasculite granulomatosa allergica (i.e. Sindrome di Churg-Strauss)
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune	Dolore addominale superiore**#
Non comune	Segni e sintomi dispeptici, diarrea, nausea
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune	Fotosensibilità, orticaria, eruzione cutanea, prurito
Raro	Angioedema
Non nota	Alopecia
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Comune	Artralgia†
Raro	Lupus eritematoso sistemico (LES)
Non nota	Mialgia, gonfiore alle articolazioni
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Molto comune	Piressia**
Comune	Reazioni al sito di iniezione quali gonfiore, eritema, dolore, prurito
Non comune	Malessere di tipo influenzale, gonfiore alle braccia, peso aumentato, stanchezza

\*: molto comune nei bambini da 6 a <12 anni di età

\*\*#: nei bambini da 6 a <12 anni di età

#: comune negli studi sui polipi nasali

†: non nota negli studi su asma allergico

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### Disturbi del sistema immunitario

Per ulteriori informazioni, vedere il paragrafo 4.4.

### Anafilassi

Negli studi clinici le reazioni anafilattiche sono state rare. Tuttavia, i dati raccolti dopo l'autorizzazione del medicinale in seguito ad una ricerca cumulativa nella banca dati sulla sicurezza hanno individuato 898 casi di anafilassi. Sulla base di una esposizione stimata di 566 923 anni paziente, ne risulta una frequenza di segnalazione di circa 0,2%.

### Eventi tromboembolici arteriosi (ATE)

In studi clinici controllati e durante analisi ad interim di uno studio osservazionale, è stato osservato uno squilibrio numerico di eventi tromboembolici arteriosi. La definizione dell'endpoint composito ATE comprendeva ictus, attacco ischemico transitorio, infarto miocardico, angina instabile e morte cardiovascolare (compresa la morte per causa sconosciuta). Nell'analisi finale dello studio osservazionale, il tasso di ATE per 1 000 anni paziente è stato 7,52 (115/15 286 anni paziente) per i pazienti trattati con omalizumab e 5,12 (51/9 963 anni paziente) per i pazienti di controllo. In un'analisi multivariata di controllo dei fattori basali di rischio cardiovascolare, il rapporto di rischio è stato 1,32 (intervallo di confidenza al 95% 0,91-1,91). In un'analisi separata di studi clinici aggregati che comprendeva tutti gli studi randomizzati in doppio cieco, controllati verso placebo della durata di 8 settimane o più, il tasso di ATE per 1 000 anni paziente è stato 2,69 (5/1 856 anni paziente) per i pazienti trattati con omalizumab e 2,38 (4/1 680 anni paziente) per il gruppo in placebo (rapporto dei tassi 1,13, intervallo di confidenza al 95% 0,24-5,71).

### Piastrine

Negli studi clinici, pochi pazienti presentavano una conta piastrinica al di sotto del limite inferiore del normale intervallo di laboratorio. Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati casi isolati di trombocitopenia idiopatica, inclusi casi severi.

### Infezioni parassitarie

Nei pazienti con rischio cronico elevato di infezioni da elminti, uno studio controllato verso placebo ha evidenziato un leggero aumento numerico del tasso di infezione nel gruppo di pazienti trattati con omalizumab che non era statisticamente significativo. Il decorso, la gravità e la risposta al trattamento delle infezioni sono rimasti inalterati (vedere paragrafo 4.4).

### Lupus eritematoso sistemico

Nel corso della sperimentazione clinica e dopo l'autorizzazione del medicinale sono stati riportati casi di lupus eritematoso sistemico (LES) in pazienti con asma da moderato a severo e con orticaria cronica spontanea (Chronic spontaneous urticaria, CSU). La patogenesi del LES non è ancora ben chiara.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

La dose massima tollerata di Omlyclo non è stata determinata. Dosi singole per via endovenosa fino a 4 000 mg sono state somministrate a pazienti senza evidenza di tossicità dose-limitante. Il più alto

dosaggio cumulativo somministrato ai pazienti è stato di 44 000 mg in un periodo di 20 settimane e questo dosaggio non ha provocato alcun effetto acuto inatteso.

In caso di sospetto sovradosaggio, il paziente deve essere mantenuto in osservazione per qualsiasi segno o sintomo anormale. Si deve cercare di istituire un trattamento medico appropriato.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per uso sistemico, codice ATC: R03DX05

Omlyclo è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

#### Meccanismo d'azione

Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante che si lega in maniera selettiva all'immunoglobulina E (IgE) umana e previene il legame delle IgE al recettore ad alta affinità FcεRI su basofili e mastociti, riducendo in tal modo la quantità di IgE libera che può innescare la cascata allergica. L'anticorpo è una IgG1 kappa contenente regioni *framework* umane insieme a regioni ipervariabili (*Complementarity-Determining Regions – CDR*) di un anticorpo murino che si lega alle IgE.

Nei soggetti atopici il trattamento con omalizumab riduce anche il numero di recettori FcεRI situati sui basofili. Omalizumab inibisce l'infiammazione IgE mediata, come evidenziato dalla riduzione degli eosinofili nel sangue e nei tessuti e dalla riduzione dei mediatori dell'infiammazione, compresi IL-4, IL-5 e IL-13, da parte di cellule immunitarie innate, adattative e cellule non immunitarie.

#### Effetti farmacodinamici

##### Asma allergico

Il rilascio *in vitro* di istamina dai basofili isolati dai soggetti trattati con omalizumab si è ridotto di circa il 90% a seguito di stimolazione con un allergene rispetto ai valori precedenti al trattamento.

Negli studi clinici in pazienti con asma allergico, i livelli sierici di IgE libere si sono abbassati in maniera dipendente dalla dose entro un'ora dalla prima somministrazione e si sono mantenuti stabili tra una dose e l'altra. Un anno dopo la sospensione della somministrazione di omalizumab, i livelli di IgE sono tornati ai livelli pre-trattamento e non è stato osservato alcun effetto rebound sui livelli di IgE dopo il periodo di eliminazione del medicinale.

##### Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Negli studi clinici in pazienti con CRSwNP, il trattamento con omalizumab ha portato a una riduzione dei livelli sierici di IgE libere (circa 95%) e un aumento dei livelli sierici di IgE totali, in misura simile a quanto osservato nei pazienti con asma allergico. L'aumento dei livelli sierici di IgE totali è dovuto alla formazione di complessi omalizumab-IgE che hanno una velocità di eliminazione più lenta rispetto alle IgE libere.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Asma allergico

###### Adulti e adolescenti di età ≥12 anni

L'efficacia e la sicurezza di omalizumab sono state dimostrate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 28 settimane (studio 1) che ha coinvolto 419 pazienti con asma allergico severo, di età compresa tra 12 e 79 anni, che presentavano ridotta funzionalità

polmonare (prevista FEV<sub>1</sub> 40-80%) e scarso controllo della sintomatologia asmatica nonostante il trattamento con corticosteroidi ad alto dosaggio per via inalatoria e un beta2-agonista a lunga durata d'azione. I pazienti eligibili avevano avuto esacerbazioni asmatiche multiple che richiedevano un trattamento con corticosteroidi sistemici oppure erano stati ricoverati in ospedale o erano ricorsi al pronto soccorso a causa di una severa esacerbazione asmatica nel corso dell'anno precedente, nonostante il trattamento continuo con corticosteroidi ad alto dosaggio per via inalatoria e con un beta2-agonista a lunga durata d'azione. Omalizumab per via sottocutanea o il placebo sono stati somministrati come terapia aggiuntiva a >1 000 microgrammi di beclometasone dipropionato (o equivalente) oltre ad un beta2-agonista a lunga durata d'azione. Erano consentite terapie di mantenimento con corticosteroidi orali, teofillina e antagonisti dei leucotrieni (rispettivamente 22%, 27%, e 35% dei pazienti).

La frequenza di esacerbazioni asmatiche che richiedevano un trattamento con dosi relativamente alte di corticosteroidi sistemici rappresentava l'obiettivo primario. Omalizumab ha ridotto la frequenza di esacerbazioni asmatiche del 19% (p = 0,153). Ulteriori valutazioni che hanno dimostrato significatività statistica (p<0,05) a favore di omalizumab comprendevano riduzioni delle esacerbazioni severe (dove la funzionalità polmonare del paziente era ridotta al di sotto del 60% del valore migliore personale e richiedeva il trattamento con corticosteroidi sistemici) e visite d'emergenza collegate all'asma (comprendenti ricoveri ospedalieri, pronto soccorso, e visite mediche non programmate), e miglioramenti evidenziati nella valutazione complessiva del medico dell'efficacia del trattamento, Qualità della Vita correlata all'Asma (AQL), sintomatologia asmatica e funzionalità polmonare.

Nell'analisi di un sottogruppo, i pazienti con IgE totali pre-trattamento  $\geq 76$  UI/mL avevano una maggior probabilità di ottenere un beneficio clinicamente significativo con omalizumab. In questi pazienti dello studio 1 omalizumab ha ridotto la frequenza di esacerbazioni asmatiche del 40% (p = 0,002). Inoltre ulteriori pazienti della popolazione con IgE totali  $\geq 76$  UI/mL nel programma di omalizumab nell'asma severo avevano avuto risposte clinicamente significative. La Tabella 5 comprende i risultati sull'intera popolazione dello studio 1.

**Tabella 5 Risultati dello studio 1**

	Intera popolazione dello studio 1	
	Omalizumab N=209	Placebo N=210
<b>Esacerbazioni asmatiche</b>		
Frequenza per periodo di 28 settimane	0,74	0,92
Riduzione %, valore di p per rapporto tra tassi	19,4%, p = 0,153	
<b>Esacerbazioni asmatiche severe</b>		
Frequenza per periodo di 28 settimane	0,24	0,48
Riduzione %, valore di p per rapporto tra tassi	50,1%, p = 0,002	
<b>Visite d'emergenza</b>		
Frequenza per periodo di 28 settimane	0,24	0,43
Riduzione %, valore di p per rapporto tra tassi	43,9%, p = 0,038	
<b>Valutazione complessiva del medico</b>		
% dei pazienti che rispondono*	60,5 %	42,8 %
Valore di p**	<0,001	
<b>Miglioramento della AQL</b>		
% di pazienti con miglioramento $\geq 0,5$	60,8 %	47,8 %
Valore di p	0,008	

\* marcato miglioramento o controllo completo

\*\* valore di p per la distribuzione generale della valutazione

Lo studio 2 ha valutato l'efficacia e la sicurezza di omalizumab in una popolazione di 312 pazienti con asma allergico severo che combaciava con la popolazione dello studio 1. Il trattamento con omalizumab in questo studio in aperto ha portato ad una riduzione del 61% della frequenza di esacerbazioni asmatiche clinicamente significative rispetto alla sola terapia antiasmatica in corso.

Quattro ulteriori ampi studi supportivi controllati verso placebo della durata da 28 a 52 settimane condotti su 1.722 adulti ed adolescenti (studi 3, 4, 5, 6) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di

omalizumab in pazienti con asma persistente severo. La maggior parte dei pazienti non era adeguatamente controllata, tuttavia riceveva una terapia antiasmatica concomitante ridotta rispetto ai pazienti degli studi 1 o 2. Gli studi 3-5 usavano l'esacerbazione come obiettivo primario, mentre lo studio 6 valutava principalmente la riduzione dei corticosteroidi per via inalatoria.

Negli studi 3, 4 e 5 i pazienti trattati con omalizumab presentavano una riduzione della frequenza di esacerbazioni asmatiche rispettivamente del 37,5% ( $p=0,027$ ), 40,3% ( $p<0,001$ ) e 57,6% ( $p<0,001$ ) rispetto al placebo.

Nello studio 6, i pazienti con asma allergico significativamente più grave trattati con omalizumab sono riusciti a ridurre la dose di fluticasone a  $\leq 500$  microgrammi/giorno senza deterioramento del controllo dell'asma (60,3%) rispetto al gruppo placebo (45,8%,  $p<0,05$ ).

La qualità della vita è stata misurata usando il Questionario Juniper Asthma-related Quality of Life. Per tutti i sei studi vi è stato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al basale dei punteggi della qualità della vita per i pazienti omalizumab rispetto al gruppo placebo o al controllo.

Valutazione complessiva dell'efficacia del trattamento da parte del medico:

La valutazione complessiva del medico è stata effettuata in cinque studi sopracitati, come misura generale del controllo dell'asma espresso dal medico. Il medico ha potuto tener conto del picco di flusso espiratorio (PEF), dei sintomi diurni e notturni, dell'utilizzo dei farmaci di salvataggio, spirometria ed esacerbazioni. In tutti e cinque gli studi, una percentuale significativamente superiore di pazienti trattati con omalizumab è stata ritenuta avere raggiunto un marcato miglioramento o un controllo completo dell'asma rispetto ai pazienti trattati con placebo.

#### *Bambini da 6 a <12 anni di età*

I dati principali a supporto della sicurezza ed efficacia di omalizumab nel gruppo di pazienti da 6 a <12 anni di età provengono da uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (Studio 7).

Lo Studio 7 è uno studio controllato verso placebo che ha incluso uno specifico sottogruppo (N=235) di pazienti come definiti nella presente indicazione, trattati con dosi elevate di corticosteroidi inalatori ( $\geq 500$   $\mu\text{g}/\text{die}$  di fluticasone o equivalente) in aggiunta ad un beta-agonista a lunga durata d'azione.

Una esacerbazione clinicamente significativa è stata definita come un peggioramento dei sintomi dell'asma a giudizio clinico dell'investigatore e comportava il raddoppio rispetto al basale della dose di corticosteroide inalatorio per almeno 3 giorni e/o il trattamento al bisogno con corticosteroidi sistemici (orali o per via endovenosa) per almeno 3 giorni.

Nel sottogruppo specifico di pazienti che hanno ricevuto dosi elevate di corticosteroidi inalatori, il tasso di esacerbazioni dell'asma è risultato significativamente inferiore nel gruppo trattato con omalizumab rispetto al gruppo trattato con placebo. Alla settimana 24, la differenza tra i tassi di esacerbazione nei due gruppi di trattamento è risultata pari ad una riduzione del 34% per i pazienti trattati con omalizumab rispetto al placebo (rapporto tra le percentuali 0,662,  $p=0,047$ ). Nel secondo periodo di 28 settimane di trattamento in doppio cieco, la differenza tra i tassi di esacerbazione nei due gruppi di trattamento è risultata pari ad una riduzione del 63% per i pazienti trattati con omalizumab rispetto al placebo (rapporto tra le percentuali 0,37,  $p<0,001$ ).

Nel corso della settimana 52 del periodo di trattamento in doppio cieco (comprendente 24 settimane di trattamento con una dose fissa di steroidi e 28 settimane di trattamento con una dose variabile di steroidi) la differenza nelle percentuali tra i gruppi di trattamento è stata pari ad una riduzione relativa del 50% (rapporto tra le percentuali 0,504,  $p<0,001$ ) delle esacerbazioni per i pazienti trattati con omalizumab.

Al termine delle 52 settimane di trattamento, il gruppo trattato con omalizumab ha mostrato una maggiore riduzione dell'uso di beta-agonisti al bisogno rispetto al gruppo trattato con placebo, sebbene la differenza tra i due gruppi di trattamento non sia risultata statisticamente significativa. Relativamente alla valutazione globale dell'efficacia del trattamento alla fine del periodo di

52 settimane di trattamento in doppio cieco, nel sottogruppo di pazienti severi con alte dosi di corticosteroidi inalatori in associazione a beta-agonisti a lunga durata d'azione la percentuale di pazienti con efficacia di trattamento valutata "eccellente" è risultata maggiore mentre la percentuale di pazienti con efficacia di trattamento valutata "moderata" o "scarsa" è risultata minore nel gruppo trattato con omalizumab rispetto al gruppo trattato con placebo; la differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente significativa ( $p < 0,001$ ), mentre non è risultata alcuna differenza nella valutazione soggettiva sulla qualità della vita dei pazienti tra il gruppo trattato con omalizumab e il gruppo trattato con placebo.

#### Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

La sicurezza e l'efficacia di omalizumab sono state valutate in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo in pazienti con CRSwNP (Tabella 7). I pazienti hanno ricevuto omalizumab o placebo per via sottocutanea ogni 2 o 4 settimane (vedere paragrafo 4.2). Tutti i pazienti hanno ricevuto una terapia di fondo di mometasone intranasale per l'intera durata dello studio. Chirurgia nasale precedente o uso precedente di corticosteroidi sistemici non erano richiesti per l'inclusione negli studi. I pazienti hanno ricevuto omalizumab o placebo per 24 settimane, seguite da un periodo di *follow-up* di 4 settimane. Le caratteristiche demografiche e al basale, comprese le comorbidità allergiche, sono descritte in Tabella 6.

**Tabella 6** Caratteristiche demografiche e al basale degli studi clinici sui polipi nasali

Parametro	Polipi nasali - Studio 1 N=138	Polipi nasali - Studio 2 N=127
Età media (anni) (DS)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% maschile	63,8	65,4
Pazienti con uso di corticosteroidi sistemico nell'anno precedente (%)	18,8	26,0
Punteggio endoscopico bilaterale dei polipi nasali (NPS): media (DS), scala 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Punteggio di congestione nasale (NCS): media (DS), scala 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Punteggio del senso dell'olfatto: media (DS), scala 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Punteggio totale SNOT-22: media (DS) scala 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Conta eosinofila (cellule/ $\mu$ L): media (DS)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
IgE totali UI/mL: media (DS)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Asma (%)	53,6	60,6
Lieve (%)	37,8	32,5
Moderato (%)	58,1	58,4
Severo (%)	4,1	9,1
Patologia respiratoria esacerbata da aspirina (%)	19,6	35,4
Rinite allergica	43,5	42,5

DS = deviazione standard; SNOT-22 = questionario del *Sino-Nasal Outcome Test 22*;

IgE = immunoglobulina E; UI = unità internazionali. Per NPS, NCS, e SNOT-22 punteggi elevati indicano una maggiore gravità della malattia.

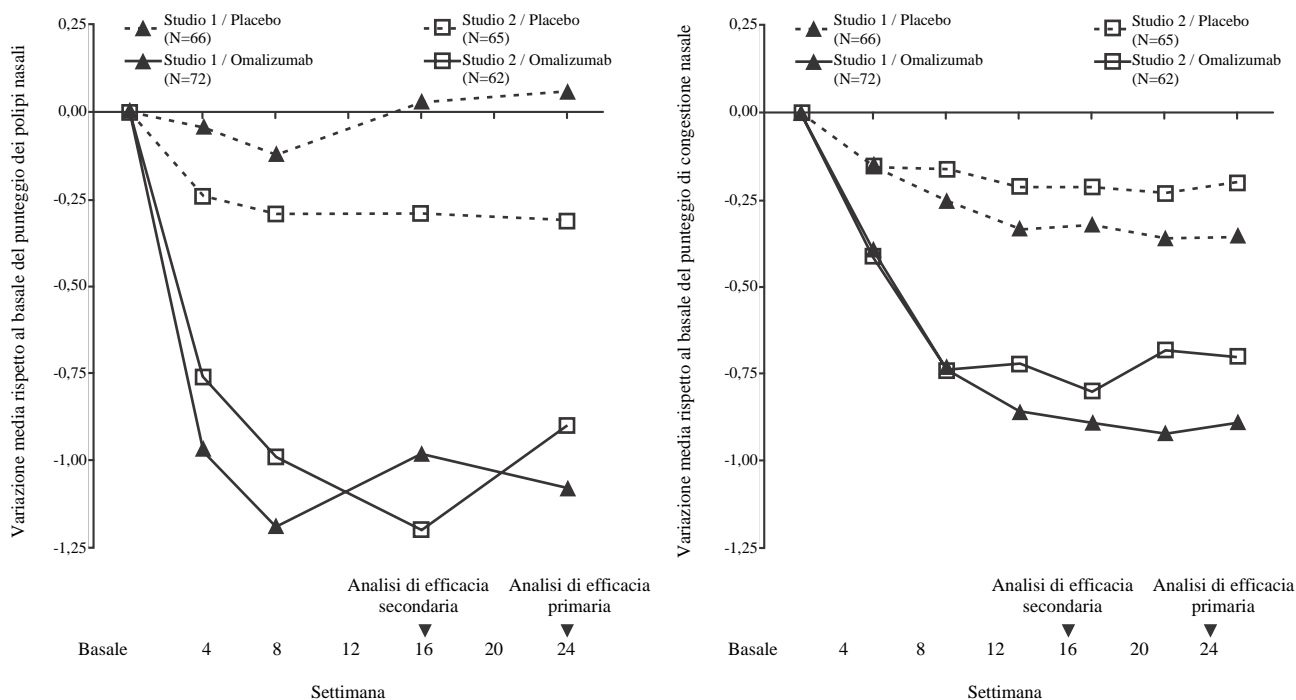
Gli obiettivi co-primari erano il punteggio bilaterale dei polipi nasali (NPS) e il punteggio medio di congestione nasale giornaliera (NCS) alla settimana 24. In entrambi gli studi clinici 1 e 2 sui polipi nasali, nei pazienti che hanno ricevuto omalizumab sono stati osservati miglioramenti maggiori rispetto al basale nel NPS e nella media settimanale del NCS alla settimana 24 rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo. I risultati degli studi 1 e 2 nei polipi nasali sono riportati in Tabella 7.

**Tabella 7 Cambiamento alla settimana 24 rispetto al basale dei punteggi clinici negli studi polipi nasali 1, polipi nasali 2, e dati aggregati**

	Polipi nasali studio 1		Polipi nasali studio 2		Polipi nasali risultati aggregati	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Punteggio dei polipi nasali						
Media al basale	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Variazione media dei LS alla settimana 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Differenza (95% IC)	-1,14 (-1,59, -0,69)		-0,59 (-1,05, -0,12)		-0,86 (-1,18, -0,54)	
Valore <i>p</i>	<0,0001		0,0140		<0,0001	
Media settimanale del punteggio di congestione nasale giornaliera						
Media al basale	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Variazione media dei LS alla settimana 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Differenza (95% IC)	-0,55 (-0,84, -0,25)		-0,50 (-0,80, -0,19)		-0,52 (-0,73, -0,31)	
Valore <i>p</i>	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Media al basale	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Variazione media dei LS alla settimana 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Differenza (95% IC)	-1,91 (-2,85, -0,96)		-2,09 (-3,00, -1,18)		-1,98 (-2,63, -1,33)	
Valore <i>p</i>	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Media al basale	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Variazione media dei LS alla settimana 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Differenza (95% IC)	-16,12 (-21,86, -10,38)		-15,04 (-21,26, -8,82)		-15,36 (-19,57, -11,16)	
Valore <i>p</i> (DMI = 8.9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Media al basale	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Variazione media dei LS alla settimana 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Differenza (95% IC)	3,81 (1,38, 6,24)		3,86 (1,57, 6,15)		3,84 (2,17, 5,51)	
Valore <i>p</i>	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=minimi quadrati; CI = intervallo di confidenza; TNSS = punteggio totale dei sintomi nasali; SNOT-22 = questionario del Sino-Nasal Outcome Test 22; UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test; DMI = differenza minima importante.

**Figura 1** Variazione media rispetto al basale del punteggio di congestione nasale e variazione media rispetto al basale del punteggio dei polipi nasali per gruppo di trattamento nello studio 1 e nello studio 2 sui polipi nasali



In un'analisi aggregata pre-specificata del farmaco al bisogno (corticosteroidi sistemici per  $\geq 3$  giorni consecutivi o polipectomia nasale) durante il periodo di trattamento di 24 settimane, la proporzione di pazienti che hanno richiesto il farmaco al bisogno è stata inferiore per omalizumab rispetto a placebo (2,3% verso 6,2%, rispettivamente). Il rapporto di probabilità di avere ricevuto il trattamento di soccorso per omalizumab rispetto a placebo è stato 0,38 (95% CI: 0,10, 1,49). In entrambi gli studi non sono stati segnalati casi di chirurgia sino nasale.

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di omalizumab nei pazienti con CRSwNP che hanno partecipato agli studi 1 e 2 sui polipi nasali sono state valutate in uno studio di estensione in aperto. I dati di efficacia di questo studio suggeriscono che il beneficio clinico fornito alla settimana 24 è stato sostenuto fino alla settimana 52. I dati di sicurezza sono stati complessivamente coerenti con il noto profilo di sicurezza di omalizumab.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di omalizumab è stata studiata in pazienti adulti e adolescenti con asma allergico e in pazienti adulti con CRSwNP. Le caratteristiche farmacocinetiche generali sono simili in queste popolazioni di pazienti.

### Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea, omalizumab viene assorbito con una biodisponibilità assoluta media del 62%. In seguito alla somministrazione di una dose singola per via sottocutanea in pazienti asmatici adulti ed adolescenti, omalizumab è stato assorbito lentamente, raggiungendo il picco di concentrazione sierica dopo una media di 7-8 giorni. La farmacocinetica di omalizumab è lineare a dosi superiori a 0,5 mg/kg. Dopo dosi multiple di omalizumab, le aree sotto la curva concentrazione sierica-tempo dal Giorno 0 al Giorno 14 allo stato stazionario sono state fino a 6 volte quelle registrate dopo la prima dose.

La somministrazione di omalizumab sia in formulazione liquida che liofilizzata ha portato a un simile profilo di concentrazione-tempo di omalizumab nel siero.



## Distribuzione

*In vitro*, omalizumab forma complessi di dimensioni limitate con le IgE. Complessi di precipitazione e complessi di peso molecolare superiore a un milione di dalton non sono stati osservati *in vitro* o *in vivo*. Il volume apparente di distribuzione nei pazienti dopo somministrazione sottocutanea è stato di  $78 \pm 32$  mL/kg.

## Eliminazione

La clearance dell'omalizumab coinvolge i processi di clearance delle IgG nonché la clearance tramite legami specifici e formazione di complessi con il suo ligando bersaglio, IgE. L'eliminazione per via epatica delle IgG comprende la degradazione nel sistema reticoloendoteliale e nelle cellule endoteliali. Le IgG immodificate vengono inoltre escrete nella bile. Nei pazienti asmatici l'emivita di eliminazione sierica dell'omalizumab è in media di 26 giorni, con clearance apparente media di  $2,4 \pm 1,1$  mL/kg/giorno. Inoltre, il raddoppiamento del peso corporeo ha approssimativamente raddoppiato la clearance apparente.

## Caratteristiche in popolazioni di pazienti

### Età, Razza/etnia, Sesso, Indice di massa corporea

È stata analizzata la farmacocinetica di popolazione di omalizumab al fine di valutare gli effetti delle caratteristiche demografiche. Le analisi di questi dati limitati indicano che non è necessario un aggiustamento della dose in base ad età (6-76 anni per i pazienti con asma allergico; 18-75 anni per i pazienti con CRSwNP), razza/etnia, sesso o indice di massa corporea (vedere paragrafo 4.2).

### Compromissione renale ed epatica

Non esistono dati di farmacocinetica o farmacodinamica in pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La sicurezza di omalizumab è stata studiata nelle scimmie cynomolgus, dato che omalizumab si lega alle IgE delle scimmie cynomolgus ed umane con simile affinità. Anticorpi all'omalizumab sono stati ritrovati in alcune scimmie in seguito a somministrazione sottocutanea o endovenosa ripetuta. Tuttavia, non è stata osservata tossicità apparente, quale malattia mediata da immunocomplessi o citotossicità complemento-dipendente. Non è stata osservata una risposta anafilattica dovuta alla degranolazione dei mastociti nelle scimmie cynomolgus.

La somministrazione cronica di omalizumab fino a dosi di 250 mg/kg (almeno 14 volte la massima dose clinica raccomandata in mg/kg secondo la tabella sulle dosi raccomandate) è stata ben tollerata nei primati non umani (animali sia adulti che giovani), con eccezione di una diminuzione della conta piastrinica legata alla dose e dipendente dall'età, con maggior sensibilità negli animali giovani. La concentrazione sierica necessaria per ottenere una riduzione del 50% delle piastrine rispetto al basale nelle scimmie cynomolgus adulte era approssimativamente da 4 a 20 volte più elevata rispetto alle concentrazioni sieriche cliniche massime previste. Inoltre sono state osservate emorragie acute ed infiammazioni ai siti di iniezione nelle scimmie cynomolgus.

Non sono stati condotti studi formali di cancerogenesi con omalizumab.

Negli studi di riproduzione nelle scimmie cynomolgus, dosi sottocutanee fino a 75 mg/kg per settimana (almeno 8 volte la massima dose clinica raccomandata in mg/kg per un periodo di 4 settimane) non hanno provocato tossicità materna, embriotossicità o teratogenicità, se somministrate durante tutto il periodo di organogenesi e non hanno provocato effetti avversi sulla crescita fetale o neonatale, se somministrate durante la tarda gestazione, il parto e l'allattamento.

Omalizumab è escreto nel latte materno delle scimmie cynomolgus. I livelli di omalizumab rilevati nel latte erano pari allo 0,15% della concentrazione sierica materna.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

L-arginina cloridrato  
L-istidina cloridrato monoidrato  
L-istidina  
Polisorbato 20  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

24 mesi.

Il prodotto può essere tenuto per un totale di 7 giorni a 25 °C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).  
Non congelare.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0,5 mL di soluzione in serbatoio della siringa preriempita (vetro di tipo I) con ago presaldato (acciaio inossidabile), tappo (elastomero) dello stantuffo (tipo I) e cappuccio copriago (elastomero e polipropilene).

Una confezione contenente 1 siringa preriempita.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La siringa preriempita monouso è per uso individuale. Deve essere estratta dal frigorifero 30 minuti prima dell'iniezione al fine di raggiungere la temperatura ambiente.

#### Istruzione per lo smaltimento

Gettare immediatamente la siringa utilizzata nell'apposito contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungheria

**8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1817/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Omlyclo 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna siringa preriempita da 1 mL di soluzione contiene 150 mg di omalizumab\*.

\*Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante in una linea cellulare ovarica di criceto cinese (CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita (preparazione iniettabile)

Soluzione limpida o opalescente, da incolore a giallo-brunastro pallido.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

#### Asma allergico

Omlyclo è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età compresa tra 6 e <12 anni.

Il trattamento con Omlyclo deve essere considerato solo per i pazienti con asma di accertata natura IgE (immunoglobulina E) mediata (vedere paragrafo 4.2).

#### Adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni)

Omlyclo è indicato, come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con asma allergico severo persistente che al test cutaneo o di reattività *in vitro* sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno ridotta funzionalità polmonare (FEV<sub>1</sub> <80%) nonché frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche severe ripetute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

#### Bambini (da 6 a <12 anni di età)

Omlyclo è indicato, come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con asma allergico severo persistente che al test cutaneo o di reattività *in vitro* sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche severe ripetute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

### Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Omyclo è indicato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti (età pari o superiore a 18 anni) con CRSwNP severa per i quali la terapia con i corticosteroidi intranasali non fornisce un controllo adeguato della malattia.

### Orticaria cronica spontanea (CSU)

Omyclo è indicato, come terapia aggiuntiva, per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea in pazienti adulti e adolescenti (età pari o superiore a 12 anni) con risposta inadeguata al trattamento con antistaminici H1.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento di asma persistente severo, rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP) o orticaria cronica spontanea.

### Posologia

#### Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Il dosaggio per asma allergico e CRSwNP segue gli stessi principi di dosaggio. La dose appropriata e la frequenza di somministrazione di omalizumab per queste condizioni sono determinate dai livelli di IgE basali (UI/mL), rilevati prima di iniziare il trattamento, e dal peso corporeo (kg). Prima della somministrazione della dose iniziale, i pazienti devono determinare i propri livelli di IgE mediante qualsiasi test disponibile in commercio per le IgE sieriche totali al fine della definizione della loro dose. Sulla base di queste determinazioni possono essere necessari per ciascuna somministrazione da 75 a 600 mg di omalizumab in 1-4 iniezioni.

Nei pazienti con asma allergico e livelli di IgE al basale inferiori a 76 UI/mL è meno probabile osservare dei benefici (vedere paragrafo 5.1). Prima di iniziare la terapia il medico deve accertarsi che i pazienti adulti e adolescenti con livelli di IgE inferiori a 76 UI/mL ed i bambini (da 6 a < 12 anni) con livelli di IgE inferiori a 200 UI/mL abbiano inequivocabile reattività *in vitro* (RAST) ad un allergene perenne.

Vedere la Tabella 1 per la conversione e le Tabelle 2 e 3 per la determinazione della dose.

Omalizumab non deve essere somministrato ai pazienti i cui livelli di IgE basali o peso corporeo in chilogrammi non rientrano nei limiti della tabella dei dosaggi.

La dose massima raccomandata è di 600 mg di omalizumab ogni due settimane.

**Tabella 1 Conversione dalla dose a numero di siringhe, numero di iniezioni e volume totale iniettato con ciascuna somministrazione**

Dose (mg)	Numero di siringhe		Numero di iniezioni	Volume totale iniettato (mL)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

**Tabella 2 SOMMINISTRAZIONE OGNI 4 SETTIMANE. Dosi di omalizumab (milligrammi per dose) somministrate mediante iniezione sottocutanea ogni 4 settimane**

Valori basali di IgE (UI/mL)	Peso corporeo (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										
	SOMMINISTRAZIONE OGNI 2 SETTIMANE VEDERE TABELLA 3									

\*Pesi corporei inferiori a 30 kg non sono stati studiati negli studi clinici principali per CRSwNP.

**Tabella 3 SOMMINISTRAZIONE OGNI 2 SETTIMANE. Dosi di omalizumab (milligrammi per dose) somministrate mediante iniezione sottocutanea ogni 2 settimane**

Valori basali di IgE (UI/mL)	Peso corporeo (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	SOMMINISTRAZIONE OGNI 4 SETTIMANE VEDERE TABELLA 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400								450		525
>400-500						375	375	525		600
>500-600					375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	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	Dati insufficienti a raccomandare una dose				
>1 200-1 300	300	375	450	525						
>1 300-1 500	300	375	525	600						

\*Pesi corporei inferiori a 30 kg non sono stati studiati negli studi clinici principali per CRSwNP.

Durata del trattamento, monitoraggio e aggiustamento della dose

*Asma allergico*

Omlyclo è destinato ad un trattamento a lungo termine. Gli studi clinici hanno dimostrato che devono trascorrere almeno 12-16 settimane prima che il trattamento mostri efficacia. Dopo 16 settimane dall'inizio della terapia con Omlyclo i pazienti devono essere valutati dal proprio medico per verificare l'efficacia del trattamento prima che vengano effettuate ulteriori iniezioni. La decisione di continuare la terapia allo scadere della 16<sup>a</sup> settimana, o in occasioni successive, deve basarsi sull'osservazione di un marcato miglioramento del controllo complessivo dell'asma (vedere paragrafo 5.1. Valutazione complessiva dell'efficacia del trattamento da parte del medico).

### *Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)*

Negli studi clinici per la CRSwNP, sono state osservate modifiche del punteggio dei polipi nasali (NPS) e del punteggio di congestione nasale (NCS) a 4 settimane. La necessità di una terapia continuativa deve essere periodicamente rivalutata sulla base della gravità della malattia del paziente e del livello di controllo dei sintomi.

### *Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)*

La sospensione del trattamento provoca in genere un ritorno a livelli elevati di IgE libere ed ai sintomi a questo associati. I livelli di IgE totali sono elevati durante il trattamento e restano elevati fino ad un anno dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, una nuova misurazione dei livelli di IgE durante il trattamento non può essere usata come guida per la determinazione della dose. La determinazione della dose dopo un'interruzione del trattamento di durata inferiore ad un anno deve basarsi sui livelli sierici di IgE ottenuti al momento della determinazione iniziale della dose. I livelli di IgE sieriche totali possono essere rimisurati per la determinazione della dose se il trattamento è stato interrotto per un anno o più.

Le dosi devono essere aggiustate in caso di modifiche significative del peso corporeo (vedere Tabelle 2 e 3).

### *Orticaria cronica spontanea (CSU)*

La dose raccomandata è 300 mg per iniezione sottocutanea ogni quattro settimane.

Si consiglia ai prescrittori di rivalutare periodicamente la necessità di continuare la terapia.

L'esperienza da studi clinici di trattamento a lungo termine in questa indicazione è descritta nel paragrafo 5.1.

### *Popolazioni speciali*

#### *Anziani (dai 65 anni di età in poi)*

Sono disponibili dati limitati sull'utilizzo di omalizumab in pazienti oltre i 65 anni di età ma non vi è prova che i pazienti anziani necessitino di una dose diversa da quella usata nei pazienti adulti più giovani.

#### *Compromissione della funzionalità renale o epatica*

Non sono stati effettuati studi sull'effetto della compromissione della funzionalità renale o epatica sulla farmacocinetica di omalizumab. Poiché alle dosi cliniche la *clearance* di omalizumab è dominata dal sistema reticolo-endoteliale (RES), è improbabile che venga alterata dalla compromissione renale o epatica. Pur non essendo raccomandato un particolare aggiustamento della dose, omalizumab deve essere somministrato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

Nell'asma allergico, la sicurezza e l'efficacia di omalizumab in pazienti di età inferiore a 6 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Nella CRSwNP, la sicurezza e l'efficacia di omalizumab in pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Nella CSU, la sicurezza e l'efficacia di omalizumab in pazienti di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Solo per somministrazione sottocutanea. Omalizumab non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

Se per raggiungere la dose richiesta è necessaria più di una iniezione, le iniezioni devono essere ripartite attraverso due o più siti di iniezione (Tabella 1).

Se il medico lo ritiene appropriato, a partire dalla quarta somministrazione i pazienti senza storia nota di anafilassi possono procedere con l'auto-somministrazione di Omlyclo o ricevere l'iniezione da parte di una persona che si prende cura di loro (vedere paragrafo 4.4). Il paziente o chi si prende cura di lui deve essere stato istruito ad utilizzare la corretta tecnica di iniezione e a riconoscere i segni e i sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi.

I pazienti o chi si prende cura di loro devono essere stati istruiti ad iniettare l'intero quantitativo di Omlyclo seguendo le istruzioni per l'uso fornite nel foglio illustrativo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Generale

Omalizumab non è indicato per il trattamento delle esacerbazioni asmatiche acute, broncospasmo acuto o stato asmatico.

Omalizumab non è stato studiato in pazienti con sindrome da iperimmunoglobulina E o aspergilloso broncopolmonare allergica né per la prevenzione di reazioni anafilattiche, incluse quelle provocate da allergia alimentare, dermatite atopica o rinite allergica. Omalizumab non è indicato nel trattamento di queste condizioni.

La terapia con omalizumab non è stata studiata in pazienti con malattie autoimmuni, condizioni mediate da immunocomplessi, o compromissione renale o epatica preesistente (vedere paragrafo 4.2). Occorre prestare cautela nel somministrare omalizumab a queste popolazioni di pazienti.

Dopo aver iniziato la terapia con omalizumab in asma allergico o CRSwNP non è raccomandato interrompere bruscamente il trattamento con corticosteroidi per uso sistemico o inalatorio. Diminuzioni delle dosi di corticosteroidi devono essere effettuate sotto diretta supervisione di un medico e può rendersi necessario effettuarle gradualmente.

#### Disturbi del sistema immunitario

##### Reazioni allergiche di tipo I

Con l'assunzione di omalizumab possono verificarsi reazioni allergiche locali o sistemiche di tipo I, comprese anafilassi e shock anafilattico, anche dopo un lungo periodo di trattamento. Tuttavia, la maggior parte di tali reazioni si verifica entro 2 ore dalla prima e successiva iniezione di omalizumab, ma alcune sono insorte oltre le 2 ore e persino oltre le 24 ore dall'iniezione. La maggior parte delle reazioni anafilattiche si è verificata entro le prime 3 dosi di omalizumab. Pertanto, le prime 3 dosi devono essere somministrate da un operatore sanitario o sotto la supervisione di un operatore sanitario. Una storia di anafilassi non correlata a omalizumab può essere un fattore di rischio di anafilassi a seguito della somministrazione di omalizumab. Pertanto, ai pazienti con storia nota di anafilassi, omalizumab deve essere somministrato da un operatore sanitario, che deve avere sempre disponibili medicinali per il trattamento delle reazioni anafilattiche per l'uso immediato dopo la somministrazione di omalizumab. Se si verifica una reazione anafilattica o una qualsiasi altra reazione allergica grave, la somministrazione di omalizumab deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziata una terapia adeguata. I pazienti devono essere informati del fatto che tali reazioni sono possibili e che qualora si verificassero deve essere richiesto immediatamente l'intervento di un medico.



Negli studi clinici, in un piccolo numero di pazienti sono stati individuati anticorpi verso omalizumab (vedere paragrafo 4.8). La rilevanza clinica degli anticorpi anti-omalizumab non è bene conosciuta.

#### Malattia da siero

La malattia da siero e le reazioni simili a quelle della malattia da siero, che sono reazioni allergiche di tipo III ritardate, sono state osservate in pazienti trattati con anticorpi monoclonali umanizzati, compreso l'omalizumab. Il meccanismo fisiopatologico suggerito comprende la formazione e il deposito di immunocomplessi in seguito alla formazione di anticorpi diretti contro omalizumab. Questa evenienza si verifica solitamente dopo 1-5 giorni dalla somministrazione della prima iniezione o di quelle successive, anche dopo una lunga durata del trattamento. I sintomi suggestivi per una malattia da siero comprendono artrite/ artralgia, rash (orticaria o altre forme), febbre e linfadenopatia. Antistaminici e cortisonici possono essere utili nel prevenire o trattare questi disturbi ed i pazienti devono essere avvisati di segnalare qualsiasi sintomo sospetto.

#### Sindrome di Churg-Strauss e sindrome ipereosinofila

I pazienti con asma severo possono raramente presentare una sindrome ipereosinofila sistemica o una vasculite eosinofila granulomatosa allergica (sindrome di Churg-Strauss), che vengono entrambe generalmente trattate con corticosteroidi sistemici.

In rari casi, pazienti in terapia con medicinali anti-asma, compreso omalizumab, possono presentare o sviluppare eosinofilia e vasculite sistemiche. Tali eventi sono comunemente associati alla riduzione della terapia orale con corticosteroidi.

I medici devono prestare particolare attenzione a questi pazienti in quanto si possono sviluppare marcata eosinofilia, rash vasculitico, peggioramento dei sintomi polmonari, anomalie dei seni paranasali, complicanze cardiache, e/o neuropatia.

La sospensione di omalizumab deve essere considerata in tutti i casi severi con i suddetti disturbi del sistema immunitario.

#### Infezioni parassitarie (elminti)

Le IgE possono essere coinvolte nella risposta immunologica ad alcune infezioni da elminti. Nei pazienti con rischio cronico elevato di infezione da elminti, uno studio controllato verso placebo in pazienti allergici ha dimostrato un leggero aumento del tasso di infezione con omalizumab, sebbene il decorso, la gravità, e la risposta al trattamento dell'infezione fossero inalterati. Il tasso di infezione da elminti nel programma clinico complessivo, che non era stato disegnato per evidenziare tali infezioni, è stato inferiore a 1 su 1 000 pazienti. Tuttavia, può essere giustificato l'impiego di cautela nei pazienti a rischio elevato di infezioni da elminti, in particolare quando viaggiano in aree in cui le infezioni da elminti sono endemiche. Qualora i pazienti non rispondessero al trattamento anti-elminti raccomandato, deve essere considerata la possibilità di sospendere la terapia con omalizumab.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Poiché le IgE possono essere coinvolte nella risposta immunologica ad alcune infezioni da elminti, omalizumab può indirettamente diminuire l'efficacia dei medicinali per il trattamento delle infezioni elmintiche o delle infezioni sostenute da altri parassiti (vedere paragrafo 4.4).

Gli enzimi del citocromo P450, le pompe di efflusso ed i meccanismi di legame alle proteine non sono coinvolti nella clearance dell'omalizumab; pertanto, il potenziale di interazione tra farmaci è limitato. Non sono stati eseguiti studi di interazione tra medicinali o vaccini e omalizumab. Non esistono ragioni farmacologiche tali da aspettarsi che i medicinali comunemente prescritti nel trattamento di asma, CRSwNP o CSU possano interagire con omalizumab.

## Asma allergico

Negli studi clinici omalizumab è stato usato comunemente in associazione con corticosteroidi per via inalatoria e orale, beta agonisti per via inalatoria a breve e lunga durata d'azione, antagonisti dei leucotrieni, teofilline e antistaminici orali. Non vi è stata alcuna indicazione riguardo l'alterazione della sicurezza di omalizumab con questi altri medicinali antiasmatici di uso comune. Sono disponibili dati limitati circa l'utilizzo di omalizumab in associazione a immunoterapia specifica (terapia iposensibilizzante). In uno studio clinico durante il quale omalizumab è stato somministrato in concomitanza ad una immunoterapia, la sicurezza e l'efficacia di omalizumab associato all'immunoterapia specifica non sono risultate diverse da quelle di omalizumab in monoterapia.

## Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Negli studi clinici omalizumab è stato usato in concomitanza con mometasone spray intranasale, come da protocollo. Altri medicinali comunemente usati in concomitanza includono altri corticosteroidi intranasali, broncodilatatori, antistaminici, antagonisti del recettore dei leucotrieni, adrenergici/simpaticomimetici e anestetici nasali locali. Non ci sono state indicazioni che la sicurezza di omalizumab sia stata alterata dall'uso concomitante con questi altri medicinali comunemente usati.

## Orticaria cronica spontanea (CSU)

In studi clinici nella CSU, omalizumab è stato utilizzato in associazione con antistaminici (anti-H1, anti-H2) e antagonisti dei recettori leucotrienici (LTRA). Non vi è stata alcuna evidenza di alterazione della sicurezza di omalizumab quando utilizzato con questi medicinali rispetto al suo noto profilo di sicurezza nell'asma allergico. Inoltre un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha mostrato effetti rilevanti degli antistaminici H2 e dei LTRA sulla farmacocinetica di omalizumab (vedere paragrafo 5.2).

## Popolazione pediatrica

Studi clinici nella CSU hanno incluso alcuni pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni che assumevano omalizumab in associazione con antistaminici (anti-H1, anti-H2) e LTRA. Non sono stati condotti studi in bambini al di sotto dei 12 anni.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Una moderata quantità di dati su donne in gravidanza (300-1 000 esiti di gravidanza), basati sul registro delle gravidanze e su segnalazioni spontanee *post-marketing*, indica nessuna tossicità malformativa o feto/neonatale. Uno studio prospettico di registro delle gravidanze (EXPECT) in 250 donne in gravidanza con asma esposte a omalizumab ha evidenziato che la prevalenza di anomalie congenite maggiori è stata simile (8,1 % vs. 8,9%) tra le pazienti dello studio EXPECT e le pazienti con la stessa patologia (asma moderato e severo). L'interpretazione dei dati può essere influenzata dai limiti metodologici dello studio, compresi il campione ridotto e il disegno non randomizzato.

Omalizumab attraversa la barriera placentare. Gli studi sugli animali non indicano tuttavia effetti dannosi diretti o indiretti riguardo alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Nei primati non umani omalizumab è stato associato a riduzione delle piastrine dipendente dall'età, con una sensibilità relativamente maggiore negli animali giovani (vedere paragrafo 5.3).

Se clinicamente necessario, si può considerare l'uso di omalizumab durante la gravidanza.

### Allattamento

Le immunoglobuline G (IgG) sono presenti nel latte materno e si può pertanto assumere che omalizumab sia presente nel latte materno. Dati disponibili in primati non umani hanno mostrato l'escrezione di omalizumab nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Lo studio EXPECT, con 154 neonati esposti a omalizumab durante la gravidanza e nel corso dell'allattamento non ha evidenziato effetti avversi nei neonati allattati al seno. L'interpretazione dei dati può essere influenzata dai limiti metodologici dello studio, compresi il campione ridotto e il disegno non randomizzato.

Somministrate oralmente, le proteine dell'immunoglobulina G sono soggette a proteolisi intestinale e hanno scarsa biodisponibilità. Non si prevedono effetti su neonati/lattanti allattati con latte materno. Se clinicamente necessario, si può quindi considerare l'uso di omalizumab durante l'allattamento con latte materno.

### Fertilità

Non ci sono dati disponibili sulla fertilità nell'uomo per omalizumab. In studi non-clinici in primati non umani specificamente disegnati per valutare l'effetto sulla fertilità, comprensivi di studi sull'accoppiamento, non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile in seguito a somministrazioni ripetute di omalizumab fino a dosi di 75 mg/kg. Inoltre, in uno studio non-clinico separato sulla genotossicità, non sono stati osservati effetti genotossici.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Omalizumab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Durante gli studi clinici su asma allergico in pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state cefalea e reazioni nel sito di iniezione, comprendenti dolore, gonfiore, eritema, prurito. Negli studi clinici condotti in bambini da 6 a <12 anni di età, le reazioni avverse che sono state segnalate più comunemente sono mal di testa, piressia e dolore addominale superiore. La maggior parte delle reazioni è stata di lieve o moderata gravità. Negli studi clinici su CRSwNP in pazienti di età  $\geq 18$  anni, le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state mal di testa, capogiri, artralgia, dolore addominale superiore e reazioni nel sito di iniezione.

##### Elenco delle reazioni avverse

La Tabella 4 elenca le reazioni avverse registrate negli studi clinici nella popolazione con asma allergico e CRSwNP totale esaminata per la sicurezza trattata con omalizumab, secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e per frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ;  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) e molto raro ( $< 1/10\ 000$ ). Le reazioni osservate durante l'esperienza *post-marketing* sono elencate con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 4 Reazioni avverse in asma allergico e CRSwNP**

<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Non comune	Faringite
Raro	Infezione parassitaria
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non nota	Trombocitopenia idiopatica, inclusi casi severi
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Raro	Reazioni anafilattiche, altre condizioni allergiche gravi, sviluppo di anticorpi anti-omalizumab
Non nota	Malattia da siero, può comprendere febbre e linfadenopatia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	Cefalea*
Non comune	Sincope, parestesia, sonnolenza, capogiri#
<b>Patologie vascolari</b>	
Non comune	Ipotensione posturale, rossore
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	Broncospasmo allergico, tosse
Raro	Edema della laringe
Non nota	Vasculite granulomatosa allergica (i.e. Sindrome di Churg- Strauss)
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune	Dolore addominale superiore**.#
Non comune	Segni e sintomi dispeptici, diarrea, nausea
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune	Fotosensibilità, orticaria, eruzione cutanea, prurito
Raro	Angioedema
Non nota	Alopecia
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Comune	Artralgia†
Raro	Lupus eritematoso sistemico (LES)
Non nota	Mialgia, gonfiore alle articolazioni
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Molto comune	Piressia**
Comune	Reazioni al sito di iniezione quali gonfiore, eritema, dolore, prurito
Non comune	Malessere di tipo influenzale, gonfiore alle braccia, peso aumentato, stanchezza

\*: molto comune nei bambini da 6 a <12 anni di età

\*\* : nei bambini da 6 a <12 anni di età

# : comune negli studi sui polipi nasali

† : non nota negli studi su asma allergico

#### Orticaria cronica spontanea (CSU)

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza e la tollerabilità di omalizumab sono state studiate con dosi di 75 mg, 150 mg e 300 mg ogni quattro settimane in 975 pazienti con CSU, 242 dei quali trattati con placebo. Complessivamente, 733 pazienti sono stati trattati con omalizumab fino a 12 settimane e 490 pazienti fino a 24 settimane. Di questi, 412 pazienti sono stati trattati fino a 12 settimane e 333 pazienti sono stati trattati fino a 24 settimane alla dose di 300 mg.

##### Elenco delle reazioni avverse

Una tabella separata (Tabella 5) mostra le reazioni avverse per l'indicazione CSU derivanti da differenze di dose e di popolazioni trattate (con fattori di rischio, comorbidità, trattamenti concomitanti e età significativamente differenti [es. studi nell'asma includevano bambini di età compresa tra 6-12 anni]).

La tabella 5 elenca le reazioni avverse (eventi verificatisi in  $\geq 1\%$  di pazienti in ogni gruppo di trattamento e  $\geq 2\%$  più frequentemente in ogni gruppo di trattamento con omalizumab rispetto al placebo (dopo revisione medica)) riportate con 300 mg nei tre studi aggregati di fase III. Le reazioni avverse presentate sono divise in due gruppi: quelle individuate nei periodi di trattamento a 12 settimane e a 24 settimane.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi. All'interno di ciascuna classe per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate sulla base della frequenza, riportando per prime le reazioni più frequenti. La corrispondente classe di frequenza per ciascuna reazione avversa si basa sulla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ;  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$ ;  $< 1/1\ 000$ ); molto raro ( $< 1/10\ 000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 5 Reazioni avverse da dati di sicurezza aggregati per CSU (da giorno 1 a settimana 24) con 300 mg di omalizumab**

Settimana 12	Studi 1, 2 e 3 aggregati con omalizumab		Categoria di frequenza
	Placebo N=242	300 mg N=412	
<b>Infezioni ed infestazioni</b>			
Sinusite	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
Cefalea	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Comune
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e connettivale</b>			
Artralgia	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
Reazione a livello del sito di iniezione*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Comune
Settimana 24	Studi 1 e 3 aggregati con omalizumab		Categoria di frequenza
	Placebo N=163	300 mg N=333	
<b>Infezioni ed infestazioni</b>			
Infezione delle vie respiratorie superiori	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Comune

\* pur non mostrando una differenza rispetto al placebo del 2%, le reazioni a livello del sito di iniezione sono state incluse in quanto tutti i casi sono stati valutati come causalmente correlati al trattamento in studio

In uno studio di 48 settimane, 81 pazienti con CSU hanno ricevuto 300 mg di omalizumab ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.1). Il profilo di sicurezza dell'uso a lungo termine è risultato simile al profilo di sicurezza osservato negli studi di 24 settimane nella CSU.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### Disturbi del sistema immunitario

Per ulteriori informazioni, vedere il paragrafo 4.4.

##### Anafilassi

Negli studi clinici le reazioni anafilattiche sono state rare. Tuttavia, i dati raccolti dopo l'autorizzazione del medicinale in seguito ad una ricerca cumulativa nella banca dati sulla sicurezza hanno individuato 898 casi di anafilassi. Sulla base di una esposizione stimata di 566 923 anni paziente, ne risulta una frequenza di segnalazione di circa 0,2%.

##### Eventi tromboembolici arteriosi (ATE)

In studi clinici controllati e durante analisi ad interim di uno studio osservazionale, è stato osservato uno squilibrio numerico di eventi tromboembolici arteriosi. La definizione dell'endpoint composito ATE comprendeva ictus, attacco ischemico transitorio, infarto miocardico, angina instabile e morte cardiovascolare (compresa la morte per causa sconosciuta). Nell'analisi finale dello studio osservazionale, il tasso di ATE per 1 000 anni paziente è stato 7,52 (115/15 286 anni paziente) per i pazienti trattati con omalizumab e 5,12 (51/9 963 anni paziente) per i pazienti di controllo. In un'analisi multivariata di controllo dei fattori basali di rischio cardiovascolare, il rapporto di rischio è stato 1,32 (intervallo di confidenza al 95% 0,91-1,91). In un'analisi separata di studi clinici aggregati, che comprendeva tutti gli studi randomizzati in doppio cieco, controllati verso placebo della durata di 8 settimane o più, il tasso di ATE per 1 000 anni paziente è stato 2,69 (5/1 856 anni paziente) per i pazienti trattati con omalizumab e 2,38 (4/1 680 anni paziente) per il gruppo in placebo (rapporto dei tassi 1,13, intervallo di confidenza al 95% 0,24-5,71).

### Piastrine

Negli studi clinici, pochi pazienti presentavano una conta piastrinica al di sotto del limite inferiore del normale intervallo di laboratorio. Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati casi isolati di trombocitopenia idiopatica, inclusi casi severi.

### Infezioni parassitarie

Nei pazienti allergici con rischio cronico elevato di infezioni da elminti, uno studio controllato verso placebo ha evidenziato un leggero aumento numerico del tasso di infezione nel gruppo di pazienti trattati con omalizumab che non era statisticamente significativo. Il decorso, la gravità e la risposta al trattamento delle infezioni sono rimasti inalterati (vedere paragrafo 4.4).

### Lupus eritematoso sistemico

Nel corso della sperimentazione clinica e dopo l'autorizzazione del medicinale sono stati riportati casi di lupus eritematoso sistemico (LES) in pazienti con asma da moderato a severo e con orticaria cronica spontanea (Chronic spontaneous urticaria, CSU). La patogenesi del LES non è ancora ben chiara.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.**

## **4.9 Sovradosaggio**

La dose massima tollerata di Omlyclo non è stata determinata. Dosi singole per via endovenosa fino a 4 000 mg sono state somministrate a pazienti senza evidenza di tossicità dose-limitante. Il più alto dosaggio cumulativo somministrato ai pazienti è stato di 44 000 mg in un periodo di 20 settimane e questo dosaggio non ha provocato alcun effetto acuto inatteso.

In caso di sospetto sovradosaggio, il paziente deve essere mantenuto in osservazione per qualsiasi segno o sintomo anormale. Si deve cercare di istituire un trattamento medico appropriato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per uso sistemico, codice ATC: R03DX05

Omlyclo è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

### Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

#### Meccanismo d'azione

Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante che si lega in maniera selettiva all'immunoglobulina E (IgE) umana e previene il legame delle IgE al FcεRI (recettore ad alta affinità) su basofili e mastociti, riducendo in tal modo la quantità di IgE libera che può innescare la cascata allergica. L'anticorpo è una IgG1 kappa contenente regioni *framework* umane insieme a regioni ipervariabili (*Complementarity Determining Regions-CDR*) di un anticorpo murino che si lega alle IgE.

Nei soggetti atopici il trattamento con omalizumab riduce anche il numero dei recettori FcεRI situati sui basofili. Omalizumab inibisce l'infiammazione IgE mediata, come evidenziato dalla riduzione

degli eosinofili nel sangue e nei tessuti e dalla riduzione dei mediatori dell'inflammatione, compresi IL-4, IL-5 e IL-13, da parte di cellule immunitarie innate, adattative e cellule non immunitarie.

#### Effetti farmacodinamici

##### Asma allergico

Il rilascio *in vitro* di istamina dai basofili isolati dai soggetti trattati con omalizumab si è ridotto di circa il 90% a seguito di stimolazione con un allergene rispetto ai valori precedenti al trattamento.

Negli studi clinici in pazienti con asma allergico, i livelli sierici di IgE libere si sono abbassati in maniera dipendente dalla dose entro un'ora dalla prima somministrazione e si sono mantenuti stabili tra una dose e l'altra. Un anno dopo la sospensione della somministrazione di omalizumab, i livelli di IgE sono tornati ai livelli pre-trattamento e non è stato osservato alcun effetto rebound sui livelli di IgE dopo il periodo di eliminazione del medicinale.

##### Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Negli studi clinici in pazienti con CRSwNP, il trattamento con omalizumab ha portato a una riduzione dei livelli sierici di IgE libere (circa 95%) e un aumento dei livelli sierici di IgE totali, in misura simile a quanto osservato nei pazienti con asma allergico. L'aumento dei livelli sierici di IgE totali è dovuto alla formazione di complessi omalizumab-IgE che hanno una velocità di eliminazione più lenta rispetto alle IgE libere.

##### Orticaria cronica spontanea (CSU)

##### Meccanismo d'azione

Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante che si lega in maniera selettiva all'immunoglobulina E (IgE) umana e riduce i livelli di IgE libere. L'anticorpo è una IgG1 kappa contenente regioni *framework* umane insieme a regioni ipervariabili (*Complementarity Determining Regions – CDR*) di un anticorpo murino che si lega alle IgE. Di conseguenza, l'espressione dei recettori cellulari delle IgE (FcεRI) diminuisce. Non è del tutto chiaro come ciò si traduca in un miglioramento dei sintomi della CSU.

#### Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici in pazienti con CSU, la massima soppressione di IgE libere è stata osservata dopo 3 giorni dalla somministrazione della prima dose sottocutanea. Dopo somministrazioni ripetute una volta ogni 4 settimane, i livelli sierici di IgE prima della somministrazione sono rimasti stabili tra 12–24 settimane di trattamento. Dopo l'interruzione di omalizumab, i livelli di IgE libere hanno raggiunto i livelli precedenti il trattamento nell'arco di un periodo di follow-up senza trattamento di 16 settimane.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Asma allergico

##### Adulti e adolescenti di età ≥12 anni

L'efficacia e la sicurezza di omalizumab sono state dimostrate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 28 settimane (studio 1) che ha coinvolto 419 pazienti con asma allergico severo, di età compresa tra 12 e 79 anni, che presentavano ridotta funzionalità polmonare (prevista FEV<sub>1</sub> 40-80%) e scarso controllo della sintomatologia asmatica nonostante il trattamento con corticosteroidi ad alto dosaggio per via inalatoria e un beta2-agonista a lunga durata d'azione. I pazienti eligibili avevano avuto esacerbazioni asmatiche multiple che richiedevano un trattamento con corticosteroidi sistemici oppure erano stati ricoverati in ospedale o erano ricorsi al pronto soccorso a causa di una severa esacerbazione asmatica nel corso dell'anno precedente, nonostante il trattamento continuo con corticosteroidi ad alto dosaggio per via inalatoria e con un beta2-agonista a lunga durata d'azione. Omalizumab per via sottocutanea o il placebo sono stati somministrati come terapia aggiuntiva a >1 000 microgrammi di beclometasone dipropionato (o equivalente) oltre ad un beta2-agonista a lunga durata d'azione. Erano consentite terapie di mantenimento con corticosteroidi orali, teofillina e antagonisti dei leucotrieni (rispettivamente 22%, 27%, e 35% dei pazienti).

La frequenza di esacerbazioni asmatiche che richiedevano un trattamento con dosi relativamente alte di corticosteroidi sistemici rappresentava l'obiettivo primario. Omalizumab ha ridotto la frequenza di esacerbazioni asmatiche del 19% ( $p = 0,153$ ). Ulteriori valutazioni che hanno dimostrato significatività statistica ( $p < 0,05$ ) a favore di omalizumab comprendevano riduzioni delle esacerbazioni severe (dove la funzionalità polmonare del paziente era ridotta al di sotto del 60% del valore migliore personale e richiedeva il trattamento con corticosteroidi sistemici) e visite d'emergenza collegate all'asma (comprendenti ricoveri ospedalieri, pronto soccorso, e visite mediche non programmate), e miglioramenti evidenziati nella valutazione complessiva del medico dell'efficacia del trattamento, Qualità della Vita correlata all'Asma (AQL), sintomatologia asmatica e funzionalità polmonare.

Nell'analisi di un sottogruppo, i pazienti con IgE totali pre-trattamento  $\geq 76$  UI/mL avevano una maggior probabilità di ottenere un beneficio clinicamente significativo con omalizumab. In questi pazienti dello studio 1 omalizumab ha ridotto la frequenza di esacerbazioni asmatiche del 40% ( $p = 0,002$ ). Inoltre ulteriori pazienti della popolazione con IgE totali  $\geq 76$  UI/mL nel programma di omalizumab nell'asma severo avevano avuto risposte clinicamente significative. La Tabella 6 comprende i risultati sull'intera popolazione dello studio 1.

**Tabella 6 Risultati dello studio 1**

	Intera popolazione dello studio 1	
	Omalizumab N=209	Placebo N=210
<b>Esacerbazioni asmatiche</b>		
Frequenza per periodo di 28 settimane	0,74	0,92
Riduzione %, valore di p per rapporto tra tassi	19,4%, $p = 0,153$	
<b>Esacerbazioni asmatiche severe</b>		
Frequenza per periodo di 28 settimane	0,24	0,48
Riduzione %, valore di p per rapporto tra tassi	50,1%, $p = 0,002$	
<b>Visite d'emergenza</b>		
Frequenza per periodo di 28 settimane	0,24	0,43
Riduzione %, valore di p per rapporto tra tassi	43,9%, $p = 0,038$	
<b>Valutazione complessiva del medico</b>		
% dei pazienti che rispondono*	60,5 %	42,8 %
Valore di p**	$< 0,001$	
<b>Miglioramento della AQL</b>		
% di pazienti con miglioramento $\geq 0,5$	60,8 %	47,8 %
Valore di p	0,008	

\* marcato miglioramento o controllo completo

\*\* valore di p per la distribuzione generale della valutazione

Lo studio 2 ha valutato l'efficacia e la sicurezza di omalizumab in una popolazione di 312 pazienti con asma allergico severo che combaciava con la popolazione dello studio 1. Il trattamento con omalizumab in questo studio in aperto ha portato ad una riduzione del 61% della frequenza di esacerbazioni asmatiche clinicamente significative rispetto alla sola terapia antiasmatica in corso.

Quattro ulteriori ampi studi supportivi controllati verso placebo della durata da 28 a 52 settimane condotti su 1 722 adulti ed adolescenti (studi 3, 4, 5, 6) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di omalizumab in pazienti con asma persistente severo. La maggior parte dei pazienti non era adeguatamente controllata, tuttavia riceveva una terapia antiasmatica concomitante ridotta rispetto ai pazienti degli studi 1 o 2. Gli studi 3-5 usavano l'esacerbazione come obiettivo primario, mentre lo studio 6 valutava principalmente la riduzione dei corticosteroidi per via inalatoria.

Negli studi 3, 4 e 5 i pazienti trattati con omalizumab presentavano una riduzione della frequenza di esacerbazioni asmatiche rispettivamente del 37,5% ( $p=0,027$ ), 40,3% ( $p < 0,001$ ) e 57,6% ( $p < 0,001$ ) rispetto al placebo.

Nello studio 6, i pazienti con asma allergico significativamente più severo trattati con omalizumab sono riusciti a ridurre la dose di fluticasone a  $\leq 500$  microgrammi/giorno senza deterioramento del controllo dell'asma (60,3%) rispetto al gruppo placebo (45,8%,  $p < 0,05$ ).



La qualità della vita è stata misurata usando il Questionario Juniper Asthma-related Quality of Life. Per tutti i sei studi vi è stato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al basale dei punteggi della qualità della vita per i pazienti omalizumab rispetto al placebo o al gruppo di controllo.

Valutazione complessiva dell'efficacia del trattamento da parte del medico:

La valutazione complessiva del medico è stata effettuata in cinque studi sopraccitati, come misura generale del controllo dell'asma espresso dal medico. Il medico ha potuto tener conto del picco di flusso espiratorio (PEF), dei sintomi diurni e notturni, dell'utilizzo dei medicinali di salvataggio, spirometria ed esacerbazioni. In tutti e cinque gli studi, una percentuale significativamente superiore di pazienti trattati con omalizumab è stata ritenuta avere raggiunto un marcato miglioramento o un controllo completo dell'asma rispetto ai pazienti trattati con placebo.

#### *Bambini da 6 a <12 anni di età*

I dati principali a supporto della sicurezza ed efficacia di omalizumab nel gruppo di pazienti da 6 a <12 anni di età provengono da uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (Studio 7).

Lo Studio 7 è uno studio controllato verso placebo che ha incluso uno specifico sottogruppo (N=235) di pazienti come definiti nella presente indicazione, trattati con dosi elevate di corticosteroidi inalatori ( $\geq 500$   $\mu\text{g}/\text{die}$  di fluticasone o equivalente) in aggiunta ad un beta-agonista a lunga durata d'azione.

Una esacerbazione clinicamente significativa è stata definita come un peggioramento dei sintomi dell'asma a giudizio clinico dell'investigatore e comportava il raddoppio rispetto al basale della dose di corticosteroidi inalatorio per almeno 3 giorni e/o il trattamento al bisogno con corticosteroidi sistemici (orali o per via endovenosa) per almeno 3 giorni.

Nel sottogruppo specifico di pazienti che hanno ricevuto dosi elevate di corticosteroidi inalatori, il tasso di esacerbazioni dell'asma è risultato significativamente inferiore nel gruppo trattato con omalizumab rispetto al gruppo trattato con placebo. Alla settimana 24, la differenza tra i tassi di esacerbazione nei due gruppi di trattamento è risultata pari ad una riduzione del 34% per i pazienti trattati con omalizumab rispetto al placebo (rapporto tra le percentuali 0,662,  $p=0,047$ ). Nel secondo periodo di 28 settimane di trattamento in doppio cieco, la differenza tra i tassi di esacerbazione nei due gruppi di trattamento è risultata pari ad una riduzione del 63% per i pazienti trattati con omalizumab rispetto al placebo (rapporto tra le percentuali 0,37,  $p<0,001$ ).

Nel corso della settimana 52 del periodo di trattamento in doppio cieco (comprendente 24 settimane di trattamento con una dose fissa di steroidi e 28 settimane di trattamento con una dose variabile di steroidi) la differenza nelle percentuali tra i gruppi di trattamento è stata pari ad una riduzione relativa del 50% (rapporto tra le percentuali 0,504,  $p<0,001$ ) delle esacerbazioni per i pazienti trattati con omalizumab.

Al termine delle 52 settimane di trattamento, il gruppo trattato con omalizumab ha mostrato una maggiore riduzione dell'uso di beta-agonisti al bisogno rispetto al gruppo trattato con placebo, sebbene la differenza tra i due gruppi di trattamento non sia risultata statisticamente significativa. Relativamente alla valutazione globale dell'efficacia del trattamento alla fine del periodo di 52 settimane di trattamento in doppio cieco, nel sottogruppo di pazienti severi con alte dosi di corticosteroidi inalatori in associazione a beta-agonisti a lunga durata d'azione la percentuale di pazienti con efficacia di trattamento valutata "eccellente" è risultata maggiore mentre la percentuale di pazienti con efficacia di trattamento valutata "moderata" o "scarsa" è risultata minore nel gruppo trattato con omalizumab rispetto al gruppo trattato con placebo; la differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente significativa ( $p<0,001$ ), mentre non è risultata alcuna differenza nella valutazione soggettiva sulla qualità della vita dei pazienti tra il gruppo trattato con omalizumab e il gruppo trattato con placebo.

#### *Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)*

La sicurezza e l'efficacia di omalizumab sono state valutate in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo in pazienti con CRSwNP (Tabella 8). I pazienti hanno ricevuto

omalizumab o placebo per via sottocutanea ogni 2 o 4 settimane (vedere paragrafo 4.2). Tutti i pazienti hanno ricevuto una terapia di fondo di mometasone intranasale per l'intera durata dello studio. Chirurgia nasale precedente o uso precedente di corticosteroidi sistemici non erano richiesti per l'inclusione negli studi. I pazienti hanno ricevuto omalizumab o placebo per 24 settimane, seguite da un periodo di *follow-up* di 4 settimane. Le caratteristiche demografiche e al basale, comprese le comorbidità allergiche, sono descritte in Tabella 7.

**Tabella 7 Caratteristiche demografiche e al basale degli studi clinici sui polipi nasali**

Parametro	Polipi nasali-- Studio 1 N=138	Polipi nasali-- Studio 2 N=127
Età media (anni) (DS)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% maschile	63,8	65,4
Pazienti con uso di corticosteroide sistemico nell'anno precedente (%)	18,8	26,0
Punteggio endoscopico bilaterale dei polipi nasali (NPS): media (DS), scala 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Punteggio di congestione nasale (NCS): media (DS), scala 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Punteggio del senso dell'olfatto: media (DS), scala 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Punteggio totale SNOT-22: media (DS) scala 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Conta eosinofila (cellule/ $\mu$ L): media (DS)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
IgE totali UI/mL: media (DS)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Asma (%)	53,6	60,6
Lieve (%)	37,8	32,5
Moderato (%)	58,1	58,4
Severo (%)	4,1	9,1
Patologia respiratoria esacerbata da aspirina (%)	19,6	35,4
Rinite allergica	43,5	42,5

DS = deviazione standard; SNOT-22 = questionario del *Sino-Nasal Outcome Test 22*;

IgE = immunoglobulina E; UI = unità internazionali. Per NPS, NCS, e SNOT-22 punteggi elevati indicano una maggiore gravità della malattia.

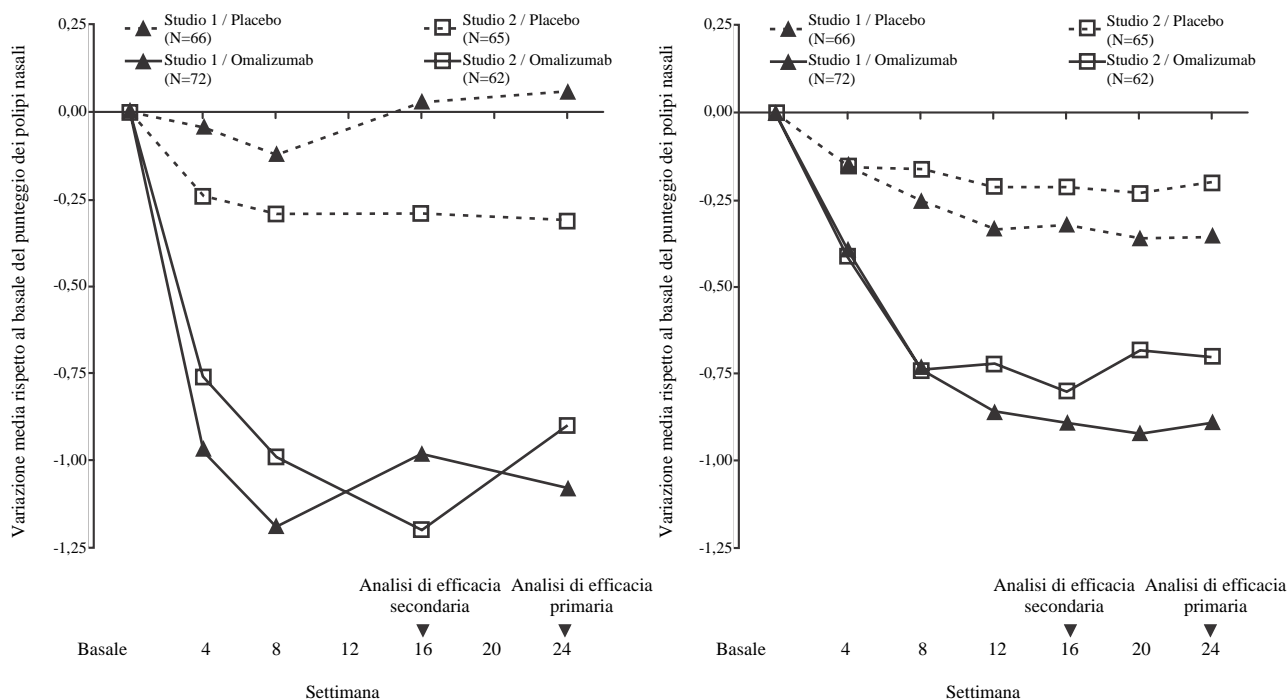
Gli obiettivi co-primari erano il punteggio bilaterale dei polipi nasali (NPS) e il punteggio medio di congestione nasale giornaliera (NCS) alla settimana 24. In entrambi gli studi clinici 1 e 2 sui polipi nasali, nei pazienti che hanno ricevuto omalizumab sono stati osservati miglioramenti maggiori rispetto al basale del NPS e della media settimanale del NCS alla settimana 24 rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo. I risultati degli studi 1 e 2 sui polipi nasali sono riportati in Tabella 8.

**Tabella 8 Cambiamento alla settimana 24 rispetto al basale dei punteggi clinici negli studi polipi nasali 1, polipi nasali 2, e dati aggregati**

	Polipi nasali studio 1		Polipi nasali studio 2		Polipi nasali risultati aggregati	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Punteggio dei polipi nasali						
Media al basale	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Variazione media dei LS alla settimana 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Differenza (95% IC)	-1,14 (-1,59, -0,69)		-0,59 (-1,05, -0,12)		-0,86 (-1,18, -0,54)	
Valore <i>p</i>	<0,0001		0,0140		<0,0001	
Media settimanale del punteggio di congestione nasale giornaliera						
Media al basale	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Variazione media dei LS alla settimana 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Differenza (95% IC)	-0,55 (-0,84, -0,25)		-0,50 (-0,80, -0,19)		-0,52 (-0,73, -0,31)	
Valore <i>p</i>	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Media al basale	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Variazione media dei LS alla settimana 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Differenza (95% IC)	-1,91 (-2,85, -0,96)		-2,09 (-3,00, -1,18)		-1,98 (-2,63, -1,33)	
Valore <i>p</i>	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Media al basale	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Variazione media dei LS alla settimana 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Differenza (95% IC)	-16,12 (-21,86, -10,38)		-15,04 (-21,26, -8,82)		-15,36 (-19,57, -11,16)	
Valore <i>p</i>	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
(DMI = 8.9)						
UPSIT						
Media al basale	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Variazione media dei LS alla settimana 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Differenza (95% IC)	3,81 (1,38, 6,24)		3,86 (1,57, 6,15)		3,84 (2,17, 5,51)	
Valore <i>p</i>	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=minimi quadrati; CI = intervallo di confidenza; TNSS = punteggio totale dei sintomi nasali; SNOT-22 = questionario del *Sino-Nasal Outcome Test 22*; UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test; DMI = differenza minima importante.

**Figura 1** Variazione media rispetto al basale del punteggio di congestione nasale e variazione media rispetto al basale del punteggio dei polipi nasali per gruppo di trattamento nello studio 1 e nello studio 2 sui polipi nasali



In un'analisi aggregata pre-specificata del farmaco al bisogno (corticosteroidi sistemici per  $\geq 3$  giorni consecutivi o polipectomia nasale) durante il periodo di trattamento di 24 settimane, la proporzione di pazienti che hanno richiesto il farmaco al bisogno è stata inferiore per omalizumab rispetto a placebo (2,3% verso 6,2%, rispettivamente). Il rapporto di probabilità di avere ricevuto il trattamento di soccorso per omalizumab rispetto a placebo è stato 0,38 (95% CI: 0,10, 1,49). In entrambi gli studi non sono stati segnalati casi di chirurgia sino nasale.

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di omalizumab nei pazienti con CRSwNP che hanno partecipato agli studi 1 e 2 sui polipi nasali sono state valutate in uno studio di estensione in aperto. I dati di efficacia di questo studio suggeriscono che il beneficio clinico fornito alla settimana 24 è stato sostenuto fino alla settimana 52. I dati di sicurezza sono stati complessivamente coerenti con il noto profilo di sicurezza di omalizumab.

### Orticaria cronica spontanea (CSU)

L'efficacia e la sicurezza di omalizumab sono state dimostrate in due studi randomizzati, controllati verso placebo, di fase III (studio 1 e 2) in pazienti con CSU che rimanevano sintomatici nonostante la terapia con antistaminici H1 a dosaggio approvato. Un terzo studio (studio 3) ha valutato principalmente la sicurezza di omalizumab in pazienti con CSU che rimanevano sintomatici nonostante il trattamento con antistaminici H1 a dosi fino a quattro volte quella approvata e il trattamento con antistaminici H2 e/o LTRA. I tre studi hanno arruolato 975 pazienti di età compresa tra 12 e 75 anni (età media 42,3 anni; 39 pazienti 12-17 anni, 54 pazienti  $\geq 65$  anni; 259 maschi e 716 femmine). Per tutti i pazienti era richiesto un controllo inadeguato dei sintomi, definito da un punteggio dell'attività urticante settimanale (UAS7, intervallo 0-42)  $\geq 16$  e da un punteggio della gravità del prurito settimanale (che è un componente della UAS7; intervallo 0-21)  $\geq 8$  durante i 7 giorni precedenti la randomizzazione, nonostante l'uso di un antistaminico per almeno 2 settimane prima.

Negli studi 1 e 2, i pazienti hanno avuto un punteggio medio della gravità del prurito settimanale compreso tra 13,7 e 14,5 al basale e un punteggio medio UAS7 di 29,5 e 31,7 rispettivamente. I pazienti nello studio 3 di sicurezza hanno avuto un punteggio medio della gravità del prurito settimanale di 13,8 e un punteggio medio UAS7 di 31,2 al basale. In tutti e tre gli studi, i pazienti

hanno riferito di ricevere in media da 4 a 6 medicinali (antistaminici H1 inclusi) per i sintomi della CSU, prima dell'arruolamento nello studio. I pazienti sono stati trattati con omalizumab 75 mg, 150 mg o 300 mg o placebo per iniezione sottocutanea ogni 4 settimane per 24 e 12 settimane negli studi 1 e 2, rispettivamente, e 300 mg o placebo per iniezione sottocutanea ogni 4 settimane per 24 settimane nello studio 3. Tutti gli studi hanno avuto un periodo di follow-up senza trattamento di 16 settimane.

L'obiettivo primario era la variazione dal basale alla settimana 12 del punteggio della gravità del prurito settimanale. Omalizumab alla dose di 300 mg ha ridotto il punteggio della gravità del prurito da 8,55 a 9,77 ( $p < 0,0001$ ) rispetto a una riduzione da 3,63 a 5,14 per il placebo (vedere Tabella 9). Risultati statisticamente significativi sono stati ulteriormente osservati nelle percentuali di risposta per  $UAS7 \leq 6$  (alla settimana 12) che sono state maggiori per i gruppi di trattamento con 300 mg, variando da 52-66% ( $p < 0,0001$ ) rispetto a 11-19% per i gruppi placebo, e risposta completa ( $UAS7=0$ ) è stata raggiunta dal 33-44% ( $p < 0,0001$ ) dei pazienti trattati con 300 mg rispetto al 5-9% dei pazienti nei gruppi placebo. Nei gruppi di trattamento con 300 mg i pazienti hanno raggiunto la maggior proporzione media di giorni liberi da angioedema dalla settimana 4 alla settimana 12, (91,0-96,1%;  $p < 0,001$ ) rispetto ai gruppi in placebo (88,1-89,2%). La variazione media dal basale alla settimana 12 del DLQI globale per i gruppi di trattamento con 300 mg è stata maggiore ( $p < 0,001$ ) rispetto al placebo mostrando un miglioramento che variava da 9,7-10,3 punti rispetto a 5,1-6,1 punti per i corrispondenti gruppi placebo.

**Tabella 9 Variazione dal basale alla settimana 12 del punteggio della gravità del prurito settimanale, studi 1, 2 e 3 (popolazione mITT\*)**

	Placebo	Omalizumab 300 mg
<b>Studio 1</b>		
N	80	81
Media (SD)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Differenza dei LS medi vs. placebo <sup>1</sup>	-	-5,80
95% CI per differenza	-	-7,49, -4,10
Valore-P vs. placebo <sup>2</sup>	-	<0,0001
<b>Studio 2</b>		
N	79	79
Media (SD)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Differenza dei LS medi vs. placebo <sup>1</sup>	-	-4,81
95% CI per differenza	-	-6,49, -3,13
Valore-P vs. placebo <sup>2</sup>	-	<0,0001
<b>Studio 3</b>		
N	83	252
Media (SD)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Differenza dei LS medi vs. placebo <sup>1</sup>	-	-4,52
95% CI per differenza	-	-5,97, -3,08
Valore-P vs. placebo <sup>2</sup>	-	<0,0001

\*Popolazione intent-to-treat modificata (mITT): ha incluso tutti i pazienti che erano stati randomizzati e che avevano ricevuto almeno una dose del medicinale in studio.

BOCF (Baseline Observation Carried Forward, riporto dell'osservazione al basale) è stata utilizzata per l'imputazione dei dati mancanti.

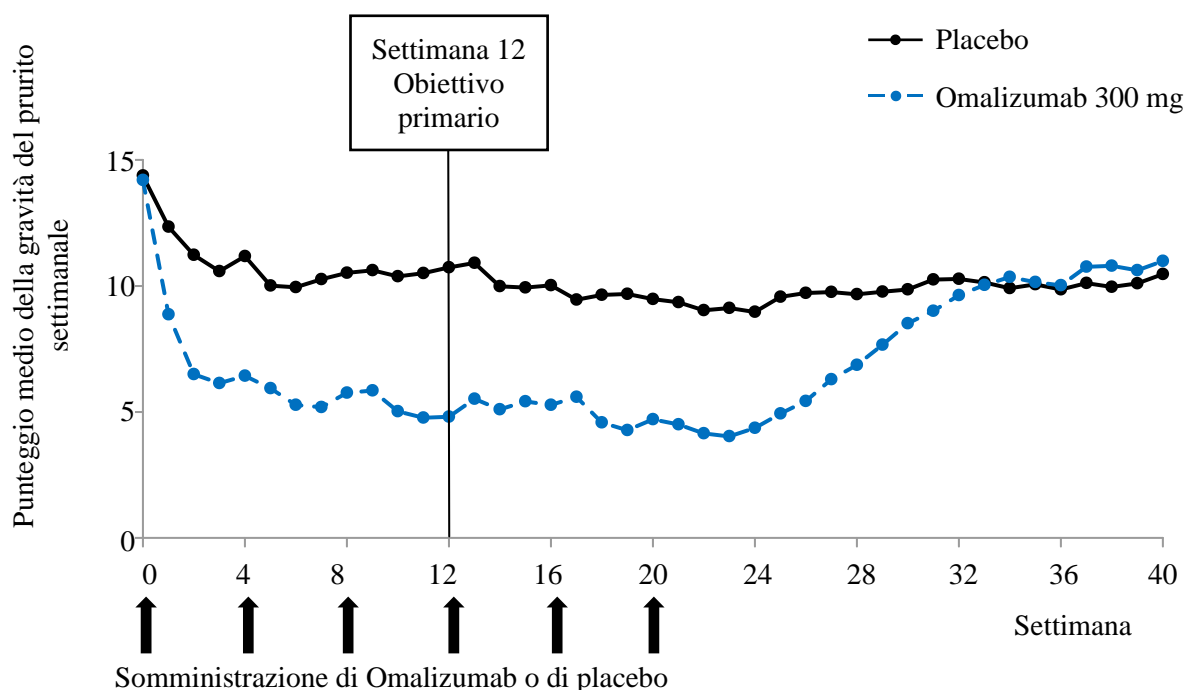
<sup>1</sup> LS medio è stato stimato usando un modello ANCOVA. Le stratificazioni sono basate sul punteggio della gravità del prurito settimanale al basale (<13 vs. ≥13) e sul peso al basale (<80 kg vs. ≥80 kg).

<sup>2</sup> valore-p deriva dal t-test ANCOVA.

La figura 2 mostra il punteggio medio della gravità del prurito settimanale nel tempo nello studio 1. I punteggi medi della gravità del prurito settimanale sono diminuiti significativamente con un effetto massimo intorno alla settimana 12 che si è mantenuto per il periodo di trattamento di 24 settimane. Nello studio 3 i risultati sono stati simili.

In tutti i tre studi il punteggio medio della gravità del prurito settimanale è aumentato gradualmente durante il periodo di follow-up libero da trattamento della durata di 16 settimane, coerentemente con la ricomparsa dei sintomi. I valori medi alla fine del periodo di follow-up sono stati simili a quelli del gruppo placebo ma inferiori ai rispettivi valori medi al basale.

**Figura 2** Punteggio medio della gravità del prurito settimanale nel tempo, studio 1 (popolazione mITT)



BOCF= riporto dell'osservazione al basale; mITT=popolazione intention-to-treat modificata

L'entità dei risultati di efficacia osservati alla settimana 24 di trattamento è stata paragonabile a quanto osservato alla settimana 12:

Per il dosaggio di 300 mg, negli studi 1 e 3, la diminuzione media rispetto al basale del punteggio di gravità del prurito settimanale è stata 9,8 e 8,6, la proporzione di pazienti con UAS7 $\leq$ 6 è stata 61,7% e 55,6%, e la proporzione di pazienti con risposta completa (UAS7=0) è stata 48,1% e 42,5%, rispettivamente (tutti  $p < 0,0001$ , quando confrontati al placebo).

I dati di studi clinici sugli adolescenti (da 12 a 17 anni) hanno incluso un totale di 39 pazienti, di cui 11 avevano ricevuto il dosaggio di 300 mg. I risultati per il dosaggio di 300 mg sono disponibili per 9 pazienti alla settimana 12 e 6 pazienti alla settimana 24 e mostrano una entità simile di risposta al trattamento con omalizumab rispetto alla popolazione adulta. La variazione media dal basale del punteggio di gravità del prurito settimanale ha mostrato una riduzione di 8,25 alla settimana 12 e di 8,95 alla settimana 24. Le percentuali di risposta sono state: 33% alla settimana 12 e 67% alla settimana 24 per UAS7=0, e 56% alla settimana 12 e 67% alla settimana 24 per UAS7 $\leq$ 6.

In uno studio di 48 settimane, 206 pazienti di età compresa tra 12 e 75 anni sono stati arruolati per un periodo di trattamento in aperto di 24 settimane con 300 mg di omalizumab ogni 4 settimane. I pazienti che hanno risposto al trattamento in questo periodo in aperto sono stati successivamente randomizzati a ricevere 300 mg di omalizumab (81 pazienti) o placebo (53 pazienti) ogni 4 settimane per ulteriori 24 settimane.

Il 21% dei pazienti rimasti in trattamento con omalizumab per 48 settimane ha mostrato segni di peggioramento clinico (punteggio UAS7  $\geq$ 12 per almeno 2 settimane consecutive dopo la randomizzazione tra le settimane 24 e 48), contro il 60,4% dei pazienti trattati con placebo alla settimana 48 (differenza del -39,4%,  $p < 0,0001$ , 95% CI: -54,5%, -22,5%).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di omalizumab è stata studiata in pazienti adulti e adolescenti con asma allergico così come in pazienti adulti con CRSwNP e in pazienti adulti e adolescenti con CSU. Le caratteristiche farmacocinetiche generali di omalizumab sono simili in queste popolazioni di pazienti.

## Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea, omalizumab viene assorbito con una biodisponibilità assoluta media del 62%. In seguito alla somministrazione di una dose singola per via sottocutanea in pazienti adulti ed adolescenti con asma o CSU, omalizumab è stato assorbito lentamente, raggiungendo il picco di concentrazione sierica dopo una media di 6-8 giorni. Nei pazienti asmatici, dopo la somministrazione di dosi multiple di omalizumab, le aree sotto la curva concentrazione sierica-tempo dal Giorno 0 al Giorno 14 allo stato stazionario sono state fino a 6 volte quelle registrate dopo la prima dose.

La farmacocinetica di omalizumab è lineare a dosi superiori a 0,5 mg/kg. Dopo la somministrazione di dosi di 75 mg, 150 mg o 300 mg ogni 4 settimane nei pazienti con CSU, le concentrazioni sieriche minime di omalizumab aumentano proporzionalmente con il livello di dose.

La somministrazione di omalizumab sia in formulazione liquida che liofilizzata ha portato a un simile profilo di concentrazione-tempo di omalizumab nel siero.

## Distribuzione

*In vitro*, omalizumab forma complessi di dimensioni limitate con le IgE. Complessi di precipitazione e complessi di peso molecolare superiore a un milione di dalton non sono stati osservati *in vitro* o *in vivo*. Sulla base della farmacocinetica di popolazione, la distribuzione di omalizumab è stata simile nei pazienti asmatici e in quelli con CSU. Il volume apparente di distribuzione nei pazienti con asma dopo somministrazione sottocutanea è stato di  $78 \pm 32$  mL/kg.

## Eliminazione

La clearance dell'omalizumab coinvolge i processi di clearance delle IgG nonché la clearance tramite legami specifici e formazione di complessi con il suo ligando bersaglio, IgE. L'eliminazione per via epatica delle IgG comprende la degradazione nel sistema reticoloendoteliale e nelle cellule endoteliali. Le IgG immodificate vengono inoltre escrete nella bile. Nei pazienti asmatici l'emivita di eliminazione sierica dell'omalizumab è in media di 26 giorni, con clearance apparente media di  $2,4 \pm 1,1$  mL/kg/giorno. Il raddoppio del peso corporeo ha approssimativamente raddoppiato la clearance apparente. Sulla base di simulazioni di farmacocinetica di popolazione, nei pazienti con CSU l'emivita di eliminazione sierica di omalizumab allo steady-state è stata in media di 24 giorni e la clearance apparente allo steady-state per un paziente di 80 kg è stata 3,0 mL/kg/die.

## Caratteristiche in popolazioni di pazienti

### *Età, Razza/etnia, Sesso, Indice di massa corporea*

#### *Pazienti con asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)*

La farmacocinetica di popolazione di omalizumab è stata analizzata al fine di valutare gli effetti delle caratteristiche demografiche. Le analisi di questi dati limitati indicano che non è necessario un aggiustamento della dose in base ad età (6-76 anni per i pazienti con asma allergico; 18-75 anni per i pazienti con CRSwNP), razza/etnia, sesso o indice di massa corporea (vedere paragrafo 4.2).

#### *Pazienti con CSU*

Sulla base di farmacocinetica di popolazione, sono stati valutati gli effetti delle caratteristiche demografiche e di altri fattori sull'esposizione a omalizumab. Inoltre sono stati valutati effetti covariati mediante l'analisi della relazione tra le concentrazioni di omalizumab e le risposte cliniche. Queste analisi indicano che nei pazienti con CSU non è necessario un aggiustamento della dose in base all'età (12-75 anni), razza/etnicità, sesso, peso corporeo, indice di massa corporea, IgE basali, autoanticorpi anti-FcεRI o uso concomitante di antistaminici H2 o LTRA.

### *Compromissione renale ed epatica*

Non esistono dati di farmacocinetica o farmacodinamica in pazienti con asma allergico o con CSU affetti da compromissione renale o epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La sicurezza di omalizumab è stata studiata nelle scimmie cynomolgus, dato che omalizumab si lega alle IgE delle scimmie cynomolgus ed umane con simile affinità. Anticorpi all'omalizumab sono stati ritrovati in alcune scimmie in seguito a somministrazione sottocutanea o endovenosa ripetuta. Tuttavia, non è stata osservata tossicità apparente, quale malattia mediata da immunocomplessi o citotossicità complemento-dipendente. Non è stata osservata una risposta anafilattica dovuta alla degranolazione dei mastociti nelle scimmie cynomolgus.

La somministrazione cronica di omalizumab fino a dosi di 250 mg/kg (almeno 14 volte la massima dose clinica raccomandata in mg/kg secondo la tabella sulle dosi raccomandate) è stata ben tollerata nei primati non umani (animali sia adulti che giovani), con eccezione di una diminuzione della conta piastrinica legata alla dose e dipendente dall'età, con maggior sensibilità negli animali giovani. La concentrazione sierica necessaria per ottenere una riduzione del 50% delle piastrine rispetto al basale nelle scimmie cynomolgus adulte era approssimativamente da 4 a 20 volte più elevata rispetto alle concentrazioni sieriche cliniche massime previste. Inoltre sono state osservate emorragie acute ed infiammazioni ai siti di iniezione nelle scimmie cynomolgus.

Non sono stati condotti studi formali di cancerogenesi con omalizumab.

Negli studi di riproduzione nelle scimmie cynomolgus, dosi sottocutanee fino a 75 mg/kg per settimana (almeno 8 volte la massima dose clinica raccomandata in mg/kg per un periodo di 4 settimane) non hanno provocato tossicità materna, embriotossicità o teratogenicità, se somministrate durante tutto il periodo di organogenesi e non hanno provocato effetti avversi sulla crescita fetale o neonatale, se somministrate durante la tarda gestazione, il parto e l'allattamento.

Omalizumab è escreto nel latte materno delle scimmie cynomolgus. I livelli di omalizumab rilevati nel latte erano pari allo 0,15% della concentrazione sierica materna.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

L-arginina cloridrato  
L-istidina cloridrato monoidrato  
L-istidina  
Polisorbato 20  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

24 mesi.

Il prodotto può essere tenuto per un totale di 7 giorni a 25 °C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.



## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

1 mL di soluzione in serbatoio della siringa preriempita (vetro di tipo I) con ago presaldato (acciaio inossidabile, tappo (elastomero) dello stantuffo (tipo I) e cappuccio copriago (elastomero e polipropilene).

Una confezione contenente 1 siringa preriempita e confezioni multiple contenenti 6 (6 x 1) o 10 (10 x 1) siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La siringa preriempita monouso è per uso individuale. Deve essere estratta dal frigorifero 30 minuti prima dell'iniezione al fine di raggiungere la temperatura ambiente.

### Istruzione per lo smaltimento

Gettare immediatamente la siringa utilizzata nell'apposito contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungheria

## **8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1817/002  
EU/1/24/1817/003  
EU/1/24/1817/004

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del(i) produttore(i) del principio attivo biologico

CELLTRION INC.  
23, Academy-ro,  
Yeonsu-gu  
Incheon, 22014,  
Repubblica di Corea

Nome ed indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Nuvisan France SARL  
2400, Route des Colles,  
06410, Biot,  
Francia

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ASTUCCIO ESTERNO PER CONFEZIONE SINGOLA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Omlyclo 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita  
omalizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Una siringa preriempita da 0,5 mL contiene 75 mg di omalizumab.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: L-arginina cloridrato, L-istidina cloridrato monoidrato, L-istidina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita con protezione dell'ago

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Usso sottocutaneo.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Esclusivamente monouso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Non congelare.  
Tenere la siringa nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungheria

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1817/001 1 siringa preriempita con protezione dell'ago.

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Omlyclo 75 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTATURA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Omlyclo 75 mg preparazione iniettabile  
omalizumab  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

0,5 mL

**6. ALTRO**



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ASTUCCIO ESTERNO PER CONFEZIONE SINGOLA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Omlyclo 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita  
omalizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Una siringa preriempita da 1 mL contiene 150 mg di omalizumab.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: L-arginina cloridrato, L-istidina cloridrato monoidrato, L-istidina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita con protezione dell'ago

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Usso sottocutaneo.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Esclusivamente monouso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Non congelare.  
Tenere la siringa nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungheria

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1817/002 1 siringa preriempita con protezione dell'ago

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Omlyclo 150 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ASTUCCIO ESTERNO PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Omlyclo 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita  
omalizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Una siringa preriempita da 1 mL contiene 150 mg di omalizumab.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: L-arginina cloridrato, L-istidina cloridrato monoidrato, L-istidina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

Confezione multipla: 6 (6 x 1) siringhe preriempite con protezione dell'ago

Confezione multipla: 10 (10 x 1) siringhe preriempite con protezione dell'ago

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Esclusivamente monouso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Non congelare.  
Tenere la siringa nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungheria

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1817/003 6 siringhe preriempite con protezione dell'ago (6 x 1)  
EU/1/24/1817/004 10 siringhe preriempite con protezione dell'ago (10 x 1)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Omlyclo 150 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ASTUCCIO INTERMEDIO PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Omlyclo 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita  
omalizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Una siringa preriempita da 1 mL contiene 150 mg di omalizumab.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: L-arginina cloridrato, L-istidina cloridrato monoidrato, L-istidina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita con protezione dell'ago. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Esclusivamente monouso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Non congelare.  
Tenere la siringa nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungheria

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1817/003 6 siringhe preriempite con protezione dell'ago (6 x 1)  
EU/1/24/1817/004 10 siringhe preriempite con protezione dell'ago (10 x 1)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Omlyclo 150 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE****18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTATURA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Omlyclo 150 mg preparazione iniettabile  
omalizumab  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 mL

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**



**Foglio illustrativo: informazioni per l'utente**  
**Omlyclo 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita**

omalizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Omlyclo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Omlyclo
3. Come usare Omlyclo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Omlyclo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**1. Cos'è Omlyclo e a cosa serve**

Omlyclo contiene il principio attivo omalizumab. Omalizumab è una proteina sintetica simile alle proteine naturali prodotte dall'organismo. Appartiene alla classe di medicinali chiamati anticorpi monoclonali.

Omlyclo è usato per il trattamento di:

- asma allergico
- rinosinusite cronica (infiammazione del naso e delle cavità nasali) con polipi nasali

Asma allergico

Questo medicinale è usato per prevenire il peggioramento dell'asma controllando i sintomi dell'asma allergico grave negli adulti, negli adolescenti e nei bambini (da 6 anni in poi) che stanno già ricevendo medicinali per l'asma, ma nei quali i sintomi dell'asma non sono ben controllati da medicinali come steroidi ad alto dosaggio per inalazione e beta-agonisti per inalazione.

Rinosinusite cronica con polipi nasali

Questo medicinale è usato per trattare la rinosinusite cronica con polipi nasali negli adulti (da 18 anni in poi) che stanno già ricevendo corticosteroidi intranasali (spray nasale con corticosteroide), ma nei quali i sintomi non sono ben controllati da questi medicinali. I polipi nasali sono piccole escrescenze sulla mucosa del naso. Omlyclo aiuta a ridurre le dimensioni dei polipi e migliora i sintomi, compresa la congestione nasale, la perdita del senso dell'olfatto, il muco nel retro della gola e il naso che cola.

Omlyclo agisce bloccando una sostanza nota come immunoglobulina E (IgE), che è prodotta dall'organismo. Le IgE contribuiscono a un tipo di infiammazione che svolge un ruolo chiave nel causare asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Omlyclo

### Non usi Omlyclo

- se è allergico a omalizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se pensa di essere allergico ad uno qualsiasi dei componenti, informi il medico perché non deve usare Omlyclo.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Omlyclo:

- se ha problemi ai reni o al fegato;
- se ha un disturbo nel quale il suo sistema immunitario attacca una parte del suo organismo (malattia autoimmune);
- se ha intenzione di viaggiare in regioni dove sono comuni le infezioni causate da parassiti perché Omlyclo può diminuire la resistenza a queste infezioni;
- se ha avuto in passato una grave reazione allergica (anafilassi), per esempio in seguito a un medicinale, una puntura di insetto o un cibo.

Omlyclo non cura i sintomi acuti dell'asma, quali un improvviso attacco d'asma. Pertanto Omlyclo non deve essere usato per trattare questi sintomi.

Non usi Omlyclo per prevenire o trattare altri disturbi di tipo allergico come le reazioni allergiche improvvise, la sindrome da iperimmunoglobulina E (un disturbo immunitario ereditario), l'aspergillosi (una malattia polmonare da funghi), l'allergia alimentare, l'eczema o la febbre da fieno perché Omlyclo non è stato studiato in queste condizioni.

### Faccia attenzione ai segni di reazioni allergiche e di altri effetti indesiderati gravi

Omlyclo può potenzialmente causare gravi effetti indesiderati. Deve fare attenzione ai segni di queste condizioni mentre usa Omlyclo. Chieda immediatamente l'aiuto di un medico se nota un qualsiasi segno di una reazione allergica grave o di altri effetti indesiderati gravi. Questi segni sono elencati al paragrafo 4, sotto "Effetti indesiderati gravi".

Prima che lei si inietti Omlyclo da solo o prima che l'iniezione le sia fatta da una persona che non è un operatore sanitario, è importante che lei riceva dal medico istruzioni su come riconoscere i sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi e come affrontare queste reazioni se si verificano (vedere paragrafo 3, "Come usare Omlyclo"). La maggior parte delle reazioni allergiche gravi si verifica entro le prime 3 dosi di Omlyclo.

### Bambini e adolescenti

#### Asma allergico

Omlyclo non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 anni. L'uso nei bambini di età inferiore a 6 anni non è stato studiato.

#### Rinosinusite cronica con polipi nasali

Omlyclo non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. L'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stato studiato.

### Altri medicinali e Omlyclo

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Questo è importante soprattutto se sta prendendo:

- medicinali per il trattamento di una infezione causata da un parassita, in quanto Omlyclo può ridurre l'effetto di questi medicinali,
- corticosteroidi per inalazione e altri medicinali per l'asma allergico.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale. Il medico discuterà con lei i benefici e i potenziali rischi dell'uso di questo medicinale durante la gravidanza.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Omlyclo, informi immediatamente il medico.

Omlyclo può passare nel latte materno. Se sta allattando con latte materno o se pianifica di allattare con latte materno, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È poco probabile che Omlyclo possa influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **3. Come usare Omlyclo**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, o l'infermiere o il farmacista.

### **Come si usa Omlyclo**

Omlyclo si usa come iniezione sotto la pelle (conosciuta come iniezione sottocutanea).

#### Iniezione di Omlyclo

- Deciderà con il medico se può iniettarsi Omlyclo da solo/a. Le prime 3 dosi sono sempre somministrate da un operatore sanitario o sotto la sua supervisione (vedere paragrafo 2).
- È importante essere adeguatamente istruiti su come iniettare il medicinale, prima di farsi l'iniezione.
- Anche una persona che l'assiste (per esempio un parente) può farle l'iniezione di Omlyclo dopo essere stata adeguatamente istruita.

Per istruzioni dettagliate su come iniettare Omlyclo, legga "Istruzioni per l'uso di Omlyclo siringa preriempita" alla fine di questo foglio illustrativo.

#### Istruzioni su come riconoscere reazioni allergiche gravi

È inoltre importante che lei non si inietti Omlyclo da solo fino a quando non è stato istruito dal medico o dall'infermiere su:

- come riconoscere i segni e sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi;
- cosa fare se i sintomi si verificano.

Per ulteriori informazioni sui segni e sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi, vedere il paragrafo 4.

### **Quantità da usare**

Il medico deciderà la dose di Omlyclo per lei necessaria e la frequenza con cui lo deve usare. Ciò dipende dal suo peso corporeo e dai risultati dell'esame del sangue effettuato prima di iniziare il trattamento per misurare il livello di IgE nel sangue.

Saranno necessarie da 1 a 4 iniezioni alla volta. Avrà bisogno delle iniezioni ogni due settimane, oppure ogni quattro settimane.

Continui a prendere il suo attuale medicinale per l'asma e/o i polipi nasali durante il trattamento con Omlyclo. Non smetta di prendere i medicinali per l'asma e/o per i polipi nasali senza avere prima consultato il medico.

Può non notare un miglioramento immediato dopo l'inizio del trattamento con Omlyclo. Nei pazienti con polipi nasali, gli effetti si vedono dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento. Nei pazienti asmatici di solito l'effetto pieno si raggiunge dopo 12-16 settimane.

## **Uso nei bambini e negli adolescenti**

### Asma allergico

Omlyclo può essere usato nei bambini e negli adolescenti di età dai 6 anni in poi, che stanno già assumendo medicinali per l'asma ma i cui sintomi asmatici non sono bene controllati da medicinali come steroidi per inalazione ad alte dosi e beta agonisti per inalazione. Il medico saprà individuare la quantità di Omlyclo di cui il bambino ha bisogno e quanto spesso avrà bisogno di prenderlo. Questo dipenderà dal peso del bambino e dai risultati dell'esame del sangue effettuato prima dell'inizio del trattamento per misurare la quantità di IgE nel sangue del bambino.

L'autosomministrazione di Omlyclo non è prevista per i bambini (età compresa tra 6 e 11 anni). Tuttavia, se il medico lo ritiene opportuno, l'iniezione di Omlyclo può essere eseguita da una persona che si prende cura di loro, dopo avere ricevuto un'adeguata istruzione.

### Rinosinusite cronica con polipi nasali

Omlyclo non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

## **Se non ha preso una dose di Omlyclo**

Se ha saltato un appuntamento, contatti il medico o l'ospedale al più presto per fissarne uno nuovo.

Se ha dimenticato di somministrarsi una dose di Omlyclo, si inietti la dose non appena se ne accorge. Poi contatti il medico per sapere quando si deve iniettare la dose successiva.

## **Se interrompe il trattamento con Omlyclo**

Non interrompa il trattamento con Omlyclo, a meno che non lo dica il medico. L'interruzione o la cessazione del trattamento con Omlyclo possono far ricomparire i sintomi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati causati da Omlyclo sono di solito di lieve o moderata entità ma occasionalmente possono essere gravi.

### Effetti indesiderati gravi:

Se nota uno qualsiasi dei sintomi dei seguenti effetti indesiderati, chiedi immediatamente assistenza medica:

Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)

- Reazioni allergiche gravi (compresa l'anafilassi). I sintomi possono comprendere: eruzione cutanea, prurito o orticaria sulla pelle, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua, della laringe (corde vocali), della trachea o di altre parti del corpo, battito cardiaco accelerato, capogiri e stordimento, confusione, respiro corto, sibilo respiratorio o difficoltà di respirazione, pelle o labbra blu, svenimento o perdita di coscienza. Se ha una storia di gravi reazioni allergiche (anafilassi) non correlate a Omlyclo, può avere un rischio maggiore di sviluppare una grave reazione allergica in seguito all'uso di Omlyclo.
- Lupus eritematoso sistemico (LES). I sintomi possono comprendere dolore muscolare, dolore e gonfiore delle articolazioni, eruzione cutanea, febbre, perdita di peso e affaticamento.

Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Sindrome di Churg-Strauss o sindrome ipereosinofila. Possono comparire uno o più dei seguenti sintomi: gonfiore, dolore o eruzione cutanea intorno ai vasi sanguigni o linfatici, livello elevato di un tipo specifico di globuli bianchi (eosinofilia marcata), peggioramento dei problemi di respirazione, congestione nasale, problemi cardiaci, dolore, intorpidimento, formicolio a braccia, gambe.

- Ridotta conta piastrinica nel sangue con sintomi quali sanguinamento o contusioni più facili del solito.
- Malattia da siero. Possono comparire uno o più dei seguenti sintomi: dolore alle articolazioni con o senza gonfiore o rigidità, eruzioni cutanee, febbre, linfonodi ingrossati, dolore ai muscoli.

Altri effetti indesiderati comprendono:

Molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- febbre (nei bambini)

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- reazioni al sito di iniezione quali dolore, gonfiore, prurito e arrossamento
- dolore nella parte alta della pancia
- mal di testa (molto comune nei bambini)
- sensazione di capogiro
- dolore alle articolazioni (artralgia)

Non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- sensazione di sonnolenza o stanchezza
- formicolio o intorpidimento delle mani o dei piedi
- svenimento, pressione bassa in posizione seduta o in piedi (ipotensione posturale), rossore
- mal di gola, tosse, problemi respiratori acuti
- sensazione di malessere (nausea), diarrea, indigestione
- prurito, orticaria, eruzione cutanea, maggiore sensibilità della pelle al sole
- aumento di peso
- sintomi di tipo influenzale
- braccia gonfie

Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)

- infezione da parassiti

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- dolore muscolare e gonfiore alle articolazioni
- perdita di capelli

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Omlyclo**

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese. Prima dell'uso, l'astuccio contenente la siringa preriempita può essere conservato per un periodo complessivo di 7 giorni a temperatura ambiente (25 °C).
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
- Non utilizzare se la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Omlyclo**

- Il principio attivo è omalizumab. Una siringa da 0,5 mL di soluzione contiene 75 mg di omalizumab.

- Gli altri componenti sono L-arginina cloridrato, L-istidina cloridrato monoidrato, L-istidina, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di Omlyclo e contenuto della confezione**

Omlyclo soluzione iniettabile è una soluzione limpida o opaca, da incolore a giallo-brunastro pallido, contenuta in una siringa preriempita.

Omlyclo 75 mg soluzione iniettabile è disponibile in una confezione contenente 1 siringa preriempita.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungheria

### **Produttore**

Nuvisan France SARL  
2400, Route des Colles,  
06410, Biot,  
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

### **België/Belgique/Belgien**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 1 528 7418  
[BEinfo@celltrionhc.com](mailto:BEinfo@celltrionhc.com)

### **България**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Тел.: +36 1 231 0493

### **Česká republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

### **Danmark**

Celltrion Healthcare Denmark ApS  
[Contact\\_dk@celltrionhc.com](mailto:Contact_dk@celltrionhc.com)

### **Deutschland**

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  
Tel: +49 303 464 941 50  
[infoDE@celltrionhc.com](mailto:infoDE@celltrionhc.com)

### **Eesti**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493  
[contact\\_fi@celltrionhc.com](mailto:contact_fi@celltrionhc.com)

### **España**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

### **Ελλάδα**

BIANEΞ A.E.  
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

### **Lietuva**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

### **Luxembourg/Luxemburg**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 1 528 7418  
[BEinfo@celltrionhc.com](mailto:BEinfo@celltrionhc.com)

### **Magyarország**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

### **Malta**

Mint Health Ltd.  
Tel: +356 2093 9800

### **Nederland**

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  
Tel: + 31 20 888 7300  
[NLinfo@celltrionhc.com](mailto:NLinfo@celltrionhc.com)

### **Norge**

Celltrion Healthcare Norway AS  
[Contact\\_no@celltrionhc.com](mailto:Contact_no@celltrionhc.com)

### **Österreich**

Astro-Pharma GmbH  
Tel: +43 1 97 99 860

### **Polska**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

**France**

Celltrion Healthcare France SAS  
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

**Hrvatska**

Oktal Pharma d.o.o.  
Tel: +385 1 6595 777

**Ireland**

Celltrion Healthcare Ireland Limited  
Tel: +353 1 223 4026  
[enquiry\\_ie@celltrionhc.com](mailto:enquiry_ie@celltrionhc.com)

**Ísland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Sími: +36 1 231 0493  
[contact\\_fi@celltrionhc.com](mailto:contact_fi@celltrionhc.com)

**Italia**

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.  
Tel: +39 0247 927040  
[celltrionhealthcare\\_italy@legalmail.it](mailto:celltrionhealthcare_italy@legalmail.it)

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tāl.: +36 1 231 0493

**België/Belgique/Belgien**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 1 528 7418  
[BEinfo@celltrionhc.com](mailto:BEinfo@celltrionhc.com)

**България**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Тел.: +36 1 231 0493

**Česká republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Danmark**

Celltrion Healthcare Denmark ApS  
[Contact\\_dk@celltrionhc.com](mailto:Contact_dk@celltrionhc.com)

**Deutschland**

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  
Tel: +49 303 464 941 50  
[infoDE@celltrionhc.com](mailto:infoDE@celltrionhc.com)

**Eesti**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Portugal**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

**România**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Slovenija**

OPH Oktal Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 1 519 29 22

**Slovenská republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Suomi/Finland**

Celltrion Healthcare Finland Oy.  
Puh/Tel: +358 29 170 7755  
[contact\\_fi@celltrionhc.com](mailto:contact_fi@celltrionhc.com)

**Sverige**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493  
[contact\\_se@celltrionhc.com](mailto:contact_se@celltrionhc.com)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Celltrion Healthcare Ireland Limited  
Tel: +353 1 223 4026  
[enquiry\\_ie@celltrionhc.com](mailto:enquiry_ie@celltrionhc.com)

**Lietuva**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

**Luxembourg/Luxemburg**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 1 528 7418  
[BEinfo@celltrionhc.com](mailto:BEinfo@celltrionhc.com)

**Magyarország**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

**Malta**

Mint Health Ltd.  
Tel: +356 2093 9800

**Nederland**

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  
Tel: + 31 20 888 7300  
[NLinfo@celltrionhc.com](mailto:NLinfo@celltrionhc.com)

**Norge**

Celltrion Healthcare Norway AS  
[Contact\\_no@celltrionhc.com](mailto:Contact_no@celltrionhc.com)

[contact\\_fi@celltrionhc.com](mailto:contact_fi@celltrionhc.com)

### **España**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

### **Ελλάδα**

BIANEE A.E.  
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

### **France**

Celltrion Healthcare France SAS  
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

### **Hrvatska**

Oktal Pharma d.o.o.  
Tel: +385 1 6595 777

### **Ireland**

Celltrion Healthcare Ireland Limited  
Tel: +353 1 223 4026  
[enquiry\\_ie@celltrionhc.com](mailto:enquiry_ie@celltrionhc.com)

### **Ísland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Sími: +36 1 231 0493  
[contact\\_fi@celltrionhc.com](mailto:contact_fi@celltrionhc.com)

### **Italia**

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.  
Tel: +39 0247 927040  
[celltrionhealthcare\\_italy@legalmail.it](mailto:celltrionhealthcare_italy@legalmail.it)

### **Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741741

### **Latvija**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tāl.: +36 1 231 0493

### **Österreich**

Astro-Pharma GmbH  
Tel: +43 1 97 99 860

### **Polska**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

### **Portugal**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

### **România**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

### **Slovenija**

OPH Oktal Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 1 519 29 22

### **Slovenská republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

### **Suomi/Finland**

Celltrion Healthcare Finland Oy.  
Puh/Tel: +358 29 170 7755  
[contact\\_fi@celltrionhc.com](mailto:contact_fi@celltrionhc.com)

### **Sverige**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493  
[contact\\_se@celltrionhc.com](mailto:contact_se@celltrionhc.com)

### **United Kingdom (Northern Ireland)**

Celltrion Healthcare Ireland Limited  
Tel: +353 1 223 4026  
[enquiry\\_ie@celltrionhc.com](mailto:enquiry_ie@celltrionhc.com)

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>



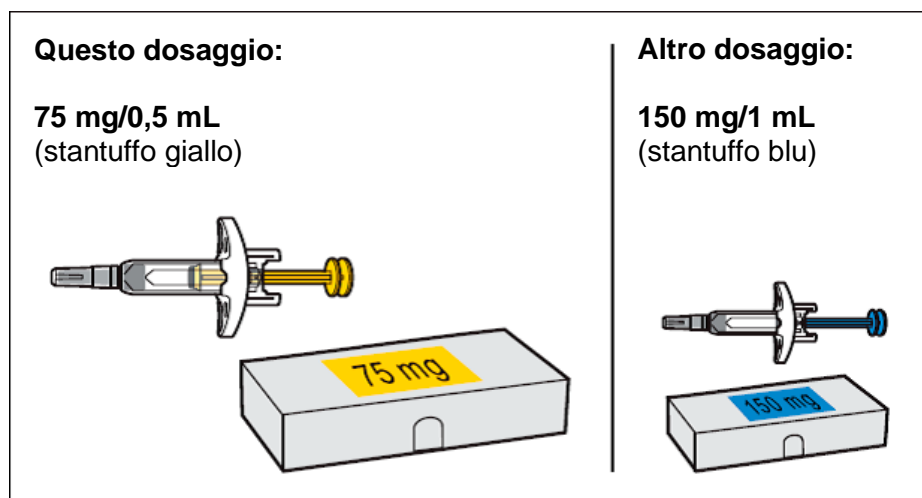
## ISTRUZIONI PER L'USO DI OMLYCLO SIRINGA PRERIEMPITA

Legga e segua le istruzioni per l'uso che accompagnano la siringa preriempita di Omlyclo prima di iniziare a utilizzarla e ogni volta che riceve una nuova prescrizione. Potrebbero esserci nuove informazioni.

Queste informazioni non sostituiscono il colloquio con il medico in merito alla sua condizione medica o al trattamento.

I bambini (di età compresa tra 6 e meno di 12 anni) non devono iniettarsi la siringa preriempita di Omlyclo da soli. Tuttavia, se il medico lo ritiene opportuno, l'iniezione può essere eseguita da una persona che si prende cura di loro, dopo avere ricevuto un'adeguata istruzione.

Le siringhe preriempite di Omlyclo sono disponibili in **2 dosaggi** (vedere la *Figura A*). Queste istruzioni devono essere utilizzate per il dosaggio da 75 mg/0,5 mL. Il tipo di siringa preriempita che riceve dipende dalla prescrizione del medico (vedere *Figura C: Schema di dosaggio*). Controlli l'etichetta sull'astuccio e il colore dello stantuffo per accertarsi che il dosaggio sia corretto.



**Figura A**

### Importanti informazioni sulla sicurezza

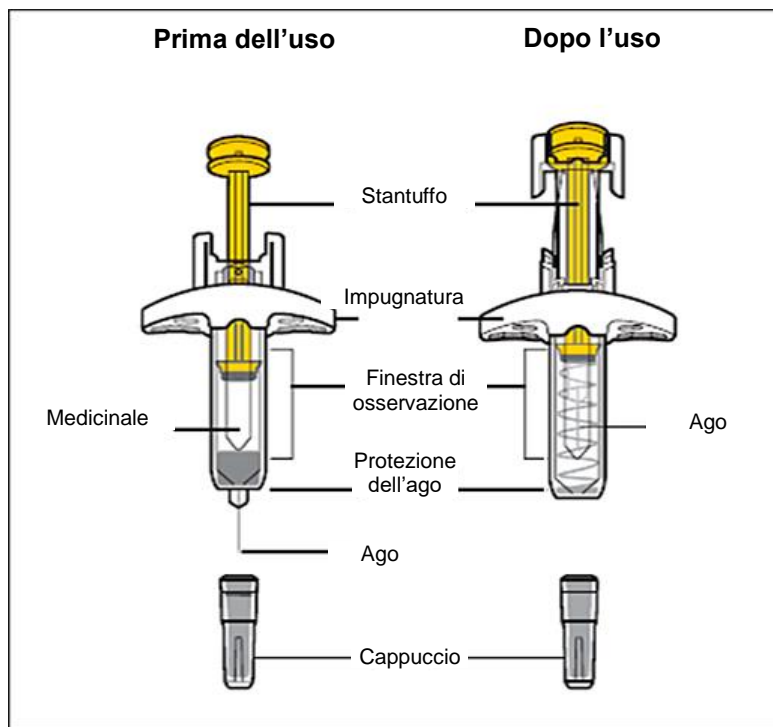
- **Tenere la siringa preriempita fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. La siringa preriempita contiene parti piccole.**
- **Non** aprire l'astuccio sigillato fino a quando non si è pronti a usare la siringa preriempita.
- **Non** usare la siringa preriempita se il sigillo sull'astuccio o il sigillo del vassoio di plastica è manomesso in quanto l'uso potrebbe non essere sicuro.
- Non lasciare mai incustodita la siringa preriempita dove altri potrebbero manometterla.
- **Non** agitare la siringa preriempita.
- **Non** rimuovere il cappuccio copriago fino al momento di praticare l'iniezione.
- La siringa preriempita non può essere riutilizzata. Eliminare la siringa preriempita immediatamente dopo l'uso in un contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti (vedere il passaggio **13. Smaltimento della siringa preriempita**).

### Conservazione di Omlyclo soluzione iniettabile in siringa preriempita

- Conservare la siringa preriempita in frigorifero tra 2 °C e 8 °C. Conservare questo medicinale ben chiuso nel suo astuccio per proteggerlo dalla luce.
- **Non congelare** la siringa preriempita.
- Prima di preparare la siringa preriempita per l'iniezione, ricordarsi di toglierla dal frigorifero e lasciare che raggiunga la temperatura ambiente (25 °C) per circa 30 minuti. Lasciare la siringa preriempita nell'astuccio per proteggere il medicinale dalla luce.
- Il tempo di permanenza della siringa preriempita a temperatura ambiente (25 °C) prima dell'uso non deve superare i 7 giorni.

- **Non** usare la siringa preriempita dopo la data di scadenza riportata sull'astuccio e sull'etichetta della siringa preriempita. Se è scaduta, restituire alla farmacia l'intera confezione.
- **Non** usare la siringa preriempita se è caduta o è visibilmente danneggiata.

**Parti della siringa preriempita (vedere *Figura B*)**



**Figura B**

## Preparazione all'iniezione












Dose (mg)	Siringhe preriempite necessarie	
	Gialle (75 mg/0,5 mL)	Blu (150 mg/1 mL)
75		
150		
225	 +	
300		
375	 +	
450		
525	 +	
600		

Figura C

### 1. Prendere l'occorrente per l'iniezione

- 1.a. Preparare una superficie piana e pulita, ad es. un tavolo o un bancone, in una zona ben illuminata.
- 1.b. Estrarre dal frigorifero il numero di astucci di siringhe preriempite necessario per somministrare la dose prescritta.

Nota: a seconda della dose prescritta dal proprio operatore sanitario, potrebbe essere necessario preparare una o più siringhe preriempite e iniettare il contenuto di tutte. Il seguente schema illustra quante iniezioni di ciascun dosaggio sono necessarie per la dose prescritta (vedere *Figura C: Schema di dosaggio*).

- 1.c. Assicurarsi di avere a disposizione quanto segue:
  - Astuccio contenente la siringa preriempita.

#### Non inclusi nell'astuccio:

- 1 tampone imbevuto di alcool
- 1 batuffolo di cotone o garza
- 1 cerotto
- Contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti

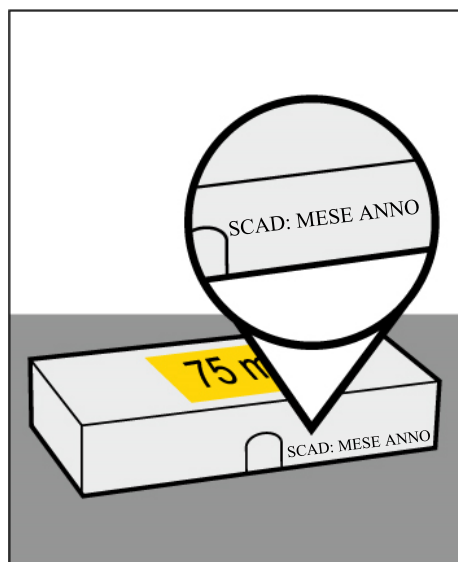
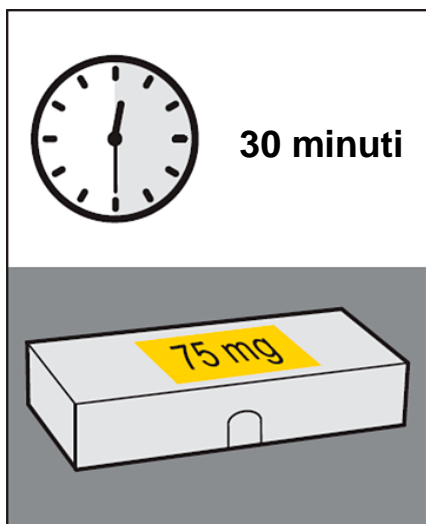


Figura D

### 2. Controllare la scadenza riportata sull'astuccio (vedere *Figura D*).

- **Non** usare se la data di scadenza è stata superata. Se la data di scadenza è stata superata, restituire alla farmacia l'intera confezione.

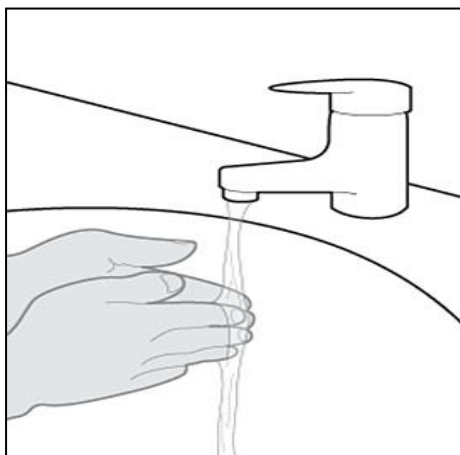


**Figura E**

**3. Attendere 30 minuti.**

3.a. Lasciare **chiuso** l'astuccio contenente la siringa preriempita a temperatura ambiente (25 °C) per 30 minuti in modo che si riscaldi (vedere *Figura E*).

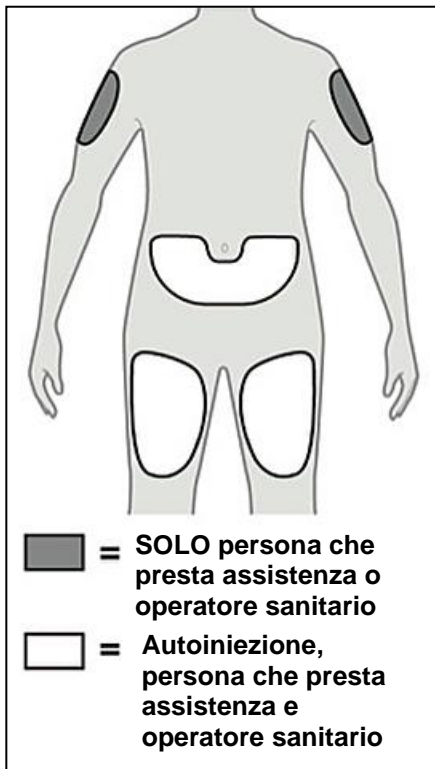
- **Non** riscaldare la siringa preriempita utilizzando altre fonti di calore come l'acqua calda o il microonde.
- Se la siringa preriempita non raggiunge la temperatura ambiente, l'iniezione potrebbe rivelarsi fastidiosa e premere lo stantuffo potrebbe risultare difficile.



**Figura F**

**4. Lavarsi le mani.**

4.a. Lavarsi le mani con acqua e sapone e asciugarle bene (vedere *Figura F*).



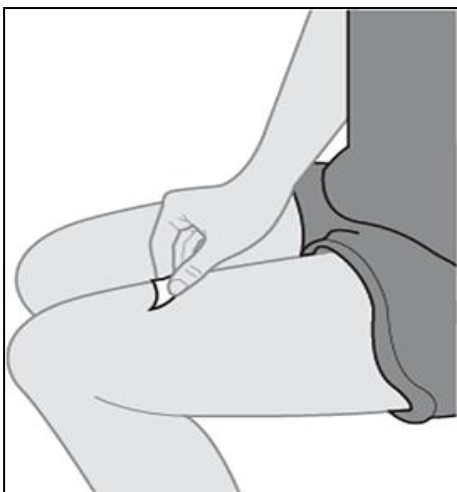
**Figura G**

**5. Scegliere un sito di iniezione (vedere Figura G)**

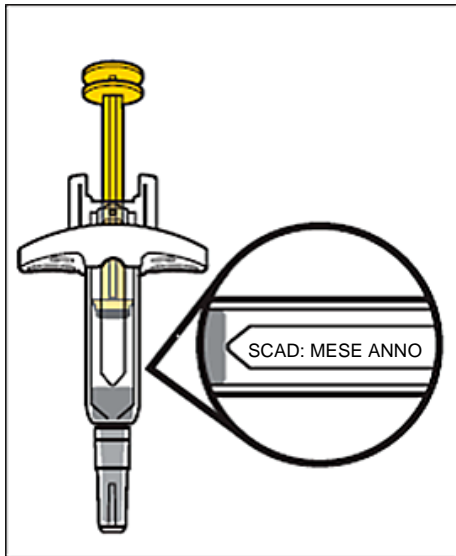
- 5.a. È possibile eseguire l'iniezione:
- nella parte anteriore delle cosce;
  - nel basso addome, ad eccezione dell'area di 5 cm intorno all'ombelico;
  - nella zona esterna delle braccia, se l'iniezione è eseguita dalla persona che presta assistenza o dall'operatore sanitario.
- **Non** eseguire l'iniezione su nei, cicatrici, lividi o nelle aree in cui la pelle si presenta dolente, arrossata, indurita o non integra.
  - **Non** praticare l'iniezione attraverso i vestiti.
- 5.b. Scegliere un sito differente ogni volta che si pratica l'iniezione, ad almeno 2,5 cm di distanza dall'area utilizzata per l'iniezione precedente.

**6. Pulire il sito di iniezione.**

- 6.a. Pulire il sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcool con movimenti circolari (vedere Figura H).
- 6.b. Lasciare asciugare la pelle prima di eseguire l'iniezione.
- **Non** soffiare o toccare il sito di iniezione prima di eseguire l'iniezione.



**Figura H**



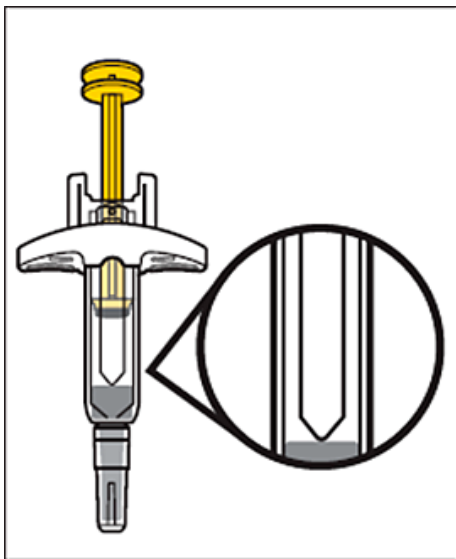
**Figura I**

**7. Ispezionare la siringa preriempita.**

- 7.a. Aprire l'astuccio.  
Afferrare il corpo della siringa ed estrarre la siringa preriempita dal vassoio.
- 7.b. Controllare la siringa e accertarsi che contenga il medicinale (Omlyclo) e il dosaggio corretti.
- 7.c. Ispezionare la siringa preriempita per accertarsi che non sia rotta o danneggiata.
- 7.d. Controllare la data di scadenza riportata sull'etichetta della siringa preriempita (vedere *Figura I*).

- **Non** usare se la data di scadenza è stata superata.

*Nota:* se la data di scadenza non è visibile nella finestra di osservazione, si può ruotare il cilindro interno della siringa preriempita fino a che la data di scadenza non è visibile.



**Figura J**

**8. Ispezionare il medicinale.**

- 8.a. Esaminare il medicinale per accertarsi che il liquido sia da limpido a opaco, da incolore a giallo-brunastro pallido e privo di particelle (vedere *Figura J*).
  - **Non** usare la siringa preriempita se il liquido ha cambiato colore, è distintamente opaco o se contiene particelle.
  - È possibile notare bolle d'aria nel liquido. Questo è normale.

## Somministrazione dell'iniezione

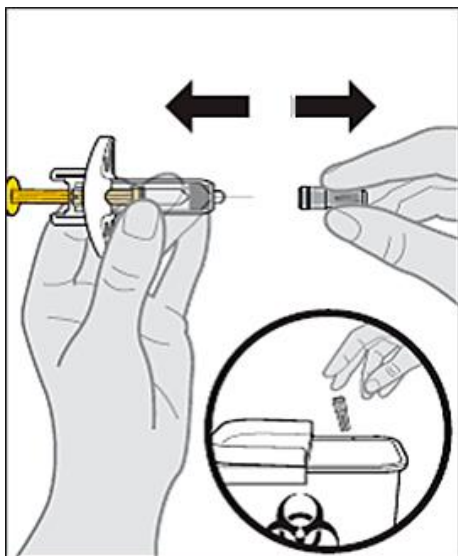


Figura K

### 9. Rimuovere il cappuccio.

- 9.a. Tenere con una mano il corpo della siringa preimpilata e con l'altra mano estrarre delicatamente il cappuccio copriago in linea retta.
- **Non** tenere la siringa dallo stantuffo mentre si rimuove il cappuccio copriago.
  - È possibile notare una goccia di liquido sulla punta dell'ago. Si tratta di una condizione normale.

- 9.b. Gettare immediatamente il cappuccio copriago in un contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti (vedere passaggio 13. **Smaltimento della siringa preimpilata** e la *Figura K*).

- **Non** reinserire il cappuccio copriago sulla siringa preimpilata.
- **Non** rimuovere il cappuccio copriago finché non si è pronti a praticare l'iniezione.
- **Non** toccare l'ago per evitare di pungersi.

### 10. Inserire la siringa preimpilata nel sito di iniezione.

- 10.a. Con una mano, pizzicare delicatamente una plica cutanea nel sito di iniezione.

*Nota:* questa operazione è importante per garantire che l'iniezione avvenga sotto la pelle (nel tessuto adiposo) e non a una profondità maggiore (nel muscolo).

- 10.b. Inserire completamente l'ago nella plica cutanea con un angolo di inclinazione compreso tra 45° e 90° con un movimento rapido e deciso (vedere *Figura L*).

- **Non** toccare lo stantuffo durante l'inserimento dell'ago nella cute.

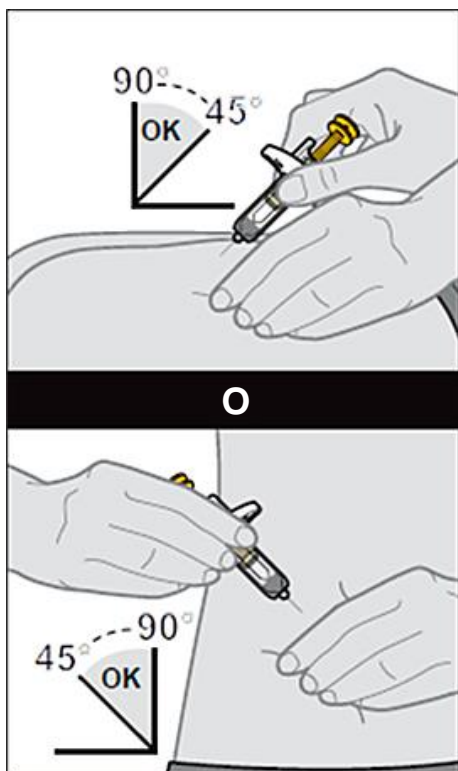
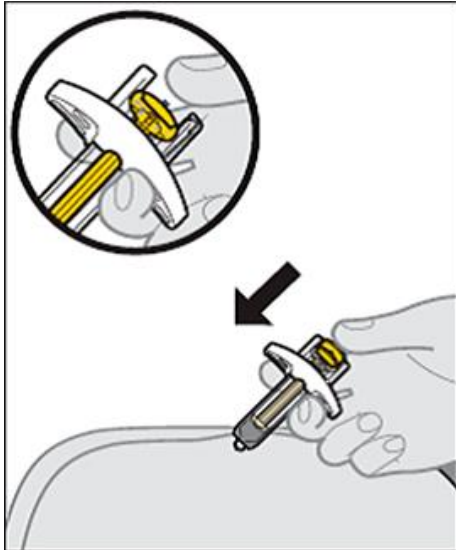


Figura L

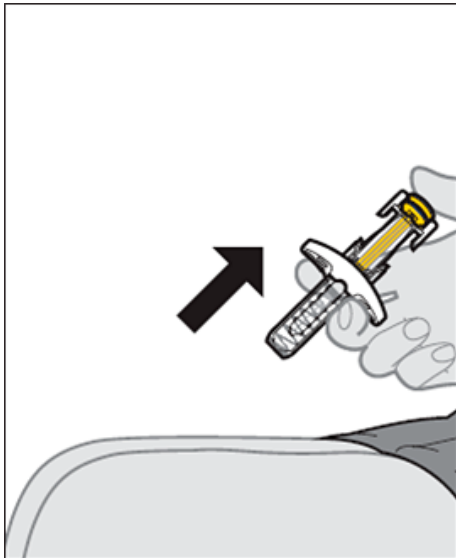


**Figura M**

## 11. Eseguire l'iniezione.

- 11.a. Dopo aver inserito l'ago, rilasciare la plica.
- 11.b. Spingere delicatamente lo stantuffo **fino a fine corsa**, finché non è stata somministrata l'intera dose di medicinale e la siringa è vuota (vedere *Figura M*).

- **Non** modificare la posizione della siringa preriempita dopo aver iniziato a praticare l'iniezione.
- Se lo stantuffo non viene premuto completamente, la protezione non si estenderà per coprire l'ago quando questo viene estratto.



**Figura N**

## 12. Rimuovere la siringa preriempita dal sito di iniezione.

- 12.a. Quando la siringa preriempita è vuota, sollevare delicatamente il pollice dallo stantuffo fino a quando l'ago non è completamente ricoperto dalla protezione (vedere *Figura N*).

- Se l'ago non viene coperto, procedere con cautela allo smaltimento della siringa (vedere passaggio **13. Smaltimento della siringa preriempita**).
- Potrebbe verificarsi un leggero sanguinamento (vedere passaggio **14. Cura del sito di iniezione**).
- In caso di contatto del medicinale con la pelle, lavare con acqua l'area che è entrata in contatto con il medicinale.
- **Non** riutilizzare la siringa preriempita.
- **Non** strofinare il sito di iniezione.



## Dopo l'iniezione



Figura O

### 13. Smaltire la siringa preriempita.

13.a. Porre la siringa preriempita in un contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti immediatamente dopo l'uso (vedere *Figura O*).

- **Non** gettare (smaltire) la siringa preriempita nei rifiuti domestici. Se non si dispone di un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti si può utilizzare un contenitore domestico che può essere chiuso e che sia resistente alla perforazione. Per la sicurezza propria e altrui, gli aghi e le siringhe usate non devono mai essere riutilizzati. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.
- **Non** getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### 14. Cura del sito di iniezione.

14.a. Se si verifica un sanguinamento, trattare il sito di iniezione premendo delicatamente, senza strofinare, un batuffolo di cotone o una garza sul sito e, se necessario, applicare un cerotto.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Omlyclo 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita omalizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Omlyclo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Omlyclo
3. Come usare Omlyclo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Omlyclo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Omlyclo e a cosa serve**

Omlyclo contiene il principio attivo omalizumab. Omalizumab è una proteina sintetica simile alle proteine naturali prodotte dall'organismo. Appartiene alla classe di medicinali chiamati anticorpi monoclonali.

Omlyclo è usato per il trattamento di:

- asma allergico
- rinosinusite cronica (infiammazione del naso e delle cavità nasali) con polipi nasali
- orticaria cronica spontanea (CSU)

##### Asma allergico

Questo medicinale è usato per prevenire il peggioramento dell'asma controllando i sintomi dell'asma allergico grave negli adulti, negli adolescenti e nei bambini (da 6 anni in poi) che stanno già ricevendo medicinali per l'asma, ma nei quali i sintomi dell'asma non sono ben controllati da medicinali come steroidi ad alto dosaggio per inalazione e beta-agonisti per inalazione.

##### Rinosinusite cronica con polipi nasali

Questo medicinale è usato per trattare la rinosinusite cronica con polipi nasali negli adulti (da 18 anni in poi) che stanno già ricevendo corticosteroidi intranasali (spray nasale con corticosteroide), ma nei quali i sintomi non sono ben controllati da questi medicinali. I polipi nasali sono piccole escrescenze sulla mucosa del naso. Omlyclo aiuta a ridurre le dimensioni dei polipi e migliora i sintomi, compresa la congestione nasale, la perdita del senso dell'olfatto, il muco nel retro della gola e il naso che cola.

##### Orticaria cronica spontanea (CSU)

Questo medicinale è usato per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea negli adulti e negli adolescenti (da 12 anni in poi) che stanno già assumendo antistaminici, ma i cui sintomi di CSU non sono ben controllati da questi medicinali.

Omlyclo agisce bloccando una sostanza chiamata immunoglobulina E (IgE), che è prodotta dall'organismo. Le IgE contribuiscono a un tipo di infiammazione che svolge un ruolo fondamentale nel causare asma allergico, rinosinusite cronica con polipi nasali e CSU.

## **2. Cosa deve sapere prima di usare Omlyclo**

### **Non deve usare Omlyclo**

- se è allergico a omalizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se pensa di essere allergico ad uno qualsiasi dei componenti, informi il medico in quanto non deve usare Omlyclo.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di usare Omlyclo:

- se ha problemi ai reni o al fegato
- se ha un disturbo nel quale il suo sistema immunitario attacca una parte del suo organismo (malattia autoimmune)
- se ha intenzione di viaggiare in regioni dove sono comuni le infezioni causate da parassiti perché Omlyclo può diminuire la resistenza a queste infezioni.
- se ha avuto in passato una grave reazione allergica (anafilassi), per esempio in seguito a un medicinale, una puntura di insetto o un cibo.

Omlyclo non cura i sintomi acuti dell'asma, quali un improvviso attacco d'asma. Pertanto Omlyclo non deve essere usato per trattare questi sintomi.

Non usi Omlyclo per prevenire o trattare altri disturbi di tipo allergico come le reazioni allergiche improvvise, la sindrome da iperimmunoglobulina E (un disturbo immunitario ereditario), l'aspergillosi (una malattia polmonare da funghi), l'allergia alimentare, l'eczema o la febbre da fieno perché Omlyclo non è stato studiato in queste condizioni.

### **Faccia attenzione ai segni di reazioni allergiche e di altri effetti indesiderati gravi**

Omlyclo può potenzialmente causare gravi effetti indesiderati. Deve fare attenzione ai segni di queste condizioni mentre usa Omlyclo. Chieda immediatamente l'aiuto di un medico se nota un qualsiasi segno di una reazione allergica grave o di altri effetti indesiderati gravi. Questi segni sono elencati al paragrafo 4, sotto "Effetti indesiderati gravi".

Prima che lei si inietti Omlyclo da solo o prima che l'iniezione le sia fatta da una persona che non è un operatore sanitario, è importante che lei riceva dal medico istruzioni su come riconoscere i sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi e come affrontare queste reazioni se si verificano (vedere paragrafo 3, "Come usare Omlyclo"). La maggior parte delle reazioni allergiche gravi si verifica entro le prime 3 dosi di Omlyclo.

### **Bambini e adolescenti**

#### Asma allergico

Omlyclo non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 anni. L'uso nei bambini di età inferiore a 6 anni non è stato studiato.

#### Rinosinusite cronica con polipi nasali

Omlyclo non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. L'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stato studiato.

#### Orticaria cronica spontanea (CSU)

Omlyclo non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 12 anni. L'uso nei bambini di età inferiore a 12 anni non è stato studiato.

### **Altri medicinali e Omlyclo**

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Questo è importante soprattutto se sta prendendo:

- medicinali per il trattamento di una infezione causata da un parassita, in quanto Omlyclo può ridurre l'effetto di questi medicinali,
- corticosteroidi per inalazione e altri medicinali per l'asma allergico.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale. Il medico discuterà con lei i benefici e i potenziali rischi dell'uso di questo medicinale durante la gravidanza.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Omlyclo, informi immediatamente il medico.

Omlyclo può passare nel latte materno. Se sta allattando con latte materno o se pianifica di allattare con latte materno, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È poco probabile che Omlyclo possa influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **3. Come usare Omlyclo**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, o l'infermiere o il farmacista.

### **Come si usa Omlyclo**

Omlyclo si usa come iniezione sotto la pelle (conosciuta come iniezione sottocutanea).

#### Iniezione di Omlyclo

- Deciderà con il medico se può iniettarsi Omlyclo da solo/a. Le prime 3 dosi sono sempre somministrate da un operatore sanitario o sotto la sua supervisione (vedere paragrafo 2).
- È importante essere adeguatamente istruiti su come iniettare il medicinale, prima di farsi l'iniezione.
- Anche una persona che l'assiste (per esempio un parente) può farle l'iniezione di Omlyclo dopo essere stata adeguatamente istruita.

Per istruzioni dettagliate su come iniettare Omlyclo, vedere "Istruzioni per l'uso di Omlyclo siringa preriempita" alla fine di questo foglio illustrativo.

#### Istruzioni su come riconoscere reazioni allergiche gravi

È inoltre importante che lei non si inietti Omlyclo da solo fino a quando non è stato istruito dal medico o dall'infermiere su:

- come riconoscere i segni e sintomi precoci di una reazione allergica grave;
- cosa fare se i sintomi si verificano.

Per ulteriori informazioni sui segni e sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi, vedere il paragrafo 4.

### **Quantità da usare**

#### Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali

Il medico deciderà la dose di Omlyclo per lei necessaria e la frequenza con cui lo deve usare. Ciò dipende dal suo peso corporeo e dai risultati dell'esame del sangue effettuato prima di iniziare il trattamento per misurare il livello di IgE nel sangue.

Saranno necessarie da 1 a 4 iniezioni alla volta. Avrà bisogno delle iniezioni ogni due settimane, oppure ogni quattro settimane.

Continui a prendere il suo attuale medicinale per l'asma e/o per i polipi nasali durante il trattamento con Omlyclo. Non smetta di prendere i medicinali per l'asma e/o per i polipi nasali senza avere prima consultato il medico.

Può non notare un miglioramento immediato dopo l'inizio della terapia con Omlyclo. Nei pazienti con polipi nasali, gli effetti si vedono dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento. Nei pazienti asmatici di solito l'effetto pieno si raggiunge dopo 12-16 settimane.

#### Orticaria cronica spontanea (CSU)

Saranno necessarie due iniezioni da 150 mg alla volta ogni quattro settimane.

Continui a prendere il medicinale attuale per la CSU durante il trattamento con Omlyclo. Non smetta di prendere medicinali senza avere consultato il medico.

### **Uso nei bambini e negli adolescenti**

#### Asma allergico

Omlyclo può essere usato nei bambini e negli adolescenti di età dai 6 anni in poi, che stanno già assumendo medicinali per l'asma ma i cui sintomi asmatici non sono bene controllati da medicinali come steroidi per inalazione ad alte dosi e beta agonisti per inalazione. Il medico saprà individuare la quantità di Omlyclo di cui il bambino ha bisogno e quanto spesso avrà bisogno di prenderlo. Questo dipenderà dal peso del bambino e dai risultati dell'esame del sangue effettuato prima dell'inizio del trattamento per misurare la quantità di IgE nel sangue del bambino.

L' autosomministrazione di Omlyclo non è prevista per i bambini (età compresa tra 6 e 11 anni). Tuttavia, se il medico lo ritiene opportuno, l'iniezione di Omlyclo può essere eseguita da una persona che si prende cura di loro, dopo avere ricevuto un'adeguata istruzione.

#### Rinosinusite cronica con polipi nasali

Omlyclo non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

#### Orticaria cronica spontanea (CSU)

Omlyclo può essere usato negli adolescenti di età dai 12 anni in poi, che stanno già assumendo antistaminici ma i cui sintomi di CSU non sono bene controllati da questi medicinali. La dose per gli adolescenti di età dai 12 anni in poi è la stessa degli adulti.

### **Se non ha preso una dose di Omlyclo**

Se ha saltato un appuntamento, contatti il medico o l'ospedale al più presto per fissarne uno nuovo.

Se ha dimenticato di somministrarsi una dose di Omlyclo, si inietti la dose non appena se ne accorge. Poi contatti il medico per sapere quando si deve iniettare la dose successiva.

### **Se interrompe il trattamento con Omlyclo**

Non interrompa il trattamento con Omlyclo, a meno che non lo dica il medico. L'interruzione o la cessazione del trattamento con Omlyclo possono far ricomparire i sintomi.

Tuttavia, se è in trattamento per la CSU, il medico può interrompere il trattamento di Omlyclo di volta in volta per poter valutare i sintomi. Segua le istruzioni del medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati causati da Omlyclo sono di solito di lieve o moderata entità ma occasionalmente possono essere gravi.

### Effetti indesiderati gravi:

Se nota uno qualsiasi dei sintomi dei seguenti effetti indesiderati, chiedi immediatamente assistenza medica:

Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)

- Reazioni allergiche gravi (compresa l'anafilassi.) I sintomi possono comprendere: eruzione cutanea, prurito o orticaria sulla pelle, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua, della laringe (corde vocali), della trachea o di altre parti del corpo, battito cardiaco accelerato, capogiri e stordimento, confusione, respiro corto, sibilo respiratorio o difficoltà di respirazione, pelle o labbra blu, svenimento o perdita di coscienza. Se ha una storia di gravi reazioni allergiche (anafilassi) non correlate a Omlyclo, può avere un rischio maggiore di sviluppare una grave reazione allergica in seguito all'uso di Omlyclo.
- Lupus eritematoso sistemico (LES). I sintomi possono comprendere dolore muscolare, dolore e gonfiore delle articolazioni, eruzione cutanea, febbre, perdita di peso e affaticamento.

Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Sindrome di Churg-Strauss o sindrome ipereosinofila. Possono comparire uno o più dei seguenti sintomi: gonfiore, dolore o eruzione cutanea intorno ai vasi sanguigni o linfatici, livello elevato di un tipo specifico di globuli bianchi (eosinofilia marcata), peggioramento dei problemi di respirazione, congestione nasale, problemi cardiaci, dolore, intorpidimento, formicolio a braccia, gambe.
- Ridotta conta piastrinica nel sangue con sintomi quali sanguinamento o contusioni più facili del solito.
- Malattia da siero. Possono comparire uno o più dei seguenti sintomi: dolore alle articolazioni con o senza gonfiore o rigidità, eruzioni cutanee, febbre, linfonodi ingrossati, dolore ai muscoli.

### Altri effetti indesiderati comprendono:

Molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- febbre (nei bambini)

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- reazioni al sito di iniezione quali dolore, gonfiore, prurito e arrossamento
- dolore nella parte alta della pancia
- mal di testa (molto comune nei bambini)
- infezione delle vie respiratorie superiori come infiammazione della faringe e raffreddore comune
- sensazione di pressione o dolore alle guance e alla fronte (sinusite, mal di testa sinusale)
- dolore articolare (artralgia)
- sensazione di capogiro

Non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- sensazione di sonnolenza o stanchezza
- formicolio o intorpidimento delle mani o dei piedi
- svenimento, pressione bassa in posizione seduta o in piedi (ipotensione posturale), rossore
- mal di gola, tosse, problemi respiratori acuti
- sensazione di malessere (nausea), diarrea, indigestione
- prurito, orticaria, eruzione cutanea, maggiore sensibilità della pelle al sole
- aumento di peso
- sintomi di tipo influenzale
- braccia gonfie

Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)

- infezione da parassiti

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- dolore muscolare e gonfiore alle articolazioni
- perdita di capelli

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare Omlyclo**

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese. Prima dell'uso, l'astuccio contenente la siringa preriempita può essere conservato per un periodo complessivo di 7 giorni a temperatura ambiente (25 °C).
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
- Non utilizzare se la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene Omlyclo**

- Il principio attivo è omalizumab. Una siringa da 1 mL di soluzione contiene 150 mg di omalizumab.
- Gli altri componenti sono L-arginina cloridrato, L-istidina cloridrato monoidrato, L-istidina, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

#### **Descrizione dell'aspetto di Omlyclo e contenuto della confezione**

Omlyclo soluzione iniettabile è una soluzione da limpida a opaca, da incolore a giallo- brunastro pallido, contenuta in una siringa preriempita.

Omlyclo 150 mg soluzione iniettabile è disponibile in una confezione contenente 1 siringa preriempita e in confezioni multiple contenenti 6 (6 x 1) o 10 (10 x 1) siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo paese.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungheria

#### **Produttore**

Nuvisan France SARL  
2400, Route des Colles,  
06410, Biot,  
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 1 528 7418  
[BEinfo@celltrionhc.com](mailto:BEinfo@celltrionhc.com)

#### **Lietuva**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 231 0493

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 1 528 7418

#### **България**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Тел.: +36 1 231 0493

[BEinfo@celltrionhc.com](mailto:BEinfo@celltrionhc.com)

### **Česká republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

### **Magyarország**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: +36 1 231 0493

### **Danmark**

Celltrion Healthcare Denmark ApS

[Contact\\_dk@celltrionhc.com](mailto:Contact_dk@celltrionhc.com)

### **Malta**

Mint Health Ltd.

Tel: +356 2093 9800

### **Deutschland**

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH

Tel: +49 303 464 941 50

[infoDE@celltrionhc.com](mailto:infoDE@celltrionhc.com)

### **Nederland**

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.

Tel: + 31 20 888 7300

[NLinfo@celltrionhc.com](mailto:NLinfo@celltrionhc.com)

### **Eesti**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

[contact\\_fi@celltrionhc.com](mailto:contact_fi@celltrionhc.com)

### **Norge**

Celltrion Healthcare Norway AS

[Contact\\_no@celltrionhc.com](mailto:Contact_no@celltrionhc.com)

### **España**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: +36 1 231 0493

### **Österreich**

Astro-Pharma GmbH

Tel: +43 1 97 99 860

### **Ελλάδα**

BIANEE A.E.

Τηλ: +30 210 8009111 - 120

### **Polska**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: +36 1 231 0493

### **France**

Celltrion Healthcare France SAS

Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

### **Portugal**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: +36 1 231 0493

### **Hrvatska**

Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +385 1 6595 777

### **România**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

### **Ireland**

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Tel: +353 1 223 4026

[enquiry\\_ie@celltrionhc.com](mailto:enquiry_ie@celltrionhc.com)

### **Slovenija**

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel.: +386 1 519 29 22

### **Ísland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Sími: +36 1 231 0493

[contact\\_fi@celltrionhc.com](mailto:contact_fi@celltrionhc.com)

### **Slovenská republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

### **Italia**

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.

Tel: +39 0247 927040

[celltrionhealthcare\\_italy@legalmail.it](mailto:celltrionhealthcare_italy@legalmail.it)

### **Suomi/Finland**

Celltrion Healthcare Finland Oy.

Puh/Tel: +358 29 170 7755

[contact\\_fi@celltrionhc.com](mailto:contact_fi@celltrionhc.com)

### **Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

### **Sverige**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

[contact\\_se@celltrionhc.com](mailto:contact_se@celltrionhc.com)

### **Latvija**

### **United Kingdom (Northern Ireland)**



Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tálr.: +36 1 231 0493

Celltrion Healthcare Ireland Limited  
Tel: +353 1 223 4026  
[enquiry\\_ie@celltrionhc.com](mailto:enquiry_ie@celltrionhc.com)

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>

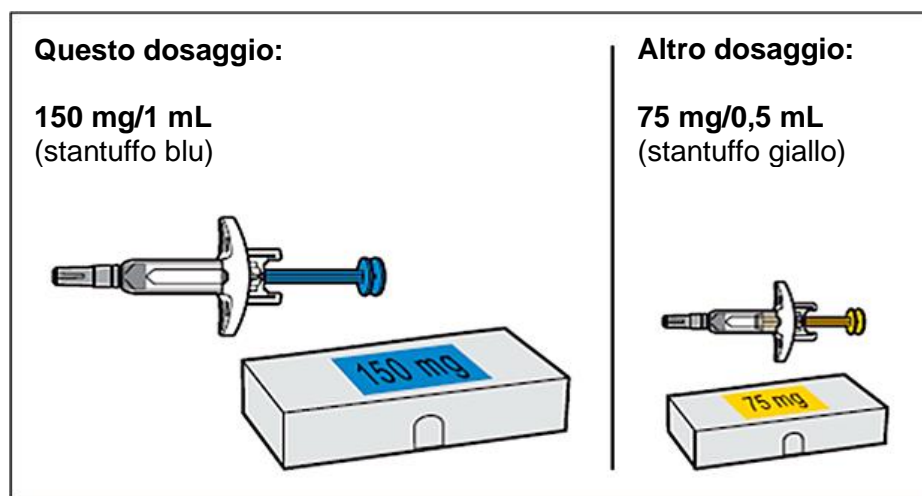
## ISTRUZIONI PER L'USO DI OMLYCLO SIRINGA PRERIEMPITA

Legga e segua le istruzioni per l'uso che accompagnano la siringa preriempita di Omlyclo prima di iniziare a utilizzarla e ogni volta che riceve una nuova prescrizione. Potrebbero esserci nuove informazioni.

Queste informazioni non sostituiscono il colloquio con il medico in merito alla sua condizione medica o al trattamento.

I bambini (di età compresa tra 6 e meno di 12 anni) non devono iniettarsi la siringa preriempita di Omlyclo da soli. Tuttavia, se il medico lo ritiene opportuno, l'iniezione può essere eseguita da una persona che si prende cura di loro, dopo avere ricevuto un'adeguata istruzione.

Le siringhe preriempite di Omlyclo sono disponibili in **2 dosaggi** (vedere la *Figura A*). Queste istruzioni devono essere utilizzate per il dosaggio da 150 mg/1 mL. Il tipo di siringa preriempita che riceve dipende dalla prescrizione del medico (vedere *Figura C: Schema di dosaggio*). Controlli l'etichetta sull'astuccio e il colore dello stantuffo per accertarsi che il dosaggio sia corretto.



**Figura A**

### Importanti informazioni sulla sicurezza

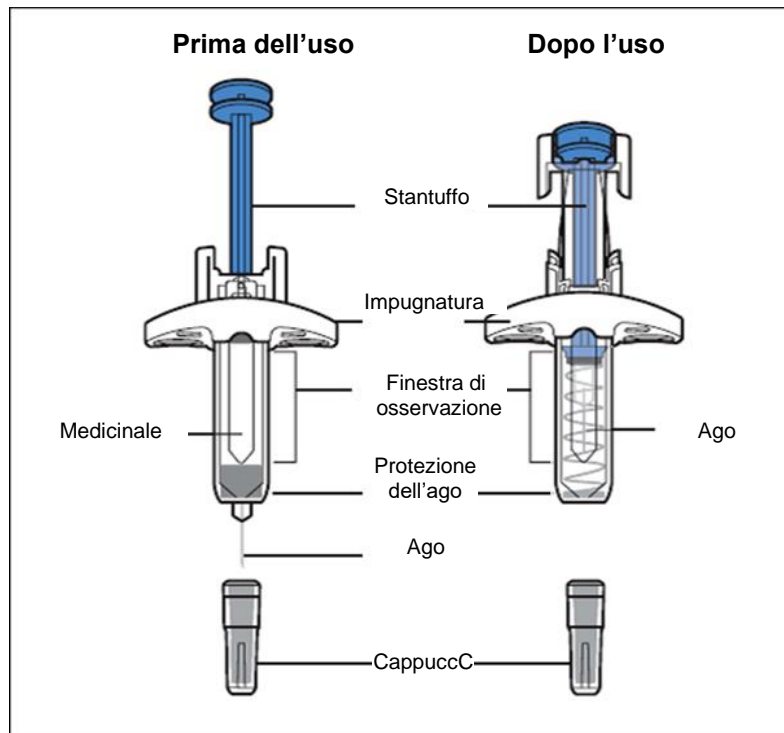
- **Tenere la siringa preriempita fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. La siringa preriempita contiene parti piccole.**
- **Non** aprire l'astuccio sigillato fino a quando non si è pronti a usare la siringa preriempita.
- **Non** usare la siringa preriempita se il sigillo sull'astuccio o il sigillo del vassoio di plastica è manomesso in quanto l'uso potrebbe non essere sicuro.
- Non lasciare mai incustodita la siringa preriempita dove altri potrebbero manometterla.
- **Non** agitare la siringa preriempita.
- **Non** rimuovere il cappuccio copriago fino al momento di praticare l'iniezione.
- La siringa preriempita non può essere riutilizzata. Eliminare la siringa preriempita immediatamente dopo l'uso in un contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti (vedere il passaggio **13. Smaltimento della siringa preriempita**).

### Conservazione di Omlyclo soluzione iniettabile in siringa preriempita

- Conservare la siringa preriempita in frigorifero tra 2 °C e 8 °C. Conservare questo medicinale ben chiuso nel suo astuccio per proteggerlo dalla luce.
- **Non congelare** la siringa preriempita.
- Prima di preparare la siringa preriempita per l'iniezione, ricordarsi di toglierla dal frigorifero e lasciare che raggiunga la temperatura ambiente (25 °C) per circa 30 minuti. Lasciare la siringa preriempita nell'astuccio per proteggere il medicinale dalla luce.
- Il tempo di permanenza della siringa preriempita a temperatura ambiente (25 °C) prima dell'uso non deve superare i 7 giorni.

- **Non** usare la siringa preriempita dopo la data di scadenza riportata sull'astuccio e sull'etichetta della siringa preriempita. Se è scaduta, restituire alla farmacia l'intera confezione.
- **Non** usare la siringa preriempita se è caduta o è visibilmente danneggiata.

**Parti della siringa preriempita (vedere *Figura B*)**



**Figura B**

## Preparazione all'iniezione












Dose (mg)	Siringhe preriempite necessarie	
	Gialle (75 mg/0,5 mL)	Blu (150 mg/1 mL)
75		
150		
225	 +	
300		
375	 +	
450		
525	 +	
600		

Figura C

### 1. Prendere l'occorrente per l'iniezione

- 1.a. Preparare una superficie piana e pulita, ad es. un tavolo o un bancone, in una zona ben illuminata.
- 1.b. Estrarre dal frigorifero il numero di astucci contenenti siringhe preriempite necessario per somministrare la dose prescritta.

Nota: a seconda della dose prescritta, potrebbe essere necessario preparare una o più siringhe preriempite e iniettare il contenuto di tutte. Il seguente schema illustra quante iniezioni sono necessarie di ciascun dosaggio per la dose prescritta (vedere *Figura C: Schema di dosaggio*).

- 1.c. Assicurarsi di avere a disposizione quanto segue:

- Astuccio contenente la siringa preriempita.

#### Non inclusi nell'astuccio:

- 1 tampone imbevuto di alcool
- 1 batuffolo di cotone o garza
- 1 cerotto
- Contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti

### 2. Controllare la scadenza riportata sull'astuccio (vedere *Figura D*).

- **Non** usare se la data di scadenza è stata superata. Se la data di scadenza è stata superata, restituire alla farmacia l'intera confezione.

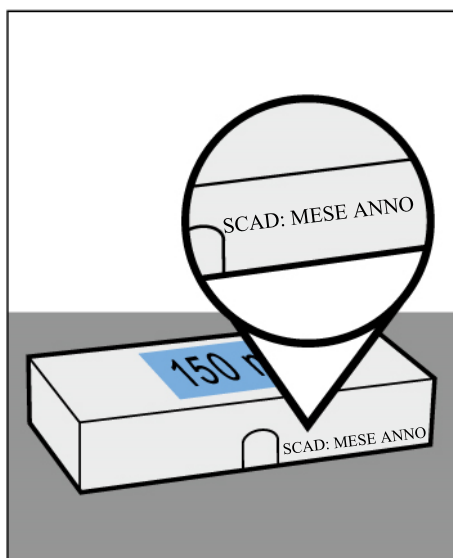
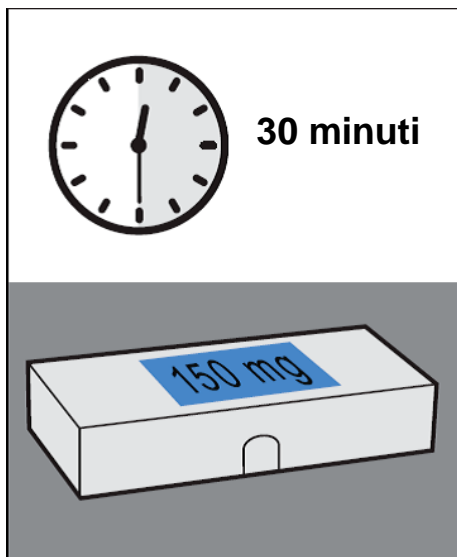


Figura D

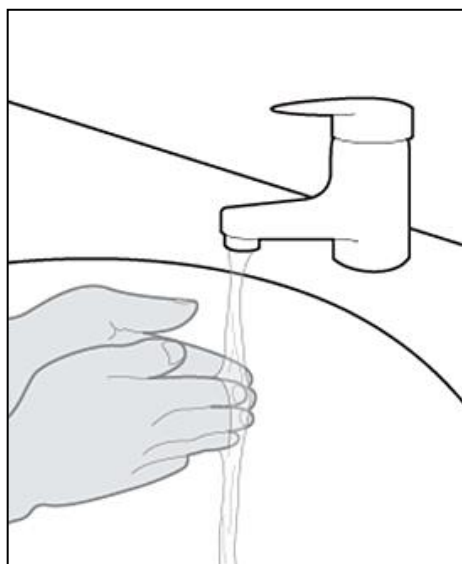


**Figura E**

**3. Attendere 30 minuti.**

3.a. Lasciare **chiuso** l'astuccio contenente la siringa preriempita a temperatura ambiente (25 °C) per 30 minuti in modo che si riscaldi (vedere *Figura E*).

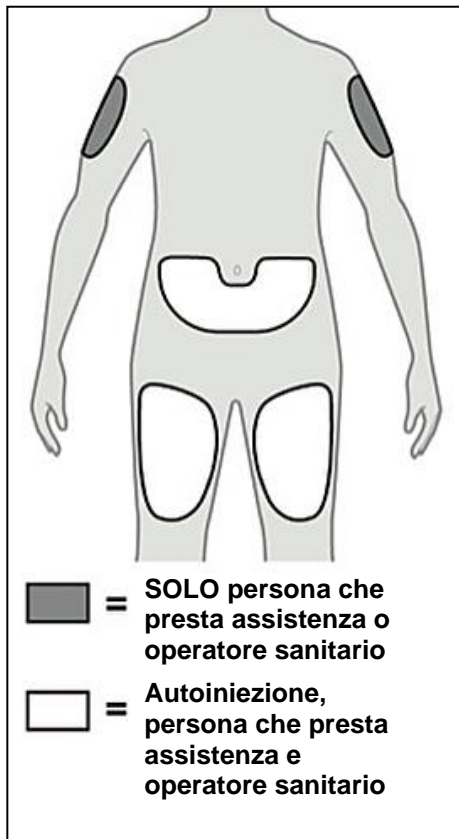
- **Non** riscaldare la siringa preriempita utilizzando altre fonti di calore come l'acqua calda o il microonde.
- Se la siringa preriempita non raggiunge la temperatura ambiente, l'iniezione potrebbe rivelarsi fastidiosa e premere lo stantuffo potrebbe risultare difficile.



**Figura F**

**4. Lavarsi le mani.**

4.a. Lavarsi le mani con acqua e sapone e asciugarle bene (vedere *Figura F*).



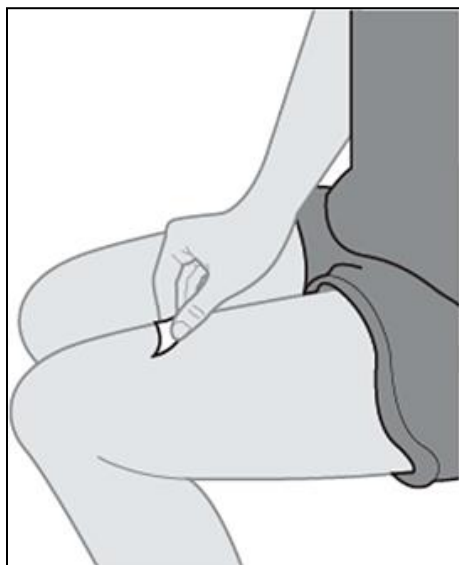
**Figura G**

**5. Scegliere un sito di iniezione (vedere Figura G)**

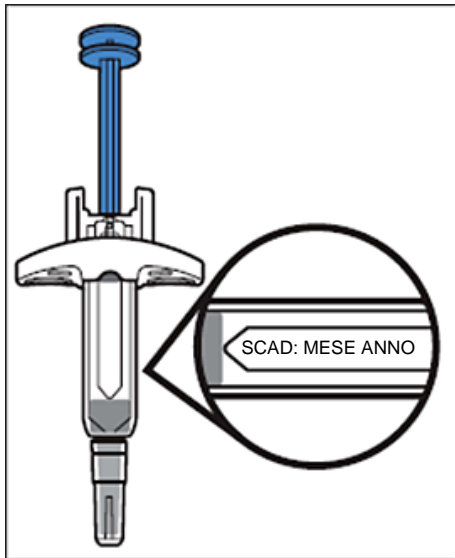
- 5.a. È possibile eseguire l'iniezione:
- nella parte anteriore delle cosce;
  - nel basso addome, ad eccezione dell'area di 5 cm intorno all'ombelico;
  - nella zona esterna delle braccia, se l'iniezione è eseguita dalla persona che presta assistenza o dall'operatore sanitario.
- **Non** eseguire l'iniezione su nei, cicatrici, lividi o nelle aree in cui la pelle si presenta dolente, arrossata, indurita o non integra.
  - **Non** praticare l'iniezione attraverso i vestiti.
- 5.b. Scegliere un sito differente ogni volta che si pratica l'iniezione, ad almeno 2,5 cm di distanza dall'area utilizzata per l'iniezione precedente.

**6. Pulire il sito di iniezione.**

- 6.a. Pulire il sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcool con movimenti circolari (vedere Figura H).
- 6.b. Lasciare asciugare la pelle prima di eseguire l'iniezione.
- **Non** soffiare o toccare il sito di iniezione prima di eseguire l'iniezione.



**Figura H**



**Figura I**

**7. Ispezionare la siringa preriempita.**

- 7.a. Aprire l'astuccio.  
Afferrare il corpo della siringa ed estrarre la siringa preriempita dal vassoio.
- 7.b. Controllare la siringa e accertarsi che contenga il medicinale (Omlyclo) e il dosaggio corretti.
- 7.c. Ispezionare la siringa preriempita per accertarsi che non sia rotta o danneggiata.
- 7.d. Controllare la data di scadenza riportata sull'etichetta della siringa preriempita (vedere *Figura I*).

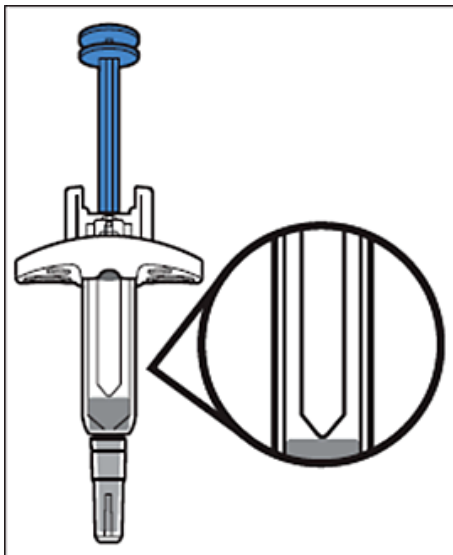
- **Non** usare se la data di scadenza è stata superata.

*Nota:* se la data di scadenza non è visibile nella finestra di osservazione, si può ruotare il cilindro interno della siringa preriempita fino a che la data di scadenza non è visibile.

**8. Ispezionare il medicinale.**

- 8.a. Esaminare il medicinale per accertarsi che il liquido sia da limpido a opaco, da incolore a giallo-brunastro pallido e privo di particelle (vedere *Figura J*).

- **Non** usare la siringa preriempita se il liquido ha cambiato colore, è distintamente opaco o se contiene particelle.
- È possibile notare bolle d'aria nel liquido. Questo è normale.



**Figura J**

## Somministrazione dell'iniezione

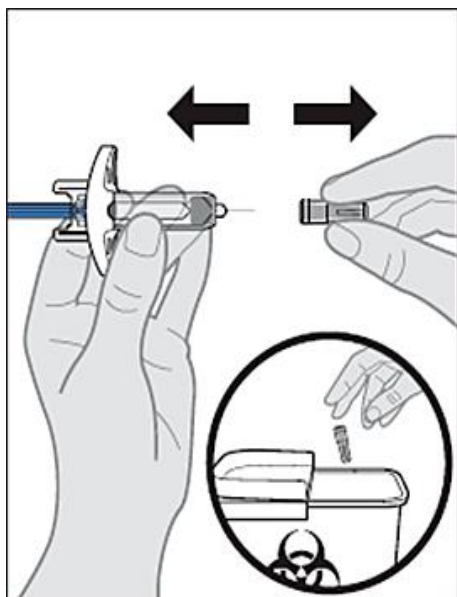


Figura K

### 9. Rimuovere il cappuccio.

9.a. Tenere con una mano il corpo della siringa preriempita e con l'altra mano estrarre delicatamente il cappuccio copriago.

- **Non** tenere la siringa dallo stantuffo mentre si rimuove il cappuccio copriago.
- È possibile notare una goccia di liquido sulla punta dell'ago. Si tratta di una condizione normale.

9.b. Gettare immediatamente il cappuccio copriago in un contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti (vedere passaggio 13. **Smaltimento della siringa preriempita** e la *Figura K*).

- **Non** reinserire il cappuccio copriago nella siringa preriempita.
- **Non** rimuovere il cappuccio copriago fino a che non si è pronti a praticare l'iniezione.
- **Non** toccare l'ago per evitare di pungersi.

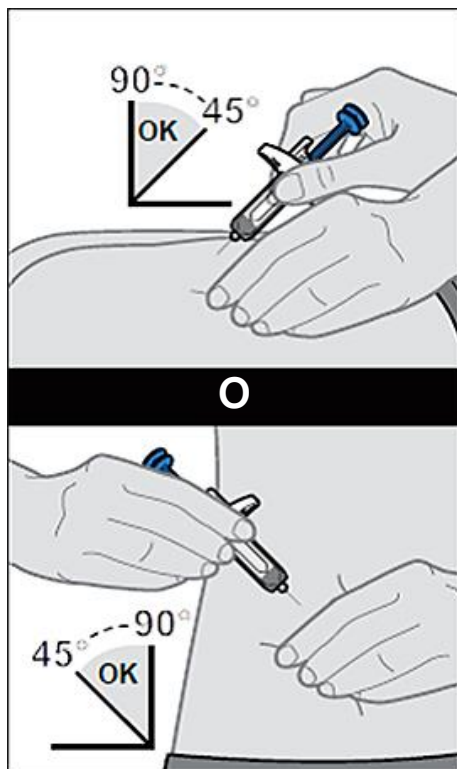


Figura L

### 10. Inserire la siringa preriempita nel sito di iniezione.

10.a. Con una mano, pizzicare delicatamente una plica cutanea nel sito di iniezione.

*Nota:* questa operazione è importante per garantire che l'iniezione avvenga sotto la pelle (nel tessuto adiposo) e non a una profondità maggiore (nel muscolo).

10.b. Inserire completamente l'ago nella plica cutanea con un angolo di inclinazione compreso tra 45° e 90° con un movimento rapido e deciso (vedere *Figura L*).

- **Non** toccare lo stantuffo durante l'inserimento dell'ago nella cute.



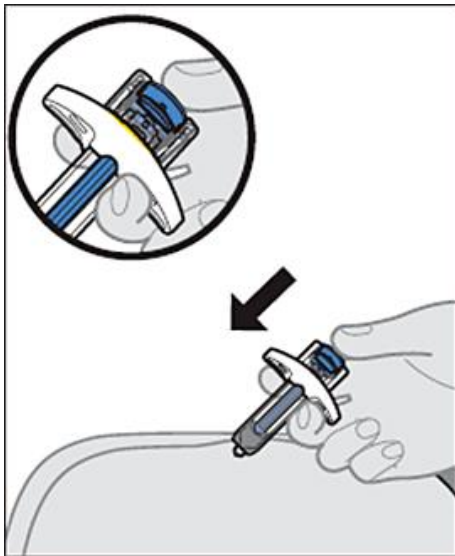


Figura M

## 11. Eseguire l'iniezione.

- 11.a. Dopo aver inserito l'ago, rilasciare la plica.
- 11.b. Spingere delicatamente lo stantuffo **fino a fine corsa**, finché non è stata somministrata l'intera dose di medicinale e la siringa è vuota (vedere *Figura M*).

- **Non** modificare la posizione della siringa preriempita dopo aver iniziato a praticare l'iniezione.
- Se lo stantuffo non viene premuto completamente, la protezione non si estenderà per coprire l'ago quando questo viene estratto.

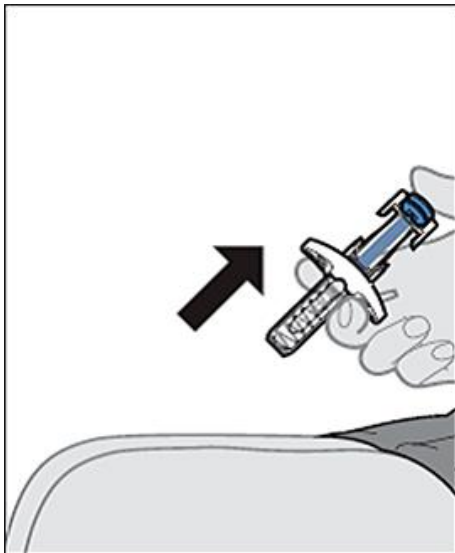


Figura N

## 12. Rimuovere la siringa preriempita dal sito di iniezione.

- 12.a. Quando la siringa preriempita è vuota, sollevare delicatamente il pollice dallo stantuffo fino a quando l'ago non è completamente ricoperto dalla protezione (vedere *Figura N*).

- Se l'ago non viene coperto, procedere con cautela allo smaltimento della siringa (vedere passaggio **13. Smaltimento della siringa preriempita**).
- Potrebbe verificarsi un leggero sanguinamento (vedere passaggio **14. Cura del sito di iniezione**).
- In caso di contatto del medicinale con la pelle, lavare con acqua l'area che è entrata in contatto con il medicinale.
- **Non** riutilizzare la siringa preriempita.
- **Non** strofinare il sito di iniezione.

## Dopo l'iniezione



Figura O

### 13. Smaltire la siringa preriempita.

13.a. Porre la siringa preriempita in un contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti immediatamente dopo l'uso (vedere *Figura O*).

- **Non** gettare (smaltire) la siringa preriempita nei rifiuti domestici. Se non si dispone di un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti si può utilizzare un contenitore domestico che può essere chiuso e che sia resistente alla perforazione. Per la sicurezza propria e altrui, gli aghi e le siringhe usate non devono mai essere riutilizzati. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.
- **Non** getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### 14. Cura del sito di iniezione.

14.a. Se si verifica un sanguinamento, trattare il sito di iniezione premendo delicatamente, senza strofinare, un batuffolo di cotone o una garza sul sito e, se necessario, applicare un cerotto.