

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Omlyclo 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută de 0,5 soluție conține omalizumab 75 mg*.

*Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat creat prin tehnologie ADN recombinant pe o linie de celule mamifere din ovar de hamster chinezesc (CHO).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută (injecție).

Soluție transparentă până la opalescentă, incoloră până la galben-marونی deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Astm alergic

Omlyclo este indicat la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta cuprinsă între 6 până la < de 12 ani).

Tratamentul cu Omlyclo trebuie avut în vedere numai la pacienții cu astm bronșic mediat cu certitudine de IgE (imunoglobulină E) (vezi pct. 4.2).

Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste)

Omlyclo este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătățirea controlului astmului bronșic la pacienții cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate *in vitro* la un alergen permanent din aer și care au funcția pulmonară redusă ($FEV_1 < 80\%$), precum și simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruște în timpul nopții și care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi și agoniști beta 2 cu acțiune de lungă durată.

Copii (cu vârsta între 6 și <12 ani)

Omlyclo este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătățirea controlului astmului bronșic la pacienții cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate *in vitro* la un alergen permanent din aer și simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruște în timpul nopții și care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi și agoniști beta 2 cu acțiune de lungă durată.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

Omlyclo este indicat ca terapie adjuvantă, în asociere cu corticosteroizi cu administrare intranasală (CSIN), în tratamentul adulților (cu vârsta de 18 ani și peste) cu RSCcPN severă la care terapia cu CSIN nu asigură controlul adecvat al bolii.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către medici calificați în diagnosticarea și tratamentul astmului bronșic sever persistent sau rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală (RSCcPN).

Doze

Stabilirea dozei pentru astmul alergic și RSCcPN urmează aceleași principii de dozare. Doza și frecvența administrării adecvate de omalizumab pentru aceste afecțiuni sunt stabilite în funcție de cantitatea inițială de IgE (UI/ml), determinată înainte de începerea tratamentului, și greutatea corporală (kg). Înainte de administrarea dozei inițiale, pacienților trebuie să li se determine concentrația IgE prin orice determinare uzuală a IgE totale serice, pentru stabilirea dozei. Pe baza acestor determinări, pentru fiecare administrare pot fi necesare 75 până la 600 mg de omalizumab, administrate fracționat în 1 până la 4 injecții.

Este puțin probabil ca pacienții cu astm alergic, cu concentrația IgE inițială mai mică de 76 UI/ml să obțină beneficii terapeutice (vezi pct. 5.1). Înaintea inițierii terapiei, medicii care prescriu acest medicament trebuie să se asigure că pacienții adulți și adolescenți, cu valori ale concentrației IgE mai mici de 76 UI/ml și copii (cu vârsta de la 6 până la <12 ani) cu valori ale concentrației IgE mai mici de 200 UI/ml prezintă reactivitate certă (RAST) *in vitro* la un alergen permanent.

În Tabelul 1 puteți vedea o schemă de conversie, iar Tabelele 2 și 3 prezintă schemele privind determinarea dozei.

Omalizumab nu trebuie administrat pacienților care, înainte de începerea tratamentului, prezintă valori ale concentrației plasmatice de IgE sau ale greutății corporale, exprimate în kilograme, în afara limitelor din tabelul de dozare.

Doza maximă recomandată este de 600 mg omalizumab la fiecare două săptămâni.

Tabelul 1 Conversia dozei în număr de seringi, număr de injecții și volum total de injectat pentru fiecare administrare

Doză (mg)	Număr de seringi		Număr de injecții	Volum total de injectat (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

Tabelul 2 ADMINISTRAREA LA FIECARE 4 SĂPTĂMÂNI. Dozele de omalizumab (miligrame per doză) administrate prin injecție subcutanată la fiecare 4 săptămâni

Concentrație inițială IgE (UI/ml)	Greutate corporală (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										
	ADMINISTRARE LA FIECARE 2 SĂPTĂMÂNI VEZI TABEL 3									

*Greutatea corporală sub 30 kg nu a fost studiată în studiul pivot pentru RSCcPN.

Tabelul 3 ADMINISTRAREA LA FIECARE 2 SĂPTĂMÂNI. Dozele de omalizumab (miligrame per doză) administrate prin injecție subcutanată la fiecare 2 săptămâni

Concentrație inițială IgE (UI/ml)	Greutate corporală (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRARE LA FIECARE 4 SĂPTĂMÂNI VEZI TABEL 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400								450	525	525
>400-500						375	375	525	600	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	Date insuficiente pentru a recomanda o doză				
>1 200-1 300	300	375	450	525						
>1 300-1 500	300	375	525	600						

*Greutatea corporală sub 30 kg nu a fost studiată în studiul pivot pentru RSCcPN.

Durata tratamentului, monitorizare și ajustări ale dozei

Astm alergic

Omlyclo este destinat tratamentului de lungă durată. Studiile clinice au demonstrat că durează cel puțin 12-16 săptămâni ca tratamentul cu omalizumab să-și dovedească eficacitatea. La 16 săptămâni de la începerea tratamentului cu Omlyclo, pacienții trebuie evaluați de către medicii acestora, pentru determinarea eficacității tratamentului, înaintea administrării unor injecții suplimentare. Decizia de continuare a tratamentului după 16 săptămâni sau ulterior trebuie să fie argumentată de observarea unei îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește controlul general al astmului bronșic (vezi pct. 5.1; Evaluarea generală de către medic a eficacității tratamentului).

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

În studiile clinice pentru RSCcPN, au fost observate modificări ale scorului privind polipii nazali (SPN) și ale scorului privind congestia nazală (SCN) la 4 săptămâni. Necesitatea continuării terapiei trebuie reevaluată periodic în funcție de severitatea bolii pacientului și de nivelul de control al bolii.

Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

Întreruperea tratamentului conduce, în general, la recurența concentrațiilor crescute de IgE libere și a simptomelor asociate. Concentrațiile totale ale IgE cresc în timpul tratamentului și rămân crescute timp de până la un an de la întreruperea acestuia. Prin urmare, o nouă determinare a concentrațiilor de IgE în timpul tratamentului cu Omlyclo nu poate fi utilizată ca indicator pentru determinarea dozelor. Determinarea dozelor în cazul întreruperii tratamentului pe timp de mai puțin de un an trebuie să se bazeze pe concentrațiile plasmatice ale IgE obținute la determinarea inițială a dozei. Concentrațiile serice totale ale IgE pot fi determinate din nou pentru stabilirea dozei, dacă tratamentul cu Omlyclo a fost întrerupt timp de un an sau mai mult.

Dozele trebuie ajustate în cazul unor modificări semnificative ale greutateii corporale (vezi Tabelele 2 și 3).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)

Datele disponibile privind administrarea omalizumab la pacienții cu vârsta peste 65 ani sunt limitate, dar nu există nicio dovadă că pacienții vârstnici necesită o doză diferită față de pacienții adulți tineri.

Insuficiență renală sau hepatică

Nu au fost efectuate studii privind efectul funcției renale sau hepatice afectate asupra farmacocineticii omalizumab. Din cauza faptului că clearance-ul omalizumabului la doze clinice este dominat de sistemul reticulo-endotelial (SRE), este improbabil ca acesta să fie modificat de insuficiența renală sau hepatică. Deoarece nu se recomandă o anumită ajustare a dozei pentru acești pacienți, omalizumab trebuie administrat cu precauție (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

În astmul alergic, siguranța și eficacitatea omalizumab la pacienții cu vârsta sub 6 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

În RSCcPN, siguranța și eficacitatea omalizumab la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Doar pentru administrare subcutanată. Omalizumab nu trebuie administrat pe cale intravenoasă sau intramusculară.

Dacă este nevoie de mai mult de o injecție pentru a obține doza necesară, injecțiile trebuie administrate în două sau mai multe locuri de injecție (Tabelul 1).

Pacienții fără antecedente cunoscute de anafilaxie își pot autoadministra Omlyclo sau medicamentul le poate fi administrat de un aparținător, începând cu doza a patra, dacă un medic stabilește că acest lucru

este adecvat (vezi pct. 4.4). Pacientul sau aparținătorul trebuie să fi fost instruit anterior cu privire la tehnica corectă de injectare și la recunoașterea primelor semne și simptome ale reacțiilor adverse grave.

Pacienții sau aparținătorii trebuie instruiți să administreze cantitatea întreagă de Omlyclo în conformitate cu instrucțiunile de utilizare furnizate în prospect.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Informații generale

Omalizumab nu este indicat pentru tratamentul crizelor acute de astm bronșic, bronhospasmului acut sau stării de rău astmatic.

Omalizumab nu a fost studiat la pacienții cu sindrom hiperimunoglobulinic E sau aspergiloză bronhopulmonară alergică sau pentru profilaxia reacțiilor anafilactice, inclusiv a celor provocate de alergeni alimentari, dermatită atopică sau rinită alergică. Omalizumab nu este indicat pentru tratamentul acestor afecțiuni.

Tratamentul cu omalizumab nu a fost studiat la pacienții cu tulburări autoimune, condiții mediate de complexe imune sau cu insuficiență renală sau hepatică pre-existente (vezi pct. 4.2). Se recomandă prudență atunci când omalizumab este administrat la aceste populații de pacienți.

După începerea tratamentului cu omalizumab, nu se recomandă întreruperea bruscă a corticosteroizilor administrați sistemic sau inhalator în astmul alergic sau RSCcPN. Reducerea dozei de corticosteroizi trebuie efectuată sub supravegherea directă a unui medic și poate fi necesar ca aceasta să fie efectuată gradat.

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții alergice de tip I

Pot apărea reacții alergice locale sau sistemice de tip I, inclusiv anafilaxie și șoc anafilactic, în momentul administrării omalizumab, chiar după o lungă durată de tratament. Totuși, majoritatea acestor reacții au apărut în interval de 2 ore de la prima și următoarele injecții de omalizumab, dar unele au apărut după 2 ore și chiar după mai mult de 24 ore de la injectare. Cele mai multe reacții anafilactice au apărut după administrarea primelor 3 doze de omalizumab. Prin urmare, primele 3 doze trebuie administrate fie de către un profesionist din domeniul sănătății, fie sub supravegherea acestuia. Antecedentele de anafilaxie care nu sunt asociate cu administrarea omalizumab pot constitui un factor de risc pentru apariția anafilaxiei în urma administrării de omalizumab. De aceea, pentru pacienții cu antecedente cunoscute de anafilaxie, omalizumab trebuie administrat de un profesionist din domeniul sănătății, care trebuie să aibă disponibile pentru utilizare, imediat după administrarea de omalizumab, medicamente pentru tratamentul reacțiilor anafilactice. Dacă apar o reacție anafilactică sau alte reacții alergice grave, administrarea de omalizumab trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat tratament adecvat. Pacienții trebuie informați că sunt posibile reacții de acest tip și, în cazul apariției reacțiilor alergice, trebuie solicitată îngrijire medicală promptă.

Au fost detectați anticorpi la omalizumab la un număr mic de pacienți în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.8). Relevanța clinică a anticorpilor anti-omalizumab nu este bine înțeleasă.

Boala serului

Boala serului și reacții asemănătoare bolii serului, care sunt reacții alergice de tip III întârziate, au fost observate la pacienții tratați cu anticorpi monoclonali umanizați, din care face parte omalizumab. Mecanismul fiziopatologic sugerat include formarea și depunerea de complexe imune datorită dezvoltării de anticorpi împotriva omalizumab. De obicei, debutul a avut loc la 1-5 zile de la administrarea primei injecții sau a injecțiilor ulterioare, și după un tratament de lungă durată. Simptomele care sugerează boala serului includ artrită/artralgii, erupții cutanate (urticarie sau alte forme), febră și limfadenopatie. Antihistaminicele și corticosteroizii pot fi utili pentru prevenirea sau tratarea acestei afecțiuni, iar pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice simptome suspectate.

Sindromul Churg-Strauss și sindromul hipereozinofilic

Rar, pacienții cu astm bronșic sever pot prezenta sindrom hipereozinofilic sistemic sau vasculită granulomatoasă eozinofilică alergică (Sindrom Churg-Strauss), ambele fiind de obicei tratate cu corticosteroizi cu administrare sistemică.

În cazuri rare, pacienții tratați cu medicamente antiastmatice, inclusiv omalizumab, pot prezenta sau dezvolta eozinofilie sistemică și vasculită. Aceste evenimente sunt frecvent asociate cu reducerea tratamentului cu corticosteroizi administrați oral.

La acești pacienți, medicul trebuie să fie atent la apariția eozinofiliei marcate, erupțiilor vasculitice, agravarea simptomelor pulmonare, anomaliiilor sinusurilor paranazale, complicațiilor cardiace și/sau neuropatiei.

În toate cazurile severe ale tulburărilor sistemului imunitar menționate mai sus trebuie avută în vedere întreruperea administrării omalizumab.

Infestări parazitare (helminți)

IgE pot fi implicate în răspunsul imunitar în cazul unor infestări helmintice. Un studiu placebo controlat la pacienții cu risc crescut cronic de infestare helmintică a demonstrat o ușoară creștere a proporției de infestare la asocierea omalizumab, deși durata, severitatea și răspunsul la tratament ale infestărilor au fost nemodificate. Proporția de infestare helmintică în programul clinic general, care nu a fost conceput pentru detectarea acestor infestări, a fost mai mică de 1 la 1 000 pacienți. Cu toate acestea, este necesară prudență la pacienții cu risc crescut de infestări helmintice, în special în cazul călătoriilor în zone în care infestările helmintice sunt endemice. În cazul în care pacienții nu răspund la tratamentul anti-helmintic recomandat, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu omalizumab.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece IgE poate fi implicată în răspunsul imunologic la anumite infestări helmintice, omalizumab poate reduce indirect eficacitatea medicamentelor administrate pentru tratarea infestărilor helmintice sau a altor infestări parazitice (vezi pct. 4.4).

Enzimele citocromului P450, pompele de eflux și mecanismele de legare a proteinelor nu sunt implicate în clearance-ul omalizumab; de aceea, potențialul interacțiunilor medicament-medicament este mic. Nu s-au efectuat studii specifice de interacțiune ale omalizumab cu medicamente sau vaccinuri. Nu există motive farmacologice pe baza cărora să se presupună că medicamentele prescrise uzual, utilizate pentru tratamentul astmului bronșic sau RSCcPN, vor interacționa cu omalizumab.

Astm alergic

În studiile clinice, omalizumab a fost frecvent utilizat în asociere cu corticosteroizi inhalatori și orali, agonști beta inhalatori cu acțiune de scurtă durată și cu acțiune de lungă durată, modificatori de leucotriene, teofiline și antihistaminice orale. Nu au existat indicii că siguranța omalizumab a fost modificată de aceste medicamente utilizate frecvent pentru tratamentul astmului bronșic. Există date

limitate privind utilizarea omalizumab în asociere cu imunoterapie specifică (tratament de hiposensibilizare). În cadrul unui studiu clinic în care omalizumab a fost administrat concomitent cu imunoterapie, s-a stabilit că siguranța și eficacitatea privind utilizarea omalizumab cu imunoterapia specifică nu sunt diferite față de administrarea omalizumab în monoterapie.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

În studiile clinice, omalizumab a fost utilizat în asociere cu spray intranasal cu mometazonă conform protocolului. Alte medicamente administrate concomitent, utilizate frecvent, au inclus alți corticosteroizi cu administrare intranasală, bronhodilatori, antihistaminice, antagoniști ai receptorilor de leukotriene, adrenergice/simpatomimetice și anesteziice nazale cu administrare locală. Nu a existat nicio indicație conform căreia siguranța omalizumab a fost modificată în urma utilizării concomitente a acestor medicamente frecvent folosite.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Un volum moderat de date privind femeile gravide (între 300 și 1 000 rezultate ale sarcinilor), pe baza registrului de sarcini și raportărilor spontane de după punerea pe piață, nu evidențiază toxicitate care să determine malformații sau toxicitate fetală/neonatală. Un studiu prospectiv de înregistrare privind sarcina (EXPECT), efectuat la 250 femei gravide cu astm bronșic, expuse la omalizumab, a evidențiat faptul că prevalența anomaliilor congenitale majore a fost similară (8,1% comparativ cu 8,9%) între EXPECT și pacienți cu boală similară (astm bronșic moderat și sever). Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale studiului, inclusiv eșantionul redus de participanți și design-ul nerandomizat.

Omalizumab traversează bariera placentară. Cu toate acestea, studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare nici directe, nici indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Omalizumab a fost asociat cu scăderea, dependentă de vârstă a plachetelor sanguine la primatele non-umane, cu o sensibilitate relativ crescută la animalele tinere (vezi pct. 5.3).

Dacă este clinic necesar, utilizarea omalizumab poate fi avută în vedere în timpul sarcinii.

Alăptarea

Imunoglobulinele G (IgGs) sunt prezente în laptele uman și, prin urmare, se anticipează că omalizumab va fi prezent în laptele uman. Datele la primate altele decât oameni au evidențiat excreția omalizumab în lapte (vezi pct. 5.3).

Studiul EXPECT, care a inclus 154 sugari care au fost expuși la omalizumab în timpul sarcinii și pe durata alăptării, nu a evidențiat efecte adverse asupra sugarului alăptat. Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale studiului, inclusiv eșantionul redus de participanți și design-ul nerandomizat.

Administrare orală, proteinele imunoglobulină G sunt supuse proteolizei intestinale și au nivel redus de biodisponibilitate. Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați. Ca urmare, dacă este clinic necesar, utilizarea omalizumab poate fi avută în vedere în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om pentru omalizumab. În studiile non-clinice, special concepute, privind fertilitatea, la primate altele decât oameni, inclusiv studiile referitoare la împerechere, nu s-au observat afectarea fertilității la masculi sau femele, după administrarea de doze repetate la niveluri de dozare de până la 75 mg/kg. Suplimentar, nu au fost observate efecte de genotoxicitate în cadrul unui studiu non-clinic, separat, privind genotoxicitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Omalizumab nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

Rezumatul profilului de siguranță

În timpul studiilor clinice privind astmul alergic la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost cefaleea și reacțiile la locul injectării, incluzând durere la locul injectării, inflamație, eritem și prurit. În studiile clinice la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < de 12 ani, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au inclus cefalee, pirexie și dureri în regiunea abdominală superioară. Majoritatea acestor reacții au avut o severitate ușoară sau moderată. În studii clinice la pacienți cu vârsta ≥ 18 ani cu RSCcPN, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost cefalee, amețelă, artralgie, durere în partea superioară a abdomenului și reacții la locul de injectare.

Listă sub formă de tabel privind reacțiile adverse

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse înregistrate în studiile clinice în întregul grup de siguranță cu astm alergic și RSCcPN tratat cu omalizumab, clasificate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe și frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$) și foarte rare ($< 1/10\ 000$). Reacțiile raportate după punerea pe piață sunt prezentate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 4 Reacții adverse în astmul alergic și RSCcPN

Infecții și infestări	
Mai puțin frecvente	Faringită
Rare	Infestări parazitare
Tulburări hematologice și limfatice	
Cu frecvență necunoscută	Trombocitopenie idiopatică, incluzând cazuri severe
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare	Reacție anafilactică, alte afecțiuni alergice grave, apariția de anticorpi anti-omalizumab
Cu frecvență necunoscută	Boala serului, poate include febră și limfadenopatie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Cefalee*
Mai puțin frecvente	Sincopă, parestezie, somnolență, amețeli#
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitor
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente Rare	Bronhospasm alergic, tuse Edem laringian
Cu frecvență necunoscută	Vasculită granulomatoasă alergică (de exemplu sindrom Churg-Strauss)
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Dureri în regiunea abdominală superioară**.#
Mai puțin frecvente	Semne și simptome dispeptice, diaree, greață

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Fotosensibilitate, urticarie, erupție cutanată tranzitorie, prurit
Rare	Angioedem
Cu frecvență necunoscută	Alopecie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Artralgie†
Rare	Lupus eritematos sistemic (LES)
Cu frecvență necunoscută	Mialgie, edeme la nivelul articulațiilor
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Pirexie**
Frecvente	Reacții la locul injectării, precum inflamație, eritem, durere, prurit
Mai puțin frecvente	Simptome asemănătoare gripei, edeme la nivelul brațelor, creșteri în greutate, fatigabilitate

*: Foarte frecvente la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < de 12 ani

** : La copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < de 12 ani

#: Frecvente în studiile privind polipoza nazală

†: Cu frecvență necunoscută în studiile privind astmul alergic

Descrierea anumitor reacții adverse

Tulburări ale sistemului imunitar

Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.4.

Anafilaxie

În timpul studiilor clinice, reacțiile anafilactice au fost rare. Totuși, datele de după punerea pe piață în urma unei cercetări cumulate în baza de date de siguranță au evidențiat un total de 898 cazuri de anafilaxie. Pe baza unei expuneri estimate de 566 923 pacienți ani, aceasta a determinat o rată de raportare de aproximativ 0,20%.

Evenimente arteriale tromboembolice (EAT)

În cadrul studiilor clinice controlate și în timpul analizelor intermediare ale unui studiu observațional s-a observat un dezechilibru numeric al EAT. Definiția obiectivului compus reprezentat de EAT a inclus accidentul vascular cerebral, atacul ischemic tranzitoriu, infarctul miocardic, angina instabilă și decesul din cauze cardiovasculare (inclusiv deces din cauze necunoscute). În cadrul analizei finale a studiului observațional, rata EAT per 1 000 pacienți ani a fost de 7,52 (115/15 286 pacienți ani) pentru pacienții tratați cu omalizumab și de 5,12 (51/9 963 pacienți ani) pentru pacienții din grupul de control. În cadrul unei analize multivariate care a verificat factorii inițiali de risc cardiovascular, raportul de risc a fost de 1,32 (interval de încredere 95%, 0,91-1,91). În cadrul unei analize separate a studiilor clinice centralizate, care a inclus toate studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo controlate, cu durata de 8 sau mai multe săptămâni, rata EAT per 1 000 pacienți ani a fost de 2,69 (5/1 856 pacienți ani) pentru pacienții tratați cu omalizumab și de 2,38 (4/1 680 pacienți ani) pentru pacienții tratați cu placebo (raport incidență 1,13, interval de încredere 95%, 0,24-5,71).

Trombocite

În studiile clinice, câțiva pacienți au avut numărul de trombocite sub limita inferioară a intervalului valorilor normale. După punerea pe piață s-au raportat cazuri izolate de trombocitopenie idiopatică, incluzând cazuri severe.

Infestări parazitare

Un studiu placebo controlat la pacienții cu risc crescut, cronic de infestare helmintică a demonstrat o ușoară creștere a proporției de infestări la asocierea omalizumab, care nu a fost semnificativă statistic. Durata, severitatea și răspunsul la tratament ale infestărilor au fost nemodificate (vezi pct. 4.4).

Lupus eritematos sistemic

La pacienții cu astm bronșic moderat până la sever și USC au fost raportate cazuri de lupus eritematos sistemic (LES) în studiile clinice și experiența de după punerea pe piață. Patogenia LES nu este bine înțeleasă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a determinat doza maximă tolerată de Omlyclo. Pacienților li s-au administrat intravenos doze unice de până la 4 000 mg, fără evidențierea de efecte toxice limitante de doză. Cea mai mare doză cumulată administrată pacienților a fost de 44 000 mg, pe o perioadă de 20 săptămâni și această doză nu a produs niciun efect acut nedorit.

Dacă se suspectează un supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru detectarea oricăror semne sau simptome anormale. Trebuie găsit și instituit un tratament medicamentos adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru afecțiuni obstructive ale căilor respiratorii, alte medicamente sistemice pentru afecțiuni obstructive ale căilor respiratorii, codul ATC: R03DX05.

Omyclo este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acțiune

Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat, obținut prin recombinare ADN care se leagă în mod selectiv de imunoglobulina umană E (IgE) și previne legarea IgE de FcεRI (receptor IgE de mare afinitate) de bazofile și mastocite, reducând astfel cantitatea de IgE libere, disponibilă pentru declanșarea cascadei alergice. Anticorpul este o kappa IgG1 care conține regiuni-cadru umane împreună cu regiuni complementare de anticorp sursă murinică care se leagă de IgE.

Tratamentul subiecților atopici cu omalizumab a determinat scăderea numărului receptorilor FcεRI (fenomen de down-regulation) de pe suprafața bazofilelor. Omalizumab inhibă inflamația mediată de IgE, fapt evidențiat de numărul redus de eozinofile din sânge și țesuturi și de mediatorii inflamatorii diminuați, inclusiv IL-4, IL-5 și IL-13, prin celule care aparțin sau nu sistemului imunitar înăscut și adaptativ.

Efecte farmacodinamice

Astm alergic

După stimularea cu un alergen, eliberarea histaminei *in vitro* din bazofilele izolate de la subiecții tratați cu omalizumab fost redusă cu aproximativ 90%, comparativ cu valorile obținute înaintea tratamentului.

În studiile clinice la pacienții cu astm alergic, concentrațiile serice ale IgE libere au fost reduse, în funcție de doză, în prima oră după prima doză și menținute în intervalul dintre doze. La un an după

întreruperea administrării omalizumab, concentrațiile IgE au revenit la valorile anterioare tratamentului, fără observarea unui rebound al concentrațiilor IgE după eliminarea medicamentului.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

În studiile clinice la pacienții cu RSCcPN, tratamentul cu omalizumab a condus la o reducere a IgE plasmatică liberă (aprox. 95%) și la o creștere a valorilor plasmatică totale ale IgE, la un nivel similar cu cel observat la pacienții cu astm alergic. Valorile plasmatică IgE totale au crescut din cauza formării complexelor omalizumab-IgE care au o rată mai lentă de eliminare comparativ cu IgE liber.

Eficacitate și siguranță clinică

Astm alergic

Adulți și adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani

Eficacitatea și siguranța omalizumab au fost demonstrate într-un studiu de 28 săptămâni dublu orb, placebo controlat (studiul 1), care a implicat 419 pacienți cu astm alergic sever, cu vârsta cuprinsă între 12-79 ani, care au avut funcție pulmonară redusă (FEV_1 estimat la 40-80%) și control redus al simptomelor astmatice, în ciuda dozelor mari de corticosteroizi și agoniști beta2 cu acțiune de lungă durată, administrați inhalator. Pacienții eligibili au prezentat numeroase crize astmatice, care au necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi sau au fost spitalizați sau s-au prezentat la camera de gardă în ultimul an datorită crizelor severe de astm bronșic, în ciuda tratamentului continuu cu doze mari de corticosteroizi și agoniști beta2 cu acțiune de lungă durată, administrați inhalator. Omalizumab sau placebo s-au administrat subcutanat ca tratament adjuvant la tratamentul cu dipropionat de beclometazonă (sau echivalent) $>1\ 000$ micrograme și agoniști beta2 cu acțiune de lungă durată. Au fost permise tratamente de întreținere cu corticosteroizi orali, teofilină și modificatori de leucotriene (la 22%, 27%, respectiv la 35% dintre pacienți).

Obiectivul principal a fost frecvența crizelor de astm bronșic care necesită tratament cu corticosteroizi sistemici în cure. Omalizumab a redus frecvența crizelor de astm bronșic cu 19% ($p = 0,153$). Evaluări suplimentare, care au demonstrat semnificație statistică ($p < 0,05$) în favoarea omalizumab, au inclus reducerea crizelor severe (când funcția pulmonară a pacientului a fost redusă sub 60% din valoarea maximă proprie și necesită corticosteroizi sistemici) și a vizitelor de urgență din cauza astmului bronșic (cuprinzând spitalizări, prezentare la camera de gardă și vizite neprogramate la doctor) precum și îmbunătățirea evaluării generale efectuate de către medic a eficacității tratamentului, calității vieții asociată astmului (CVA), simptomelor astmului și funcției pulmonare.

Într-o analiză de subgrup, probabilitatea de a obține beneficii semnificative clinic cu omalizumab a fost mult mai mare la pacienții cu concentrații ale IgE totale ≥ 76 UI/ml înainte de tratament. La acești pacienți din studiul 1, omalizumab a redus frecvența crizelor de astm bronșic cu 40% ($p = 0,002$). În plus, mai mulți pacienți din populația cu IgE totale ≥ 76 UI/ml din programul omalizumab pentru astmul bronșic sever au obținut răspunsuri semnificative clinic. Tabelul 5 cuprinde rezultatele obținute în cadrul populației din studiul 1.

Tabelul 5 Rezultatele studiului 1

	Întreaga populație a studiului 1	
	Omalizumab N=209	Placebo N=210
Crizele de astm bronșic		
Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni	0,74	0,92
% reducere, valoare p pentru raportul evaluării	19,4%, $p = 0,153$	
Crize severe de astm bronșic		
Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni	0,24	0,48
% reducere, valoare p pentru raportul evaluării	50,1%, $p = 0,002$	
Vizite de urgență		
Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni	0,24	0,43
% reducere, valoare p pentru raportul evaluării	43,9%, $p = 0,038$	

	Întreaga populație a studiului 1	
	Omalizumab N=209	Placebo N=210
Evaluarea generală de către medic		
% persoane care au răspuns*	60,5%	42,8%
Valoare p**	<0,001	
Îmbunătățire CVA		
% de pacienți cu îmbunătățire $\geq 0,5$	60,8%	47,8%
Valoare p	0,008	
* Îmbunătățire semnificativă sau control complet		
** Valoare p a distribuției generale a evaluării		

Studiul 2 a evaluat eficacitatea și siguranța omalizumab în cadrul unei populații de 312 persoane cu astm alergic sever care au corespuns cu populația din studiul 1. În acest studiu deschis, tratamentul cu omalizumab a condus la o reducere cu 61% a frecvenței crizelor de astm bronșic semnificative clinic, comparativ numai cu tratamentul uzual pentru astm bronșic.

Patru mari studii suplimentare, de susținere, placebo controlate, cu durata de 28 până la 52 săptămâni, la 1 722 adulți și adolescenți (studiile 3, 4, 5, 6) au evaluat eficacitatea și siguranța omalizumab la pacienții cu astm bronșic sever persistent. Majoritatea pacienților erau controlați inadecvat, dar au primit tratament concomitent pentru astm, într-o cantitate mai mică decât pacienții din studiile 1 sau 2. Studiile 3-5 au utilizat ca obiectiv principal crizele, în timp ce studiul 6 a evaluat în primul rând scăderea utilizării corticosteroizilor inhalatori.

În studiile 3, 4 și 5, pacienții tratați cu omalizumab au prezentat o reducere a frecvenței crizelor de astm bronșic cu 37,5% ($p = 0,027$), 40,3% ($p < 0,001$) și 57,6% ($p < 0,001$) comparativ cu placebo.

În studiul 6, un număr semnificativ mai mare de pacienți cu astm alergic sever, tratați cu omalizumab, au putut să reducă doza de fluticazonă până la ≤ 500 micrograme pe zi fără afectarea controlului astmului (60,3%), comparativ cu grupul placebo (45,8%, $p < 0,05$).

Scorurile privind calitatea vieții au fost determinate utilizând chestionarul Juniper Asthma-related Quality of Life. În cazul tuturor celor șase studii, s-a înregistrat o îmbunătățire semnificativă statistic, față de începerea tratamentului, în ceea ce privește scorurile privind calitatea vieții la pacienții tratați cu omalizumab, comparativ cu grupul placebo sau cel de control.

Evaluarea generală de către medic a eficacității tratamentului:

Evaluarea generală de către medic a fost efectuată în cinci din studiile menționate anterior, ca determinare generală a controlului astmului bronșic, fiind efectuată de către medicul curant. Medicul a putut lua în calcul PEF (fluxul expirator maxim), simptomele din timpul zilei și al nopții, utilizarea medicației de salvare, spirometria și crizele. În toate cele cinci studii, s-a considerat că un procent semnificativ mai mare din pacienții tratați cu omalizumab a înregistrat fie o îmbunătățire marcată, fie un control complet al astmului, comparativ cu pacienții cărora la s-a administrat placebo.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani < 12 ani

Principalele dovezi care susțin siguranța și eficacitatea omalizumab la grupa de vârstă de la 6 la <12 ani provin dintr-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat (studiul 7).

Studiul 7 a fost un studiu placebo controlat care a inclus un subgrup specific de pacienți (N=235), așa cum este definit în această indicație, care au fost tratați cu corticosteroizi administrați inhalator cu doze mari (≥ 500 $\mu\text{g}/\text{zi}$ echivalent fluticazonă) plus agonist beta cu acțiune de lungă durată.

Exacerbarea clinic semnificativă a fost definită drept o agravare a simptomelor de astm determinată clinic de investigator, care necesită dublarea dozei inițiale de corticosteroizi administrați inhalator timp de cel puțin 3 zile și/sau tratament cu corticosteroizi sistemici de urgență (administrați oral sau intravenos) timp de cel puțin 3 zile.

În grupul specific de pacienți cărora li s-au administrat corticosteroizi administrați inhalator cu doze mari, grupul căruia i s-a administrat omalizumab a prezentat o rată statistic semnificativ mai mică de exacerbări clinic semnificative ale astmului decât grupul căruia i s-a administrat placebo. La 24 săptămâni, diferența dintre ratele grupurilor de tratament a reprezentat o scădere cu 34% (raport rată 0,662, $p = 0,047$) la pacienții care au primit omalizumab față de placebo. În cea de-a doua perioadă de tratament, dublu-orb, cu durata de 28 săptămâni, diferența dintre ratele înregistrate de grupurile de tratament a reprezentat o scădere de 63% (raport rată 0,37, $p < 0,001$) pentru pacienții care au primit omalizumab față de cei care au primit placebo.

În perioada de tratament dublu-orb, cu durata de 52 săptămâni (inclusiv faza cu durată de 24 săptămâni cu administrare de steroizi în doză fixă și faza cu durata de 28 săptămâni cu ajustare a dozei de steroizi), diferența dintre ratele înregistrate de grupurile de tratament a reprezentat o scădere relativă cu 50% (raport rată 0,504, $p < 0,001$) a exacerbărilor la pacienții cărora li s-a administrat omalizumab.

Grupul căruia i s-a administrat omalizumab a înregistrat scăderi mai mari ale terapiei de urgență cu beta-agoniști decât grupul placebo la finele perioadei de tratament de 52 săptămâni, deși diferența dintre grupurile de tratament nu a fost statistic semnificativă. Pentru evaluarea globală a a eficacității tratamentului, la finele perioadei de tratament dublu-orb, cu durata de 52 săptămâni, în subgrupul de pacienți cu afecțiune severă cărora li s-au administrat corticosteroizi administrați inhalator cu doze mari plus agoniști beta cu acțiune de lungă durată, procentajul de pacienți cu eficacitate „excelentă” a tratamentului a fost mai mare, iar procentajele de pacienți cu eficacitate „moderată” sau „slabă” au fost mai reduse în grupul tratat cu omalizumab în comparație cu grupul placebo; diferența dintre grupuri a fost statistic semnificativă ($p < 0,001$), în timp ce nu au existat diferențe între grupurile cărora li s-a administrat omalizumab și grupurile cu placebo în ce privește scorurile subiective ale pacienților privind Calitatea Vieții.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

Siguranța și eficacitatea omalizumab au fost evaluate în două studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate, la pacienți cu RSCcPN (Tabelul 7). Pacienții au utilizat omalizumab sau placebo subcutanat, la interval de 2 sau 4 săptămâni (vezi pct. 4.2). Toți pacienții au utilizat terapie intranasală de bază cu mometazonă pe durata studiului. Pentru includerea în studiu nu a fost necesară operație chirurgicală sino-nazală anterioară sau utilizare sistemică anterioară de corticosteroizi. Pacienții au utilizat omalizumab sau placebo timp de 24 săptămâni, urmat de o perioadă de monitorizare de 4 săptămâni. Caracteristicile demografice sau inițiale, inclusiv comorbidități alergice, sunt descrise în Tabelul 6.

Tabelul 6 Caracteristici demografice sau inițiale în studiile privind polipoza nazală

Parametru	Studiul 1 privind polipoza nazală N=138	Studiul 2 privind polipoza nazală N=127
Vârsta medie (ani) (DS)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% bărbați	63,8	65,4
Pacienți care au utilizat corticosteroizi sistemici în anul anterior (%)	18,8	26,0
Scor endoscopic bilateral privind polipii nazali (NPS): mediu (DS), interval 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Scor privind congestia nazală (NCS): medie (DS), interval 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Scor privind simțul olfactiv: medie (DS), interval 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)

Parametru	Studiul 1 privind polipoza nazală N=138	Studiul 2 privind polipoza nazală N=127
Scor total SNOT-22: medie (DS) interval 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Eozinofile sanguine (celule/ μ l): medie (DS)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Total IgE UI/ml: medie (DS)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astm bronșic (%)	53,6	60,6
Ușor (%)	37,8	32,5
Moderat (%)	58,1	58,4
Sever (%)	4,1	9,1
Afecțiuni respiratorie exacerbată de aspirină (%)	19,6	35,4
Rinită alergică	43,5	42,5

DS = deviere standard; SNOT-22 = Chestionar privind Testul 22 pentru rezultate sino-nazale; IgE = Imunoglobulină E; IU = unități internaționale. Pentru SPN, SCN și SNOT-22, scorurile mai mari indică o severitate mai mare a bolii.

Obiectivele primare au fost scorul privind polipii nazali bilaterali (SPN) și scorul mediu zilnic privind congestia nazală (SCN) în săptămâna 24. În ambele studii 1 și 2 privind polipoza nazală, pacienții care au utilizat omalizumab au prezentat ameliorări mai mari față de valoarea inițială în săptămâna 24 ale SPN și SCN medie săptămânală, mai mari comparativ cu cele asociate cu pacienții care și-au administrat placebo. Rezultatele din studiile 1 și 2 privind polipoza nazală sunt evidențiate în Tabelul 7.

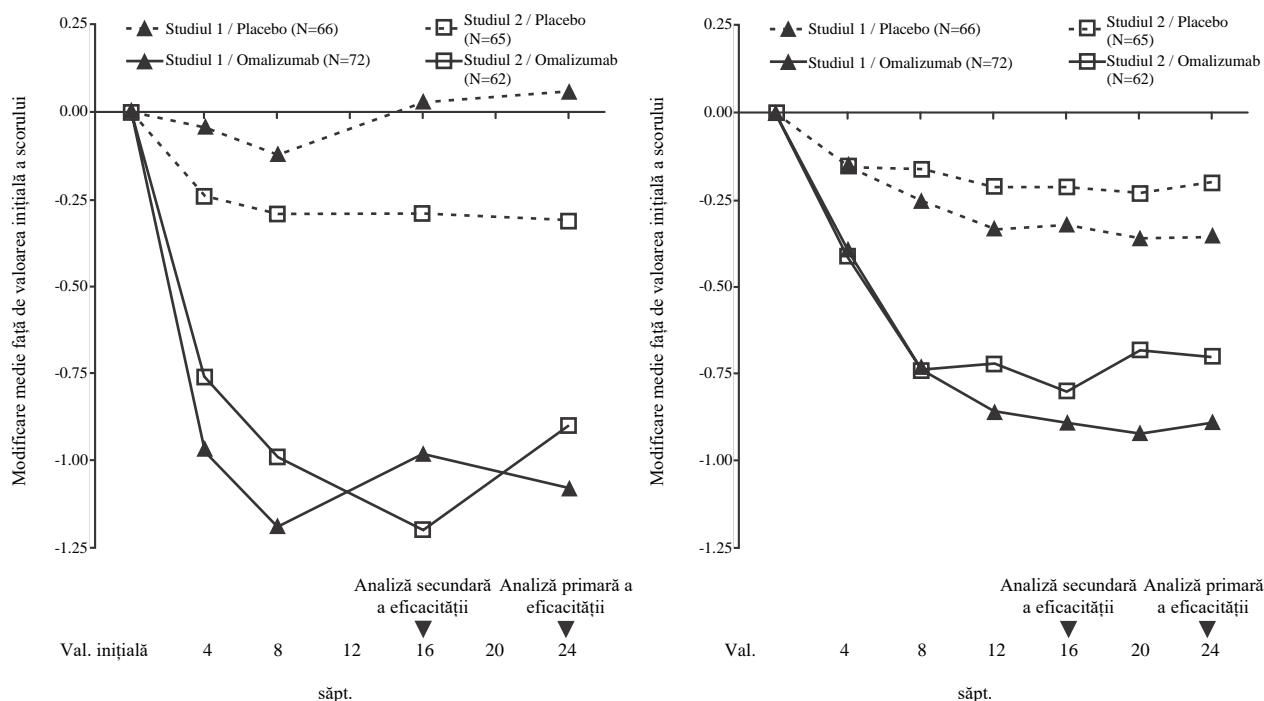
Tabelul 7 Modificare față de valoarea inițială în săptămâna 24 a scorurilor clinice din studiul 1 privind polipoza nazală, studiul 2 privind polipoza nazală și datele centralizate

	Studiul 1 privind polipoza nazală		Studiul 2 privind polipoza nazală		Rezultate centralizate privind polipoza nazală	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Scor polipi nazali						
Valoare medie inițială	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Modificare medie LS în săptămâna 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Diferență (IC 95%)	-1,14 (-1,59, -0,69)		-0,59 (-1,05, -0,12)		-0,86 (-1,18, -0,54)	
valoare p	<0,0001		0,0140		<0,0001	
Media pe 7 zile a scorului privind congestia nazală zilnică						
Valoare medie inițială	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Modificare medie LS în săptămâna 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Diferență (IC 95%)	-0,55 (-0,84, -0,25)		-0,50 (-0,80, -0,19)		-0,52 (-0,73, -0,31)	
valoare p	0,0004		0,0017		<0,0001	

	Studiul 1 privind polipoza nazală		Studiul 2 privind polipoza nazală		Rezultate centralizate privind polipoza nazală	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
STSN						
Valoare medie inițială	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Modificare medie LS în săptămâna 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Diferență (IC 95%)	-1,91 (-2,85, -0,96)		-2,09 (-3,00, -1,18)		-1,98 (-2,63, -1,33)	
valoare p	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Valoare medie inițială	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Modificare medie LS în săptămâna 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Diferență (IC 95%)	-16,12 (-21,86, -10,38)		-15,04 (-21,26, -8,82)		-15,36 (-19,57, -11,16)	
valoare p	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
(DMI = 8,9)						
UPSIT						
Valoare medie inițială	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Modificare medie LS în săptămâna 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Diferență (IC 95%)	3,81 (1,38, 6,24)		3,86 (1,57, 6,15)		3,84 (2,17, 5,51)	
valoare p	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS = cel mai mic pătrat; IC = interval de confidență; STSN = Scor total simptome nazale; SNOT-22 = Chestionar privind Testul 22 pentru rezultate sino-nazale; UPSIT = Test identificare simț olfactiv efectuat de Universitatea din Pennsylvania; DMI = diferență minimă importantă.

Figura 1 Modificare medie față de valoarea inițială a scorului privind congestia nazală și modificare medie față de valoarea inițială a scorului privind polipoza nazală, pe grupe de tratament din studiul 1 și studiul 2 privind polipoza nazală



Într-o analiză centralizată prespecificată a tratamentului de salvare (corticosteroizi sistemici administrați timp de ≥ 3 zile consecutive sau polipectomie nazală) pe o perioadă de tratament de 24

săptămâni, procentul de pacienți care au necesitat tratament de salvare a fost mai mic la cei care au utilizat omalizumab comparativ cu cei care au utilizat placebo (2,3%, respectiv 6,2%). Riscul relativ asociat cu administrarea anterioară de tratament de salvare la pacienții care au utilizat omalizumab comparativ cu placebo a fost de 0,38 (IC 95%: 0,10, 1,49). În niciunul dintre studii nu au fost raportate operații chirurgicale sino-nazale.

Eficacitatea și siguranța pe termen lung ale tratamentului cu omalizumab la pacienții cu RSCcPN, care au participat în studiile clinice 1 și 2 privind polipoza nazală, au fost evaluate într-un studiu deschis, de extensie. Datele privind eficacitatea, provenite din acest studiu, sugerează faptul că beneficiul clinic adus în săptămâna 24 a fost menținut până în săptămâna 52. Datele privind siguranța au corespuns, în general, profilului de siguranță cunoscut al omalizumab.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica omalizumab a fost studiată la pacienții adulți și adolescenți cu astm alergic, ca și la pacienții adulți cu RSCcPN. Caracteristicile farmacocinetice generale ale omalizumab sunt similare la aceste categorii de pacienți.

Absorbție

După administrarea subcutanată, omalizumab este absorbit cu o biodisponibilitate medie absolută de 62%. După o singură administrare subcutanată la pacienții adulți și adolescenți cu astm bronșic, omalizumab a fost absorbit lent, atingând concentrații plasmatice maxime după o perioadă medie de 7-8 zile. Farmacocinetica omalizumab este lineară pentru doze mai mari de 0,5 mg/kg. După administrarea de doze repetate de omalizumab, la starea de echilibru, ariile de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, din Ziua 0 până în Ziua 14, au fost de până la 6 ori mai mari decât cele după prima doză.

Administrarea de omalizumab fabricat ca formulă liofilizată sau lichidă a condus la profiluri plasmatice similare de concentrație-timp ale omalizumab.

Distribuție

In vitro, omalizumab formează cu IgE complexe de dimensiuni limitate. *In vitro* și *in vivo* nu au fost observate complexe precipitate și complexe cu masa moleculară mai mare de un milion Daltoni. La pacienți, după administrare subcutanată, volumul aparent de distribuție a fost de 78 ± 32 ml/kg.

Eliminare

Clearance-ul omalizumab implică procesele de eliminare ale IgG, precum și clearance-ul prin legare specifică și formare de complexe cu ligandul țintă, IgE. Eliminarea IgG la nivel hepatic cuprinde degradarea în sistemul reticulo-endotelial și celulele endoteliale. De asemenea, IgG intacte sunt eliminate prin bilă. La pacienții cu astm bronșic, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a omalizumab este în medie 26 zile, cu un clearance mediu aparent de $2,4 \pm 1,1$ ml/kg și zi. În plus, prin dublarea greutateii corporale se dublează aproximativ clearance-ul aparent.

Caracteristici la populațiile de pacienți

Vârstă, rasă/etnie, sex, indice de masă corporală

S-au analizat proprietățile farmacocinetice populaționale ale omalizumab pentru a evalua efectele asupra caracteristicilor demografice. Analizele acestor date limitate sugerează că nu sunt necesare ajustări ale dozei în funcție de vârstă (6-76 ani pentru pacienții cu astm alergic; 18 până la 75 ani pentru pacienții cu RSCcPN), rasă/etnie, sex sau indice de masă corporală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală și hepatică

Nu există date farmacocinetice sau farmacodinamice pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Siguranța omalizumab a fost studiată pe maimuțele cynomolgus, deoarece omalizumab se leagă cu afinitate similară de IgE umane și ale cynomolgus. După administrare subcutanată sau intravenoasă de doze repetate, la unele maimuțe s-au detectat anticorpi ai omalizumab. Cu toate acestea, nu s-a observat toxicitate aparentă precum tulburări mediate prin complexe imune sau citotoxicitate dependentă de complement. Nu există dovezi ale unui răspuns anafilactic determinat de degranularea mastocitelor la maimuțele cynomolgus.

Administrarea cronică de omalizumab la valori ale dozei de până la 250 mg/kg (de minim 14 ori doza clinică maximă în mg/kg conform tabelului recomandat de dozare) a fost bine tolerată la primatele non-umane (animale adulte și tinere), cu excepția scăderii trombocitelor, dependente de doză și de vârstă, cu o sensibilitate crescută la animalele tinere. Concentrația plasmatică necesară pentru a produce o scădere cu 50% a numărului de trombocite față de valoarea inițială la o maimuță adultă cynomolgus a fost de aproximativ 4 până la 20 ori mai mare decât concentrațiile plasmatiche clinice maxime anticipate. În plus, la maimuțele cynomolgus, la locurile de injectare s-au observat hemoragie acută și inflamație.

Nu s-au efectuat studii specifice de carcinogenitate cu omalizumab.

În studiile de reproducere la maimuțele cynomolgus, doze de până la 75 mg/kg pe săptămână (de minim 8 ori doza clinică maximă recomandată în mg/kg pe o perioadă de 4 săptămâni), administrate subcutanat, nu au evidențiat toxicitate maternă, embriotoxicitate sau teratogenitate, când au fost administrate în timpul organogenezei și nu au evidențiat reacții adverse asupra creșterii fetale sau neonatale, când au fost administrate în timpul ultimei perioade a sarcinii, al nașterii și alăptării.

La maimuțele cynomolgus, omalizumab se excretă în laptele matern. Concentrațiile din lapte ale omalizumab au fost 0,15% din concentrațiile serice materne.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-arginină clorhidrat
Clorhidrat de L-histidină monohidrat
L-histidină
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

24 de luni.

Medicamentul poate fi păstrat la o temperatură de 25°C pentru o durată totală de 7 zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml soluție într-un cilindru de seringă preumplută (sticlă de tip I), cu ac fix (oțel inoxidabil) (tip I), piston cu opritor (elastomer) și protecție pentru ac (elastomer și polipropilenă).

1 pachet conține 1 seringă preumplută.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Seringa preumplută de unică folosință este pentru administrare unică. Aceasta trebuie scoasă din frigider cu 30 minute înainte de injectare pentru a ajunge la temperatura camerei.

Instrucțiuni de eliminare

Eliminați imediat seringă utilizată într-un container pentru obiecte ascuțite.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1817/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Omlyclo 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută de 1 ml soluție conține omalizumab 150 mg*.

*Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat creat prin tehnologie ADN recombinant pe o linie de celule mamifere din ovar de hamster chinezesc (CHO).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută (injecție)

Soluție transparentă până la opalescentă, incoloră până la galben-marونی deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Astm alergic

Omlyclo este indicat la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta cuprinsă între 6 până la < de 12 ani).

Tratamentul cu Omlyclo trebuie avut în vedere numai la pacienții cu astm bronșic mediat cu certitudine de IgE (imunoglobulină E) (vezi pct. 4.2).

Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste)

Omlyclo este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătățirea controlului astmului bronșic la pacienții cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate *in vitro* la un alergen permanent din aer și care au funcția pulmonară redusă ($FEV_1 < 80\%$), precum și simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruște în timpul nopții și care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi și agoniști beta 2 cu acțiune de lungă durată.

Copii (cu vârsta între 6 și < 12 ani)

Omlyclo este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătățirea controlului astmului bronșic la pacienții cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate *in vitro* la un alergen permanent din aer și simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruște în timpul nopții și care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi și agoniști beta 2 cu acțiune de lungă durată.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

Omlyclo este indicat ca terapie adjuvantă, în asocieră cu corticosteroizi cu administrare intranasală (CSIN), în tratamentul adulților (cu vârsta de 18 ani și peste) cu RSCcPN severă la care terapia cu CSIN nu asigură controlul adecvat al bolii.

Urticarie spontană cronică (USC)

Omyclo este indicat ca tratament adjuvant al urticariei spontane cronice la pacienți adulți și adolescenți (12 ani și peste această vârstă), cu răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către medici calificați în diagnosticarea și tratamentul astmului bronșic sever persistent, rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală (RSCcPN) sau urticariei spontane cronice.

Doze

Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

Stabilirea dozei pentru astmul alergic și RSCcPN urmează aceleași principii de dozare. Doza și frecvența administrării adecvate de omalizumab pentru aceste afecțiuni sunt stabilite în funcție de cantitatea inițială de IgE (UI/ml), determinată înainte de începerea tratamentului, și greutatea corporală (kg). Înainte de administrarea dozei inițiale, pacienților trebuie să li se determine concentrația IgE prin orice determinare uzuală a IgE totale serice, pentru stabilirea dozei. Pe baza acestor determinări, pentru fiecare administrare pot fi necesare 75 până la 600 mg de omalizumab, administrate fracționat în 1 până la 4 injecții.

Este puțin probabil ca pacienții cu astm alergic, cu concentrația IgE inițială mai mică de 76 UI/ml să obțină beneficii terapeutice (vezi pct. 5.1). Înaintea inițierii terapiei, medicii care prescriu acest medicament trebuie să se asigure că pacienții adulți și adolescenți, cu valori ale concentrației IgE mai mici de 76 UI/ml și copii (cu vârsta de la 6 până la <12 ani) cu valori ale concentrației IgE mai mici de 200 UI/ml prezintă reactivitate certă (RAST) *in vitro* la un alergen permanent.

În Tabelul 1 puteți vedea o schemă de conversie, iar Tabelele 2 și 3 prezintă schemele privind determinarea dozei.

Omalizumab nu trebuie administrat pacienților care, înainte de începerea tratamentului, prezintă valori ale concentrației plasmatice de IgE sau ale greutății corporale, exprimate în kilograme, în afara limitelor din tabelul de dozare.

Doza maximă recomandată este de 600 mg omalizumab la fiecare două săptămâni.

Tabelul 1 Conversia dozei în număr de seringi, număr de injecții și volum total de injectat pentru fiecare administrare

Doză (mg)	Număr de seringi		Număr de injecții	Volum total de injectat (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

Tabelul 2 ADMINISTRAREA LA FIECARE 4 SĂPTĂMÂNI. Dozele de omalizumab (miligrame per doză) administrate prin injecție subcutanată la fiecare 4 săptămâni

Concentrație inițială IgE (UI/ml)	Greutate corporală (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										

ADMINISTRARE LA FIECARE 2 SĂPTĂMÂNI VEZI TABEL 3

*Greutatea corporală sub 30 kg nu a fost studiată în studiul pivot pentru RSCcPN.

Tabelul 3 ADMINISTRAREA LA FIECARE 2 SĂPTĂMÂNI. Dozele de omalizumab (miligrame per doză) administrate prin injecție subcutanată la fiecare 2 săptămâni

Concentrație inițială IgE (UI/ml)	Greutate corporală (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRARE LA FIECARE 4 SĂPTĂMÂNI VEZI TABEL 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400								450	525	525
>400-500						375	375	525	600	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	Date insuficiente pentru a recomanda o doză				
>1 200-1 300	300	375	450	525						
>1 300-1 500	300	375	525	600						

*Greutatea corporală sub 30 kg nu a fost studiată în studiul pivot pentru RSCcPN.

Durata tratamentului, monitorizare și ajustări ale dozei

Astm alergic

Omlyclo este destinat tratamentului de lungă durată. Studiile clinice au demonstrat că durează cel puțin 12-16 săptămâni ca tratamentul să-și dovedească eficacitatea. La 16 săptămâni de la începerea tratamentului cu Omlyclo, pacienții trebuie evaluați de către medicii acestora, pentru determinarea eficacității tratamentului, înaintea administrării unor injecții suplimentare. Decizia de continuare a tratamentului după 16 săptămâni sau ulterior trebuie să fie argumentată de observarea unei îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește controlul general al astmului bronșic (vezi pct. 5.1; Evaluarea generală de către medic a eficacității tratamentului).

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

În studiile clinice pentru RSCcPN, au fost observate modificări ale scorului privind polipii nazali (SPN) și ale scorului privind congestia nazală (SCN) la 4 săptămâni. Necesitatea continuării terapiei trebuie reevaluată periodic în funcție de severitatea bolii pacientului și de nivelul de control al bolii.

Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

Înteruperea tratamentului conduce, în general, la recurența concentrațiilor crescute de IgE libere și a simptomelor asociate. Concentrațiile totale ale IgE cresc în timpul tratamentului și rămân crescute timp de până la un an de la întreruperea acestuia. Prin urmare, o nouă determinare a concentrațiilor de IgE în timpul tratamentului nu poate fi utilizată ca indicator pentru determinarea dozelor.

Determinarea dozelor în cazul întreruperii tratamentului pe timp de mai puțin de un an trebuie să se bazeze pe concentrațiile plasmatiche ale IgE obținute la determinarea inițială a dozei. Concentrațiile serice totale ale IgE pot fi determinate din nou pentru stabilirea dozei, dacă tratamentul a fost întrerupt timp de un an sau mai mult.

Dozele trebuie ajustate în cazul unor modificări semnificative ale greutateii corporale (vezi Tabelele 2 și 3).

Urticarie spontană cronică (USC)

Doza recomandată este de 300 mg, administrată prin injecție subcutanată, la intervale de patru săptămâni

Medicilor prescriptori li se recomandă să evalueze periodic necesitatea continuării tratamentului.

Experiența din studiile clinice privind tratamentul de lungă durată pentru această indicație este descrisă la pct. 5.1.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)

Datele disponibile privind administrarea omalizumab la pacienții cu vârsta peste 65 ani sunt limitate, dar nu există nicio dovadă că pacienții vârstnici necesită o doză diferită față de pacienții adulți tineri.

Insuficiență renală sau hepatică

Nu au fost efectuate studii privind efectul funcției renale sau hepatice afectate asupra farmacocineticii omalizumabului. Din cauza faptului că clearance-ul omalizumabului la doze clinice este dominat de sistemul reticulo-endotelial (SRE), este improbabil ca acesta să fie modificat de insuficiența renală sau hepatică. Deoarece nu se recomandă o anumită ajustare a dozei pentru acești pacienți, omalizumab trebuie administrat cu precauție (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

În astmul alergic, siguranța și eficacitatea omalizumab la pacienții copii cu vârsta sub 6 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

În RSCcPN, siguranța și eficacitatea omalizumab la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

În USC, siguranța și eficacitatea omalizumab la pacienții cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Doar pentru administrare subcutanată. Omalizumab nu trebuie administrat pe cale intravenoasă sau intramusculară.

Dacă este nevoie de mai mult de o injecție pentru a obține doza necesară, injecțiile trebuie administrate în două sau mai multe locuri de injectare (Tabelul 1).

Pacienții fără antecedente cunoscute de anafilaxie își pot autoadministra Omlyclo sau medicamentul le poate fi administrat de un aparținător, începând cu doza a patra, dacă un medic stabilește că acest lucru este adecvat (vezi pct. 4.4). Pacientul sau aparținătorul trebuie să fi fost instruit anterior cu privire la tehnica corectă de injectare și la recunoașterea primelor semne și simptome ale reacțiilor adverse grave.

Pacienții sau aparținătorii trebuie instruiți să administreze cantitatea întreagă de Omlyclo în conformitate cu instrucțiunile de utilizare furnizate în prospect.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Informații generale

Omalizumab nu este indicat pentru tratamentul crizelor acute de astm bronșic, bronhospasmului acut sau stării de rău astmatic.

Omalizumab nu a fost studiat la pacienții cu sindrom hiperimunoglobulinic E sau aspergiloză bronhopulmonară alergică sau pentru profilaxia reacțiilor anafilactice, inclusiv a celor provocate de alergeni alimentari, dermatită atopică sau rinită alergică. Omalizumab nu este indicat pentru tratamentul acestor afecțiuni.

Tratamentul cu omalizumab nu a fost studiat la pacienții cu tulburări autoimune, condiții mediate de complexe imune sau cu insuficiență renală sau hepatică pre-existente (vezi pct. 4.2). Se recomandă prudență atunci când omalizumab este administrat la aceste populații de pacienți.

După începerea tratamentului cu omalizumab, nu se recomandă întreruperea bruscă a corticosteroizilor administrați sistemic sau inhalator în astmul alergic sau RSCcPN. Reducerea dozei de corticosteroizi trebuie efectuată sub supravegherea directă a unui medic și poate fi necesar ca aceasta să fie efectuată gradat.

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții alergice de tip I

Pot apărea reacții alergice locale sau sistemice de tip I, inclusiv anafilaxie și șoc anafilactic, în momentul administrării omalizumab, chiar după o lungă durată de tratament. Totuși, majoritatea acestor reacții au apărut în interval de 2 ore de la prima și următoarele injecții de omalizumab, dar unele au apărut după 2 ore și chiar după mai mult de 24 ore de la injectare. Cele mai multe reacții

anafilactice au apărut după administrarea primelor 3 doze de omalizumab. Prin urmare, primele 3 doze trebuie administrate fie de către un profesionist din domeniul sănătății, fie sub supravegherea acestuia. Antecedentele de anafilaxie care nu sunt asociate cu administrarea omalizumab pot constitui un factor de risc pentru apariția anafilaxiei în urma administrării de omalizumab. De aceea, pentru pacienții cu antecedente cunoscute de anafilaxie, omalizumab trebuie administrat de un profesionist din domeniul sănătății, care trebuie să aibă disponibile pentru utilizare, imediat după administrarea de Omlyclo, medicamente pentru tratamentul reacțiilor anafilactice. Dacă apar o reacție anafilactică sau alte reacții alergice grave, administrarea de omalizumab trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat tratament adecvat. Pacienții trebuie informați că sunt posibile reacții de acest tip și, în cazul apariției reacțiilor alergice, trebuie solicitată îngrijire medicală promptă.

Au fost detectați anticorpi la omalizumab la un număr mic de pacienți în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.8). Relevanța clinică a anticorpilor anti-omalizumab nu este bine înțeleasă.

Boala serului

Boala serului și reacții asemănătoare bolii serului, care sunt reacții alergice de tip III întârziate, au fost observate la pacienții tratați cu anticorpi monoclonali umanizați, din care face parte omalizumab. Mecanismul fiziopatologic sugerat include formarea și depunerea de complexe imune datorită dezvoltării de anticorpi împotriva omalizumab. De obicei, debutul a avut loc la 1-5 zile de la administrarea primei injecții sau a injecțiilor ulterioare, și după un tratament de lungă durată. Simptomele care sugerează boala serului includ artrită/artralgii, erupții cutanate (urticarie sau alte forme), febră și limfadenopatie. Antihistaminicele și corticosteroizii pot fi utili pentru prevenirea sau tratarea acestei afecțiuni, iar pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice simptome suspectate.

Sindromul Churg-Strauss și sindromul hipereozinofilic

Rar, pacienții cu astm bronșic sever pot prezenta sindrom hipereozinofilic sistemic sau vasculită granulomatoasă eozinofilică alergică (Sindrom Churg-Strauss), ambele fiind de obicei tratate cu corticosteroizi cu administrare sistemică.

În cazuri rare, pacienții tratați cu medicamente antiasmatiche, inclusiv omalizumab, pot prezenta sau dezvolta eozinofilie sistemică și vasculită. Aceste evenimente sunt frecvent asociate cu reducerea tratamentului cu corticosteroizi administrați oral.

La acești pacienți, medicul trebuie să fie atent la apariția eozinofiliei marcate, erupțiilor vasculitice, agravarea simptomelor pulmonare, anomaliilor sinusurilor paranazale, complicațiilor cardiace și/sau neuropatiei.

În toate cazurile severe ale tulburărilor sistemului imunitar menționate mai sus trebuie avută în vedere întreruperea administrării omalizumab.

Infestări parazitare (helminți)

IgE pot fi implicate în răspunsul imunitar în cazul unor infestări helmintice. Un studiu placebo controlat la pacienții alergici, cu risc crescut cronic de infestare helmintică, a demonstrat o ușoară creștere a proporției de infestare la asocierea omalizumab, deși durata, severitatea și răspunsul la tratament ale infestărilor au fost nemodificate. Proporția de infestare helmintică în programul clinic general, care nu a fost conceput pentru detectarea acestor infestări, a fost mai mică de 1 la 1 000 pacienți. Cu toate acestea, este necesară prudență la pacienții cu risc crescut de infestări helmintice, în special în cazul călătoriilor în zone în care infestările helmintice sunt endemice. În cazul în care pacienții nu răspund la tratamentul anti-helmintic recomandat, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu omalizumab.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece IgE poate fi implicată în răspunsul imunologic la anumite infestări helmintice, omalizumab poate reduce indirect eficacitatea medicamentelor administrate pentru tratarea infestărilor helmintice sau a altor infestări parazitare (vezi pct. 4.4).

Enzimele citocromului P450, pompele de eflux și mecanismele de legare a proteinelor nu sunt implicate în clearance-ul omalizumab; de aceea, potențialul interacțiunilor medicament-medicament este mic. Nu s-au efectuat studii specifice de interacțiune ale omalizumab cu medicamente sau vaccinuri. Nu există motive farmacologice pe baza cărora să se presupună că medicamentele prescrise uzual, utilizate pentru tratamentul astmului bronșic, RSCcPN sau USC, vor interacționa cu omalizumab.

Astm alergic

În studiile clinice, omalizumab a fost frecvent utilizat în asocieri cu corticosteroizi inhalatori și orali, agonști beta inhalatori cu acțiune de scurtă durată și cu acțiune de lungă durată, modificatori de leucotriene, teofiline și antihistaminice orale. Nu au existat indicii că siguranța omalizumab a fost modificată de aceste medicamente utilizate frecvent pentru tratamentul astmului bronșic. Există date limitate privind utilizarea omalizumab în asocieri cu imunoterapie specifică (tratament de hiposensibilizare). În cadrul unui studiu clinic în care omalizumab a fost administrat concomitent cu imunoterapie, s-a stabilit că siguranța și eficacitatea privind utilizarea omalizumab cu imunoterapia specifică nu sunt diferite față de administrarea omalizumab în monoterapie.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

În studiile clinice, omalizumab a fost utilizat în asocieri cu spray intranasal cu mometazonă conform protocolului. Alte medicamente administrate concomitent, utilizate frecvent, au inclus alți corticosteroizi cu administrare intranasală, bronhodilatori, antihistaminice, antagonști ai receptorilor de leucotriene, adrenergice/simpatomimetice și aneestezice nazale cu administrare locală. Nu a existat nicio indicație conform căreia siguranța omalizumab a fost modificată în urma utilizării concomitente a acestor medicamente frecvent folosite.

Urticarie spontană cronică (USC)

În studiile clinice cu USC, omalizumab a fost utilizat în asocieri cu antihistaminice (anti-H1, anti-H2) și antagonști ai receptorilor de leucotriene (LTRAs). Nu au existat dovezi conform cărora siguranța omalizumab a fost modificată când acesta a fost utilizat împreună cu aceste medicamente, în ce privește profilul cunoscut de siguranță în astmul alergic. În plus, o analiză a farmacocineticii nu a evidențiat niciun efect relevant al antihistaminicelor H2 și LTRAs asupra farmacocineticii omalizumabului (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Studiile clinice privind USC au inclus câțiva pacienți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani, cărora li s-a administrat omalizumab împreună cu antihistaminice (anti-H1, anti-H2) și LTRAs. Nu au fost efectuate studii la copiii cu vârsta sub 12 ani.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Un volum moderat de date privind femeile gravide (între 300 și 1 000 rezultate ale sarcinilor), pe baza registrului de sarcini și raportărilor spontane de după punerea pe piață, nu evidențiază toxicitate care să determine malformații sau toxicitate fetală/neonatală. Un studiu prospectiv de înregistrare privind sarcina (EXPECT), efectuat la 250 femei gravide cu astm bronșic, expuse la omalizumab, a evidențiat faptul că prevalența anomaliilor congenitale majore a fost similară (8,1% comparativ cu 8,9%) între EXPECT și pacienți cu boală similară (astm bronșic moderat și sever). Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale studiului, inclusiv eșantionul redus de participanți și designul nerandomizat.

Omalizumab traversează bariera placentară. Cu toate acestea, studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare nici directe, nici indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Omalizumab a fost asociat cu scăderea, dependentă de vârstă a plachetelor sanguine la primatele non-umane, cu o sensibilitate relativ crescută la animalele tinere (vezi pct. 5.3).

Dacă este clinic necesar, utilizarea omalizumab poate fi avută în vedere în timpul sarcinii.

Alăptarea

Imunoglobulinele G (IgGs) sunt prezente în laptele uman și, prin urmare, se anticipează că omalizumab va fi prezent în laptele uman. Datele la primetele altele decât oamenii au evidențiat excreția omalizumab în lapte (vezi pct. 5.3).

Studiul EXPECT, care a inclus 154 sugari care au fost expuși la omalizumab în timpul sarcinii și pe durata alăptării, nu a evidențiat efecte adverse asupra sugarului alăptat. Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale studiului, inclusiv eșantionul redus de participanți și designul nerandomizat.

Administrate oral, proteinele imunoglobulină G sunt supuse proteolizei intestinale și au nivel redus de biodisponibilitate. Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați. Ca urmare, dacă este clinic necesar, utilizarea omalizumab poate fi avută în vedere în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om pentru omalizumab. În studiile non-clinice, special concepute, privind fertilitatea, la primetele altele decât oamenii, inclusiv studiile referitoare la împerechere, nu s-au observat afectarea fertilității la masculi sau femele, după administrarea de doze repetate la niveluri de dozare de până la 75 mg/kg. Suplimentar, nu au fost observate efecte de genotoxicitate în cadrul unui studiu non-clinic, separat, privind genotoxicitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Omalizumab nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

Rezumatul profilului de siguranță

În timpul studiilor clinice privind astmul alergic la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost cefaleea și reacțiile la locul injectării, incluzând durere la locul injectării, inflamație, eritem, prurit. În studiile clinice la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < de 12 ani, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au inclus cefalee, pirexie și dureri în regiunea abdominală superioară. Majoritatea acestor reacții au avut o severitate ușoară sau moderată. În studii clinice la pacienți cu vârsta ≥ 18 ani cu RSCcPN, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost cefalee, amețelă, artralgie, durere în partea superioară a abdomenului și reacții la locul de injectare.

Listă sub formă de tabel privind reacțiile adverse

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse înregistrate în studiile clinice în întregul grup de siguranță cu astm alergic și RSCcPN tratat cu omalizumab, clasificate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe și frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente

($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$) și foarte rare ($< 1/10\ 000$). Reacțiile raportate după punerea pe piață sunt prezentate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 4 Reacții adverse în astmul alergic și RSCcPN

Infecții și infestări	
Mai puțin frecvente	Faringită
Rare	Infestări parazitare
Tulburări hematologice și limfatice	
Cu frecvență necunoscută	Trombocitopenie idiopatică, incluzând cazuri severe
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare	Reacție anafilactică, alte afecțiuni alergice grave, apariția de anticorpi anti-omalizumab
Cu frecvență necunoscută	Boala serului, poate include febră și limfadenopatie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Cefalee*
Mai puțin frecvente	Sincopă, parestezie, somnolență, amețeli#
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitor
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Bronhospasm alergic, tuse
Rare	Edem laringian
Cu frecvență necunoscută	Vasculită granulomatoasă alergică (de exemplu sindrom Churg-Strauss)
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Dureri în regiunea abdominală superioară**.#
Mai puțin frecvente	Semne și simptome dispeptice, diaree, greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Fotosensibilitate, urticarie, erupție cutanată tranzitorie, prurit
Rare	Angioedem
Cu frecvență necunoscută	Alopecie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente Rare	Artralgie†
Cu frecvență necunoscută	Lupus eritematos sistemic (LES) Mialgie, edeme la nivelul articulațiilor
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Pirexie**
Frecvente	Reacții la locul injectării, precum inflamație, eritem, durere, prurit
Mai puțin frecvente	Simptome asemănătoare gripei, edeme la nivelul brațelor, creșteri în greutate, fatigabilitate

*: Foarte frecvente la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și < de 12 ani

** : La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și < de 12 ani

: Frecvente în studiile privind polipoza nazală

† : Cu frecvență necunoscută în studiile privind astmul alergic

Urticarie spontană cronică (CSU)

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța și tolerabilitatea omalizumabului au fost investigate la administrarea dozelor de 75 mg, 150 mg și 300 mg, la intervale de patru săptămâni, la 975 pacienți cu USC, dintre care la 242 s-a administrat placebo. Per total, 733 pacienți au fost tratați cu omalizumab timp de până la 12 săptămâni și 490 pacienți au fost tratați timp de până la 24 săptămâni. Dintre aceștia, 412 pacienți au fost tratați

timp de până la 12 săptămâni, iar 333 pacienți au fost tratați timp de până la 24 săptămâni, cu administrarea unei doze de 300 mg.

Listă sub formă de tabel privind reacțiile adverse

Un tabel separat (Tabel 5) indică faptul că reacțiile adverse asociate indicației USC care rezultă din diferențele de dozare și cele privind populațiile de tratament (cu factori de risc semnificativ diferiți, co-morbidități, medicații concomitente și vârstă [de exemplu studiile privind astmul au inclus copii cu vârste de 6-12 ani]).

Tabelul 5 enumeră reacțiile adverse (evenimente care apar la $\geq 1\%$ pacienți din orice grup de tratament și $\geq 2\%$ mai frecvent la orice grup de tratament cu omalizumab decât la administrarea placebo (după o analiză medicală)), raportate la administrarea a 300 mg în cadrul a trei studii centralizate, de fază III. Reacțiile adverse prezentate sunt împărțite în două grupe: cele identificate în perioada de tratament de 12 săptămâni și cele identificate în perioada de tratament de 24 săptămâni.

Reacțiile adverse sunt enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate, organe și sisteme. În cadrul fiecărei clase de aparate, organe și sisteme, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, cu cele mai frecvente reacții menționate mai întâi. Categoria de frecvență corespunzătoare fiecărei reacții adverse se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 5 Reacții adverse din baza de date de siguranță centralizată privind USC (ziua 1 până la săptămâna 24) la administrarea omalizumab 300 mg

12 săptămâni	Omalizumab studiile 1, 2 și 3 centralizate		Categoria de frecvență
	Placebo N=242	300 mg N=412	
Infecții și infestări			
Sinuzită	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos			
Cefalee	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Artralgie	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Reacție la locul de administrare*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Frecvente
24 săptămâni	Omalizumab studiile 1 și 3 centralizate		Categoria de frecvență
	Placebo N=163	300 mg N=333	
Infecții și infestări			
Infecție a căilor respiratorii superioare	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Frecvente

* Deși nu se evidențiază o diferență de 2% comparativ cu placebo, au fost incluse reacțiile la locul de administrare deoarece toate cazurile au fost evaluate prin prisma cauzei asociate tratamentului studiat.

În cadrul unui studiu desfășurat pe parcursul a 48 săptămâni, la 81 de pacienți cu UCS s-a administrat omalizumab 300 mg la intervale de 4 săptămâni (vezi pct. 5.1). Profilul de siguranță al utilizării pe termen lung a fost similar profilului de siguranță observat în cadrul studiilor desfășurate pe o perioadă de 24 săptămâni pentru indicația UCS.

Descrierea anumitor reacții adverse

Tulburări ale sistemului imunitar

Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.4.

Anafilaxie

În timpul studiilor clinice, reacțiile anafilactice au fost rare. Totuși, datele de după punerea pe piață în urma unei cercetări cumulate în baza de date de siguranță au evidențiat un total de 898 cazuri de anafilaxie. Pe baza unei expuneri estimate de 566 923 pacienți ani, aceasta a determinat o rată de raportare de aproximativ 0,20%.

Evenimente arteriale tromboembolice (EAT)

În cadrul studiilor clinice controlate și în timpul analizelor intermediare ale unui studiu observațional s-a observat un dezechilibru numeric al EAT. Definiția obiectivului compus reprezentat de EAT a inclus accidentul vascular cerebral, atacul ischemic tranzitoriu, infarctul miocardic, angina instabilă și decesul din cauze cardiovasculare (inclusiv deces din cauze necunoscute). În cadrul analizei finale a studiului observațional, rata EAT per 1 000 pacienți ani a fost de 7,52 (115/15 286 pacienți ani) pentru pacienții tratați cu omalizumab și de 5,12 (51/9 963 pacienți ani) pentru pacienții din grupul de control. În cadrul unei analize multivariate care a verificat factorii inițiali de risc cardiovascular, raportul de risc a fost de 1,32 (interval de încredere 95%, 0,91-1,91). În cadrul unei analize separate a studiilor clinice centralizate, care a inclus toate studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo controlate, cu durata de 8 sau mai multe săptămâni, rata EAT per 1 000 pacienți ani a fost de 2,69 (5/1 856 pacienți ani) pentru pacienții tratați cu omalizumab și de 2,38 (4/1 680 pacienți ani) pentru pacienții tratați cu placebo (raport incidență 1,13, interval de încredere 95%, 0,24-5,71).

Trombocite

În studiile clinice, câțiva pacienți au avut numărul de trombocite sub limita inferioară a intervalului valorilor normale. După punerea pe piață s-au raportat cazuri izolate de trombocitopenie idiopatică, incluzând cazuri severe.

Infestări parazitare

Un studiu placebo controlat la pacienții alergici, cu risc crescut, cronic de infestare helmintică, a demonstrat o ușoară creștere a proporției de infestări la asocierea omalizumab, care nu a fost semnificativă statistic. Durata, severitatea și răspunsul la tratament ale infestărilor au fost nemodificate (vezi pct. 4.4).

Lupus eritematos sistemic

La pacienții cu astm bronșic moderat până la sever și USC au fost raportate cazuri de lupus eritematos sistemic (LES) în studiile clinice și experiența de după punerea pe piață. Patogenia LES nu este bine înțeleasă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a determinat doza maximă tolerată de Omlyclo. Pacienților li s-au administrat intravenos doze unice de până la 4 000 mg, fără evidențierea de efecte toxice limitante de doză. Cea mai mare doză cumulată administrată pacienților a fost de 44 000 mg, pe o perioadă de 20 săptămâni și această doză nu a produs niciun efect acut nedorit.

Dacă se suspectează un supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru detectarea oricărui semn sau simptome anormale. Trebuie găsit și instituit un tratament medicamentos adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru afecțiuni obstructive ale căilor respiratorii, alte medicamente sistemice pentru afecțiuni obstructive ale căilor respiratorii, codul ATC: R03DX05.

Omlcylo este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

Mecanism de acțiune

Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat, obținut prin recombinare ADN care se leagă în mod selectiv de imunoglobulina umană E (IgE) și previne legarea IgE de FcεRI (receptor IgE de mare afinitate) de bazofile și mastocite, reducând astfel cantitatea de IgE libere, disponibilă pentru declanșarea cascadei alergice. Anticorpul este kappa IgG1 care conține regiuni-cadru umane împreună cu regiuni complementare de anticorp sursă murinic care se leagă de IgE.

Tratamentul subiecților atopici cu omalizumab a determinat scăderea numărului receptorilor FcεRI (fenomen de down-regulation) de pe suprafața bazofilelor. Omalizumab inhibă inflamația mediată de IgE, fapt evidențiat de numărul redus de eozinofile din sânge și țesuturi și de mediatorii inflamatorii diminuați, inclusiv IL-4, IL-5 și IL-13, prin celule care aparțin sau nu sistemului imunitar înăscut și adaptativ.

Efecte farmacodinamice

Astm alergic

După stimularea cu un alergen, eliberarea histaminei *in vitro* din bazofilele izolate de la subiecții tratați cu omalizumab fost redusă cu aproximativ 90%, comparativ cu valorile obținute înaintea tratamentului.

În studiile clinice efectuate la pacienți cu astm alergic, concentrațiile serice ale IgE libere au fost reduse, în funcție de doză, în prima oră după prima doză și menținute în intervalul dintre doze. La un an după întreruperea administrării omalizumab, concentrațiile IgE au revenit la valorile anterioare tratamentului, fără observarea unui rebound al concentrațiilor IgE după eliminarea medicamentului.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

În studiile clinice la pacienții cu RSCcPN, tratamentul cu omalizumab a condus la o reducere a IgE plasmatică libere (aprox. 95%) și la o creștere a valorilor plasmatică totale ale IgE, la un nivel similar cu cel observat la pacienții cu astm alergic. Valorile plasmatică IgE totale au crescut din cauza formării complexelor omalizumab-IgE care au o rată mai lentă de eliminare comparativ cu IgE liber.

Urticarie spontană cronică (USC)

Mecanism de acțiune

Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat, obținut prin recombinare ADN care se leagă în mod selectiv de imunoglobulina umană E (IgE) și scade valorile IgE liber. Anticorpul este kappa IgG1 care conține regiuni-cadru umane împreună cu regiuni complementare de anticorp sursă murinic care se leagă de IgE. Ulterior, activitatea receptorilor IgE (FcεRI) la nivel celular este scăzută. Nu se înțelege în întregime modul în care acest fapt duce la o ameliorare a simptomelor USC.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice la pacienții cu USC, supresia maximă a IgE liber s-a observat la 3 zile de la administrarea primei doze subcutanate. După administrarea repetată a dozei la intervale de 4 săptămâni, concentrațiile plasmatică anterioare dozei ale IgE liber au rămas stabile între săptămânile 12 și 24 de tratament. După întreruperea administrării omalizumab, concentrațiile IgE liber au crescut

spre valorile concentrațiilor anterioare tratamentului într-o perioadă de urmărire de 16 săptămâni în care nu s-a administrat tratament.

Eficacitate și siguranță clinică

Astm alergic

Adulți și adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani

Eficacitatea și siguranța omalizumab au fost demonstrate într-un studiu de 28 săptămâni dublu orb, placebo controlat (studiul 1), care a implicat 419 pacienți cu astm alergic sever, cu vârsta cuprinsă între 12-79 ani, care au avut funcție pulmonară redusă (FEV₁ estimat la 40-80%) și control redus al simptomelor astmatice, în ciuda dozelor mari de corticosteroizi și agoniști beta2 cu acțiune de lungă durată, administrați inhalator. Pacienții eligibili au prezentat numeroase crize astmatice, care au necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi sau au fost spitalizați sau s-au prezentat la camera de gardă în ultimul an datorită crizelor severe de astm bronșic, în ciuda tratamentului continuu cu doze mari de corticosteroizi și agoniști beta2 cu acțiune de lungă durată, administrați inhalator. Omalizumab sau placebo s-au administrat subcutanat ca tratament adjuvant la tratamentul cu dipropionat de beclometazonă (sau echivalent) >1 000 micrograme și agoniști beta2 cu acțiune de lungă durată. Au fost permise tratamente de întreținere cu corticosteroizi orali, teofilină și modificatori de leucotriene (la 22%, 27%, respectiv la 35% dintre pacienți).

Obiectivul principal a fost frecvența crizelor de astm bronșic care necesită tratament cu corticosteroizi sistemici în cure. Omalizumab a redus frecvența crizelor de astm bronșic cu 19% ($p = 0,153$). Evaluări suplimentare, care au demonstrat semnificație statistică ($p < 0,05$) în favoarea omalizumab, au inclus reducerea crizelor severe (când funcția pulmonară a pacientului a fost redusă sub 60% din valoarea maximă proprie și necesită corticosteroizi sistemici) și a vizitelor de urgență din cauza astmului bronșic (cuprinzând spitalizări, prezentare la camera de gardă și vizite neprogramate la doctor) precum și îmbunătățirea evaluării generale efectuate de către medic a eficacității tratamentului, calității vieții asociată astmului (CVA), simptomelor astmului și funcției pulmonare.

Într-o analiză de subgrup, probabilitatea de a obține beneficii semnificative clinic cu omalizumab a fost mult mai mare la pacienții cu concentrații ale IgE totale ≥ 76 UI/ml înainte de tratament. La acești pacienți din studiul 1, omalizumab a redus frecvența crizelor de astm bronșic cu 40% ($p = 0,002$). În plus, mai mulți pacienți din populația cu IgE totale ≥ 76 UI/ml din programul omalizumab pentru astmul bronșic sever au obținut răspunsuri semnificative clinic. Tabelul 6 cuprinde rezultatele obținute în cadrul populației din studiul 1.

Tabelul 6 Rezultatele studiului 1

	Întreaga populație a studiului 1	
	Omalizumab N=209	Placebo N=210
Crizele de astm bronșic		
Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni	0,74	0,92
% reducere, valoare p pentru raportul evaluării	19,4%, $p = 0,153$	
Crize severe de astm bronșic		
Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni	0,24	0,48
% reducere, valoare p pentru raportul evaluării	50,1%, $p = 0,002$	
Vizite de urgență		
Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni	0,24	0,43
% reducere, valoare p pentru raportul evaluării	43,9%, $p = 0,038$	
Evaluarea generală de către medic		
% persoane care au răspuns*	60,5%	42,8%
Valoare p**	<0,001	

	Întreaga populație a studiului 1	
	Omalizumab N=209	Placebo N=210
Îmbunătățire CVA		
% de pacienți cu îmbunătățire $\geq 0,5$	60,8%	47,8%
Valoare p	0,008	
* Îmbunătățire semnificativă sau control complet		
** Valoare p a distribuției generale a evaluării		

Studiul 2 a evaluat eficacitatea și siguranța omalizumab în cadrul unei populații de 312 persoane cu astm alergic sever care au corespuns cu populația din studiul 1. În acest studiu deschis, tratamentul cu omalizumab a condus la o reducere cu 61% a frecvenței crizelor de astm bronșic semnificative clinic, comparativ numai cu tratamentul uzual pentru astm bronșic.

Patru mari studii suplimentare, de susținere, placebo controlate, cu durata de 28 până la 52 săptămâni, la 1 722 adulți și adolescenți (studiile 3, 4, 5, 6) au evaluat eficacitatea și siguranța omalizumab la pacienții cu astm bronșic sever persistent. Majoritatea pacienților erau controlați inadecvat, dar au primit tratament concomitent pentru astm, într-o cantitate mai mică decât pacienții din studiile 1 sau 2. Studiile 3-5 au utilizat ca obiectiv principal crizele, în timp ce studiul 6 a evaluat în primul rând scăderea utilizării corticosteroizilor inhalatori.

În studiile 3, 4 și 5, pacienții tratați cu omalizumab au prezentat o reducere a frecvenței crizelor de astm bronșic cu 37,5% ($p = 0,027$), 40,3% ($p < 0,001$) și 57,6% ($p < 0,001$) comparativ cu placebo.

În studiul 6, un număr semnificativ mai mare de pacienți cu astm alergic sever, tratați cu omalizumab, au putut să reducă doza de fluticazonă până la ≤ 500 micrograme pe zi fără afectarea controlului astmului (60,3%), comparativ cu grupul placebo (45,8%, $p < 0,05$).

Scorurile privind calitatea vieții au fost determinate utilizând chestionarul Juniper Asthma-related Quality of Life. În cazul tuturor celor șase studii, s-a înregistrat o îmbunătățire semnificativă statistic, față de începerea tratamentului, în ceea ce privește scorurile privind calitatea vieții la pacienții tratați cu omalizumab, comparativ cu grupul placebo sau cel de control.

Evaluarea generală de către medic a eficacității tratamentului:

Evaluarea generală de către medic a fost efectuată în cinci din studiile menționate anterior, ca determinare generală a controlului astmului bronșic, fiind efectuată de către medicul curant. Medicul a putut lua în calcul PEF (fluxul expirator maxim), simptomele din timpul zilei și al nopții, utilizarea medicației de salvare, spirometria și crizele. În toate cele cinci studii, s-a considerat că un procent semnificativ mai mare din pacienții tratați cu omalizumab a înregistrat fie o îmbunătățire marcată, fie un control complet al astmului, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani <12 ani

Principalele dovezi care susțin siguranța și eficacitatea omalizumab la grupa de vârstă de la 6 la <12 ani provin dintr-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat (studiul 7).

Studiul 7 a fost un studiu placebo controlat care a inclus un subgrup specific de pacienți (N=235), așa cum este definit în această indicație, care au fost tratați cu corticosteroizi administrați inhalator cu doze mari (≥ 500 $\mu\text{g}/\text{zi}$ echivalent fluticazonă) plus agonist beta cu acțiune de lungă durată.

Exacerbarea clinic semnificativă a fost definită drept o agravare a simptomelor de astm determinată clinic de investigator, care necesită dublarea dozei inițiale de corticosteroizi administrați inhalator timp de cel puțin 3 zile și/sau tratament cu corticosteroizi sistemici de urgență (administrați oral sau intravenos) timp de cel puțin 3 zile.

În grupul specific de pacienți cărora li s-au administrat corticosteroizi administrați inhalator cu doze mari, grupul căruia i s-a administrat omalizumab a prezentat o rată statistic semnificativ mai mică de

exacerbări clinic semnificative ale astmului decât grupul căruia i s-a administrat placebo. La 24 săptămâni, diferența dintre ratele grupurilor de tratament a reprezentat o scădere cu 34% (raport rată 0,662, $p = 0,047$) la pacienții care au primit omalizumab față de placebo. În cea de-a doua perioadă de tratament, dublu-orb, cu durata de 28 săptămâni, diferența dintre ratele înregistrate de grupurile de tratament a reprezentat o scădere de 63% (raport rată 0,37, $p < 0,001$) pentru pacienții care au primit omalizumab față de cei care au primit placebo.

În perioada de tratament dublu-orb, cu durata de 52 săptămâni (inclusiv faza cu durată de 24 săptămâni cu administrare de steroizi în doză fixă și faza cu durată de 28 săptămâni cu ajustare a dozei de steroizi), diferența dintre ratele înregistrate de grupurile de tratament a reprezentat o scădere relativă cu 50% (raport rată 0,504, $p < 0,001$) a exacerbărilor la pacienții cărora li s-a administrat omalizumab.

Grupul căruia i s-a administrat omalizumab a înregistrat scăderi mai mari ale terapiei de urgență cu beta-agoniști decât grupul placebo la finele perioadei de tratament de 52 săptămâni, deși diferența dintre grupurile de tratament nu a fost statistic semnificativă. Pentru evaluarea globală a a eficacității tratamentului, la finele perioadei de tratament dublu-orb, cu durata de 52 săptămâni, în subgrupul de pacienți cu afecțiune severă cărora li s-au administrat corticosteroizi administrați inhalator cu doze mari plus agoniști beta cu acțiune de lungă durată, procentajul de pacienți cu eficacitate „excelentă” a tratamentului a fost mai mare, iar procentajele de pacienți cu eficacitate „moderată” sau „slabă” au fost mai reduse în grupul tratat cu omalizumab în comparație cu grupul placebo; diferența dintre grupuri a fost statistic semnificativă ($p < 0,001$), în timp ce nu au existat diferențe între grupurile cărora li s-a administrat omalizumab și grupurile cu placebo în ce privește scorurile subiective ale pacienților privind Calitatea Vieții.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

Siguranța și eficacitatea omalizumab au fost evaluate în două studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate, la pacienți cu RSCcPN (Tabelul 7). Pacienții au utilizat omalizumab sau placebo subcutanat, la interval de 2 sau 4 săptămâni (vezi pct. 4.2). Toți pacienții au utilizat terapie intranasală de bază cu mometazonă pe durata studiului. Pentru includerea în studiu nu a fost necesară operație chirurgicală sino-nazală anterioară sau utilizare sistemică anterioară de corticosteroizi. Pacienții au utilizat omalizumab sau placebo timp de 24 săptămâni, urmat de o perioadă de monitorizare de 4 săptămâni. Caracteristicile demografice sau inițiale, inclusiv comorbidități alergice, sunt descrise în Tabelul 7.

Tabelul 7 Caracteristici demografice sau inițiale în studiile privind polipoza nazală

Parametru	Studiul 1 privind polipoza nazală N=138	Studiul 2 privind polipoza nazală N=127
Vârsta medie (ani) (DS)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% bărbați	63,8	65,4
Pacienți care au utilizat corticosteroizi sistemici în anul anterior (%)	18,8	26,0
Scor endoscopic bilateral privind polipii nazali (NPS): mediu (DS), interval 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Scor privind congestia nazală (NCS): medie (DS), interval 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Scor privind simțul olfactiv: medie (DS), interval 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Scor total SNOT-22: medie (DS) interval 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Eozinofile sanguine (celule/ μ l): medie (DS)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)

Parametru	Studiul 1 privind polipoza nazală N=138	Studiul 2 privind polipoza nazală N=127
Total IgE UI/ml: medie (DS)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astm bronșic (%)	53,6	60,6
Ușor (%)	37,8	32,5
Moderat (%)	58,1	58,4
Sever (%)	4,1	9,1
Afecțiuni respiratorie exacerbată de aspirină (%)	19,6	35,4
Rinită alergică	43,5	42,5

DS = deviere standard; SNOT-22 = Chestionar privind Testul 22 pentru rezultate sino-nazale; IgE = Imunoglobulină E; IU = unități internaționale. Pentru SPN, SCN și SNOT-22, scorurile mai mari indică o severitate mai mare a bolii.

Obiectivele primare au fost scorul privind polipii nazali bilaterali (SPN) și scorul mediu zilnic privind congestia nazală (SCN) în săptămâna 24. În ambele studii 1 și 2 privind polipoza nazală, pacienții care au utilizat omalizumab au prezentat ameliorări mai mari față de valoarea inițială în săptămâna 24 ale SPN și SCN medie săptămânală, mai mari comparativ cu cele asociate cu pacienții care și-au administrat placebo. Rezultatele din studiile 1 și 2 privind polipoza nazală sunt evidențiate în Tabelul 8.

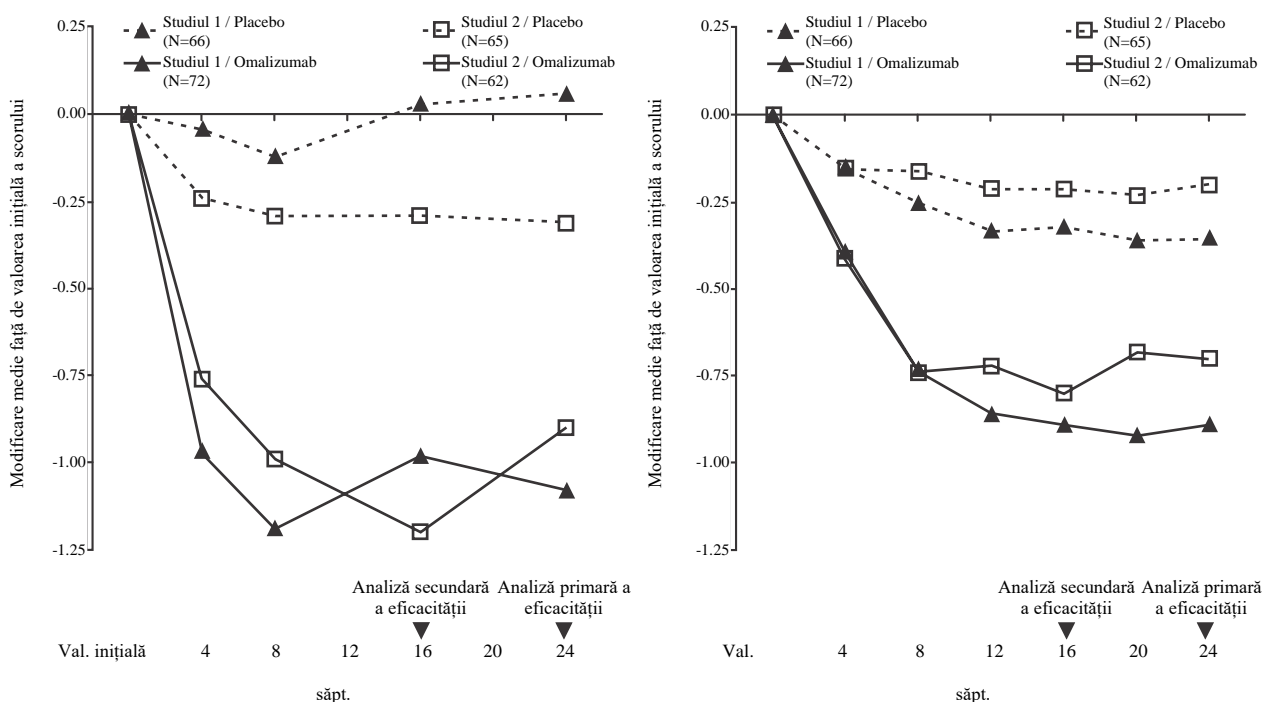
Tabelul 8 Modificare față de valoarea inițială în săptămâna 24 a scorurilor clinice din studiul 1 privind polipoza nazală, studiul 2 privind polipoza nazală și datele centralizate

	Studiul 1 privind polipoza nazală		Studiul 2 privind polipoza nazală		Rezultate centralizate privind polipoza nazală	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Scor polipi nazali						
Valoare medie inițială	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Modificare medie LS în săptămâna 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Diferență (IC 95%) valoare p	-1,14 (-1,59, -0,69) <0,0001		-0,59 (-1,05, -0,12) 0,0140		-0,86 (-1,18, -0,54) <0,0001	
Media pe 7 zile a scorului privind congestia nazală zilnică						
Valoare medie inițială	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Modificare medie LS în săptămâna 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Diferență (IC 95%) valoare p	-0,55 (-0,84, -0,25) 0,0004		-0,50 (-0,80, -0,19) 0,0017		-0,52 (-0,73, -0,31) <0,0001	
STSN						
Valoare medie inițială	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Modificare medie LS în săptămâna 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Diferență (IC 95%) valoare p	-1,91 (-2,85, -0,96) 0,0001		-2,09 (-3,00, -1,18) <0,0001		-1,98 (-2,63, -1,33) <0,0001	

	Studiul 1 privind polipoza nazală		Studiul 2 privind polipoza nazală		Rezultate centralizate privind polipoza nazală	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
SNOT-22						
Valoare medie inițială	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Modificare medie LS în săptămâna 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Diferență (IC 95%)	-16,12 (-21,86, -10,38)		-15,04 (-21,26, -8,82)		-15,36 (-19,57, -11,16)	
valoare p (DMI = 8,9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Valoare medie inițială	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Modificare medie LS în săptămâna 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Diferență (IC 95%)	3,81 (1,38, 6,24)		3,86 (1,57, 6,15)		3,84 (2,17, 5,51)	
valoare p	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS = cel mai mic pătrat; IC = interval de confidență; STSN = Scor total simptome nazale; SNOT-22 = Chestionar privind Testul 22 pentru rezultate sino-nazale; UPSIT = Test identificare simț olfactiv efectuat de Universitatea din Pennsylvania; DMI = diferență minimă importantă.

Figura 1 Modificare medie față de valoarea inițială a scorului privind congestia nazală și modificare medie față de valoarea inițială a scorului privind polipoza nazală, pe grupe de tratament din studiul 1 și studiul 2 privind polipoza nazală



Într-o analiză centralizată prespecificată a tratamentului de salvare (corticosteroizi sistemici administrați timp de ≥ 3 zile consecutive sau polipectomie nazală) pe o perioadă de tratament de 24 săptămâni, procentul de pacienți care au necesitat tratament de salvare a fost mai mic la cei care au utilizat omalizumab comparativ cu cei care au utilizat placebo (2,3%, respectiv 6,2%). Riscul relativ asociat cu administrarea anterioară de tratament de salvare la pacienții care au utilizat omalizumab comparativ cu placebo a fost de 0,38 (IC 95%: 0,10, 1,49). În niciunul dintre studii nu au fost raportate operații chirurgicale sino-nazale.

Eficacitatea și siguranța pe termen lung ale tratamentului cu omalizumab la pacienții cu RSCcPN, care au participat în studiile clinice 1 și 2 privind polipoza nazală, au fost evaluate într-un studiu deschis, de extensie. Datele privind eficacitatea, provenite din acest studiu, sugerează faptul că beneficiul clinic

adus în săptămâna 24 a fost menținut până în săptămâna 52. Datele privind siguranța au corespuns, în general, profilului de siguranță cunoscut al omalizumab.

Urticaria spontană cronică (USC)

Eficacitatea și siguranța omalizumab au fost demonstrate în cadrul a două studii randomizate, placebo controlate, de fază III (studiile 1 și 2) la pacienții cu USC care au continuat să prezinte simptome deși li s-a administrat tratament cu antihistaminice H1 în doza aprobată. Un al treilea studiu (studiul 3) a evaluat, în primul rând, siguranța omalizumab la pacienții cu USC care au continuat să prezinte simptome deși li s-a administrat tratament cu antihistaminice H1 de până la patru ori doza aprobată și tratament cu antihistaminice H2 și/sau LTRA. Cele trei studii au înrolat 975 pacienți cu vârstă cuprinsă între 12 și 75 ani (vârstă mediană 42,3 ani; 39 pacienți cu vârstă de 12-17 ani, 54 pacienți ≥ 65 ani; 259 bărbați și 716 femei). Toți pacienții trebuiau să aibă un control necorespunzător al simptomelor, conform evaluării punctajului săptămânal privind urticaria (UAS7, interval 0-42) de ≥ 16 și unui punctaj săptămânal privind severitatea mâncărimii (care constituie o componentă a UAS7; interval 0-21) de ≥ 8 timp de 7 zile anterior randomizării, deși li se administrase tratament cu antihistaminice timp de minim 2 săptămâni în prealabil.

În studiile 1 și 2, pacienții au prezentat un punctaj săptămânal mediu al mâncărimii între 13,7 și 14,5 la momentul inițial și un punctaj UAS7 mediu de 29,5, respectiv de 31,7. Pacienții din studiul 3 privind siguranța au prezentat un punctaj săptămânal mediu al mâncărimii de 13,8 și un punctaj mediu UAS7 de 31,2 la momentul inițial. În cadrul tuturor celor trei studii, pacienții au raportat faptul că li s-au administrat, în medie, 4 până la 6 medicamente (inclusiv antihistaminice H1) pentru tratarea simptomelor USC, anterior înrolării în studiu. Pacienților li s-a administrat omalizumab în doze de 75 mg, 150 mg sau 300 mg sau placebo prin injecție subcutanată, la intervale de 4 săptămâni timp de 24 și 12 săptămâni în studiile 1, respectiv 2, și 300 mg sau placebo prin injecție subcutanată, la intervale de 4 săptămâni timp de 24 săptămâni în cadrul studiului 3. Toate studiile au inclus o perioadă de urmărire, în care nu s-a administrat tratament, cu durata de 16 săptămâni.

Obiectivul final principal a fost modificarea față de valoarea inițială până în săptămâna 12 a punctajului săptămânal privind severitatea mâncărimii. Omalizumab administrat în doze de 300 mg a scăzut punctajul săptămânal privind severitatea mâncărimii cu 8,55 până la 9,77 ($p < 0,0001$) comparativ cu o scădere de 3,63 până la 5,14 pentru placebo (vezi Tabelul 9). În continuare, au fost observate rezultate semnificative din punct de vedere statistic în ce privește ratele repondenților pentru $UAS7 \leq 6$ (în săptămâna 12) care au fost mai mari pentru grupurile cărora li s-a administrat tratament în doze de 300 mg, variind între 52-66% ($p < 0,0001$) comparativ cu 11-19% pentru grupurile cărora li s-a administrat placebo, un răspuns complet ($UAS7 = 0$) fiind obținut de 34-44% ($p < 0,0001$) dintre pacienții tratați cu 300 mg comparativ cu 5-9% dintre pacienți din grupurile în care s-a administrat placebo. Pacienții din grupurile de tratament administrat în doze de 300 mg au atins cea mai mare proporție medie de zile fără angioedem din săptămâna 4 în săptămâna 12, (91,0-96,1%; $p < 0,001$) comparativ cu grupurile cărora li s-a administrat placebo (88,1-89,2%). Modificarea medie față de valoarea inițială până în săptămâna 12 în DLQI total pentru grupurile de tratament în doze de 300 mg a fost mai mare ($p < 0,001$) decât pentru placebo, evidențiind o variație a modificării de 9,7-10,3 puncte comparativ cu 5,1-6,1 puncte pentru grupurile corespondente în care s-a administrat placebo.

Tabelul 9 Modificarea față de valoarea inițială până în săptămâna 12 a punctajului săptămânal privind severitatea mâncărimii, studiile 1, 2 și 3 (populație mITT*)

	Placebo	Omalizumab 300 mg
Studiul 1		
N	80	81
Medie (DS)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Diferența dintre mediile LS comparativ cu placebo ¹	-	-5,80
Î 95% pentru diferență	-	-7,49,-4,10
Valoare p comparativ cu placebo ²	-	<0,0001
Studiul 2		
N	79	79
Medie (DS)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Diferența dintre mediile LS comparativ cu placebo ¹	-	-4,81
Î 95% pentru diferență	-	-6,49,-3,13
Valoare p comparativ cu placebo ²	-	<0,0001
Studiul 3		
N	83	252
Medie (DS)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Diferența dintre mediile LS comparativ cu placebo ¹	-	-4,52
Î 95% pentru diferență	-	-5,97, -3,08
Valoare p comparativ cu placebo ²	-	<0,0001

*Populație cu intenție modificată de tratament (mITT): a inclus toți pacienții care au fost randomizați și cărora li s-a administrat cel puțin o doză din medicamentul studiat.

BOCF (Baseline Observation Carried Forward/Observație inițială continuată) a fost utilizată pentru a imputa datele lipsă.

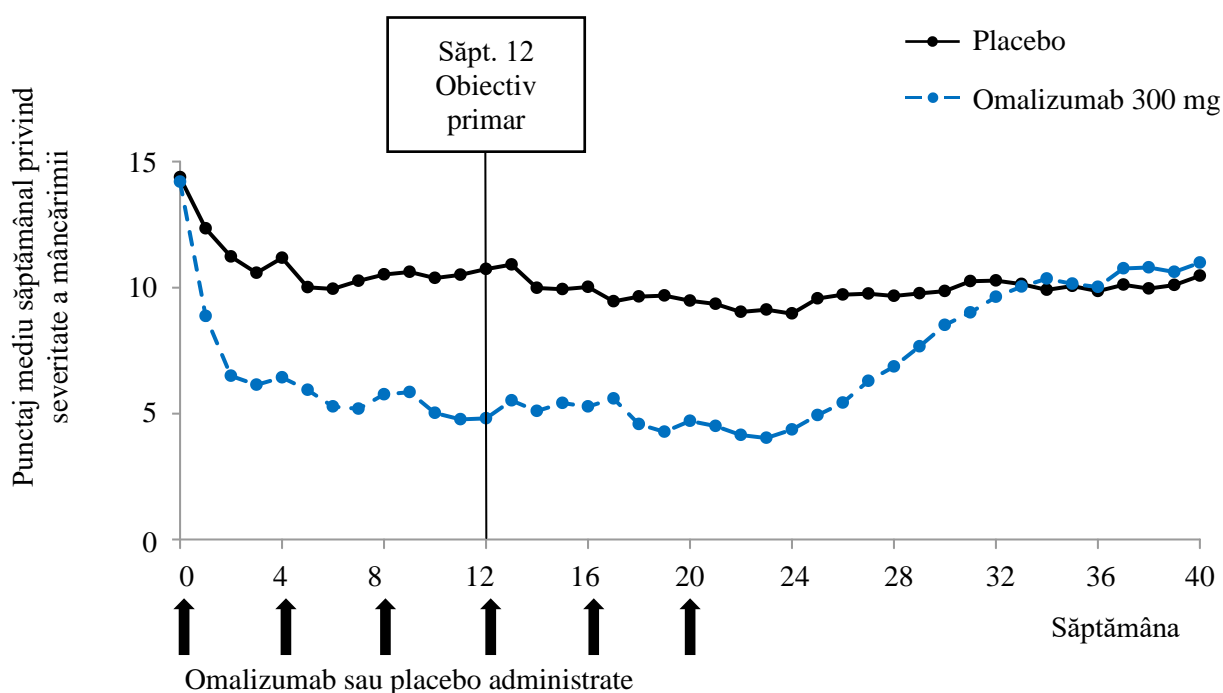
¹ Media LS a fost estimată folosind un model ANCOVA. Criteriile au fost punctajul săptămânal inițial privind severitatea mâncărimii (<13 față de ≥13) și masa corporală inițială (<80 kg față de ≥80 kg).

² valoarea p este derivată din ANCOVA t-test.

Figura 2 indică punctajul săptămânal mediu privind severitatea mâncărimii, în timp, în cadrul studiului 1. Punctajele săptămânale medii privind severitatea mâncărimii au scăzut semnificativ, evidențiind un efect maxim în jurul săptămânii 12, care s-a menținut pe perioada de tratament de 24 săptămâni. Rezultatele au fost similare în studiul 3.

În toate cele trei studii, punctajul săptămânal mediu privind severitatea mâncărimii a scăzut treptat în timpul perioadei de urmărire de 16 săptămâni, în care nu s-a administrat tratament, odată cu reparația simptomelor. Valorile medii la sfârșitul perioadei de urmărire au fost similare valorilor din grupul placebo, dar inferioare valorilor medii respective inițiale.

Figura 2 Punctajul săptămânal mediu privind severitatea mâncării în timp, studiul 1 (populație mITT)



BOCF=baseline observation carried forward/ Observație inițială continuată; mITT=populație cu intenție modificată de tratament

Valoarea rezultatelor privind eficacitatea, observate în săptămâna 24 de tratament a fost comparabilă cu cea observată în săptămâna 12:

Pentru 300 mg, în studiile 1 și 3, scăderea medie față de valoarea inițială a punctajului săptămânal mediu privind severitatea mâncării a fost de 9,8 și 8,6, procentajul de pacienți cu $UAS7 \leq 6$ a fost de 61,7% și 55,6%, iar procentajul de pacienți cu răspuns complet ($UAS7=0$) a fost de 48,1%, respectiv 42,5% (toate $p < 0.0001$, comparativ cu placebo).

Datele provenite din studiile clinice la adolescenți (12 până la 17 ani) au inclus un total de 39 pacienți dintre care la 11 li s-a administrat doza de 300 mg. Rezultatele pentru doza de 300 mg sunt disponibile pentru 9 pacienți în săptămâna 12 și 6 pacienți în săptămâna 24, și evidențiază o mărime similară a răspunsului la tratamentul cu omalizumab comparativ cu populația adultă. Modificarea medie față de valoarea inițială a punctajului săptămânal privind severitatea mâncării a evidențiat o scădere cu 8,25 în săptămâna 12 și cu 8,95 în săptămâna 24. Ratele repondenților au fost: 33% în săptămâna 12 și 67% în săptămâna 24 pentru $UAS7=0$, și 56% în săptămâna 12 și 67% în săptămâna 24 pentru $UAS7 \leq 6$.

În cadrul unui studiu desfășurat pe parcursul a 48 săptămâni, 206 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și 75 ani au fost înrolați timp de 24 săptămâni într-o perioadă de tratament deschisă în care s-a administrat omalizumab 300 mg la interval de 4 săptămâni. Pacienții care au răspuns la tratament pe parcursul acestei perioade deschise au fost apoi randomizați și li s-a administrat tratament cu omalizumab 300 mg (81 pacienți) sau placebo (53 pacienți), la interval de 4 săptămâni, pentru încă 24 săptămâni.

Dintre pacienții care au rămas pe tratament cu omalizumab timp de 48 săptămâni, 21% au prezentat agravare a simptomatologiei clinice (scor $UAS7 \geq 12$ timp de cel puțin 2 săptămâni consecutive după randomizare, între săptămânile 24 și 48), comparativ cu 60,4% dintre pacienții la care s-a administrat placebo, la săptămâna 48 (diferență -39,4%, $p < 0.0001$, IÎ 95%: -54,5%, -22,5%).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica omalizumab a fost studiată la pacienții adulți și adolescenți cu astm alergic, ca și la pacienții adulți cu RSCcPN și pacienții adulți și adolescenți cu USC. Caracteristicile de farmacocinetice generale ale omalizumab sunt similare la aceste categorii de pacienți.

Absorbție

După administrarea subcutanată, omalizumab este absorbit cu o biodisponibilitate medie absolută de 62%. După o singură administrare subcutanată la pacienții adulți și adolescenți cu astm bronșic sau USC, omalizumab a fost absorbit lent, atingând concentrații plasmatice maxime după o perioadă medie de 6-8 zile. La pacienții cu astm, după administrarea de doze repetate de omalizumab, la starea de echilibru, ariile de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, din Ziua 0 până în Ziua 14, au fost de până la 6 ori mai mari decât cele după prima doză.

Farmacocinetica omalizumab este liniară la doze mai mari de 0,5 mg/kg. După administrarea dozelor de 75 mg, 150 mg sau 300 mg, la intervale de 4 săptămâni, la pacienți cu USC, concentrațiile plasmatice ale omalizumab au crescut proporțional cu valoarea dozei.

Administrarea omalizumab fabricat ca formulă liofilizată sau lichidă a condus la profiluri plasmatice similare de concentrație-timp ale omalizumab.

Distribuție

In vitro, omalizumab formează cu IgE complexe de dimensiuni limitate. *In vitro* și *in vivo* nu au fost observate complexe precipitate și complexe cu masa moleculară mai mare de un milion Daltoni. Pe baza farmacocineticii populaționale, distribuția omalizumab a fost similară la pacienții cu astm alergic și la pacienții cu USC. La pacienți, după administrare subcutanată, volumul aparent de distribuție a fost de 78 ± 32 ml/kg.

Eliminare

Clearance-ul omalizumab implică procesele de eliminare ale IgG, precum și clearance-ul prin legare specifică și formare de complexe cu ligandul țintă, IgE. Eliminarea IgG la nivel hepatic cuprinde degradarea în sistemul reticulo-endotelial și celulele endoteliale. De asemenea, IgG intacte sunt eliminate prin bilă. La pacienții cu astm bronșic, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a omalizumab este în medie 26 zile, cu un clearance mediu aparent de $2,4 \pm 1,1$ ml/kg și zi. Dublarea greutatei corporale se dublează aproximativ clearance-ul aparent. La pacienții cu USC, pe baza simulărilor de farmacocinetice populaționale, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a omalizumab la starea de echilibru a fost, în medie, de 24 zile, iar clearance-ul aparent la starea de echilibru, la un pacient cu masă corporală de 80 kg, a fost de 3,0 ml/kg și zi.

Caracteristici la populațiile de pacienți

Vârstă, rasă/etnie, sex, indice de masă corporală

Pacienți cu astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

S-au analizat proprietățile farmacocinetice populaționale ale omalizumabului pentru a evalua efectele asupra caracteristicilor demografice. Analizele acestor date limitate sugerează că, la pacienții cu astm, nu sunt necesare ajustări ale dozei în funcție de vârstă (6-76 ani pentru pacienții cu astm alergic; 18 până la 75 ani pentru pacienții cu RSCcPN), rasă/etnie, sex sau indice de masă corporală (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu USC

Efectele caracteristicilor demografice și ale altor factori asupra expunerii la omalizumab au fost evaluate pe baza farmacocineticii populaționale. Suplimentar, au fost evaluate efecte covariate prin analizarea relației dintre concentrațiile de omalizumab și răspunsurile clinice. Aceste analize sugerează că nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu USC în funcție de vârstă (12-75 ani), rasă/etnie,

sex, masă corporală, index de masă corporală, IgE inițial, autoanticorpi anti-FcεRI sau administrare concomitentă de antihistaminice H2 sau LTRAs.

Insuficiență renală și hepatică

Nu există date farmacocinetice sau farmacodinamice pentru pacienții cu astm alergic sau USC cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Siguranța omalizumab a fost studiată pe maimuțele cynomolgus, deoarece omalizumab se leagă cu afinitate similară de IgE umane și ale cynomolgus. După administrare subcutanată sau intravenoasă de doze repetate, la unele maimuțe s-au detectat anticorpi ai omalizumab. Cu toate acestea, nu s-a observat toxicitate aparentă precum tulburări mediate prin complexe imune sau citotoxicitate dependentă de complement. Nu există dovezi ale unui răspuns anafilactic determinat de degranularea mastocitelor la maimuțele cynomolgus.

Administrarea cronică de omalizumab la valori ale dozei de până la 250 mg/kg (de minim 14 ori doza clinică maximă în mg/kg conform tabelului recomandat de dozare) a fost bine tolerată la primatele non-umane (animale adulte și tinere), cu excepția scăderii trombocitelor, dependente de doză și de vârstă, cu o sensibilitate crescută la animalele tinere. Concentrația plasmatică necesară pentru a produce o scădere cu 50% a numărului de trombocite față de valoarea inițială la o maimuță adultă cynomolgus a fost de aproximativ 4 până la 20 ori mai mare decât concentrațiile plasmaticice clinice maxime anticipate. În plus, la maimuțele cynomolgus, la locurile de injectare s-au observat hemoragie acută și inflamație.

Nu s-au efectuat studii specifice de carcinogenitate cu omalizumab.

În studiile de reproducere la maimuțele cynomolgus, doze de până la 75 mg/kg pe săptămână (de minim 8 ori doza clinică maximă recomandată în mg/kg pe o perioadă de 4 săptămâni), administrate subcutanat, nu au evidențiat toxicitate maternă, embriotoxicitate sau teratogenitate, când au fost administrate în timpul organogenezei și nu au evidențiat reacții adverse asupra creșterii fetale sau neonatale, când au fost administrate în timpul ultimei perioade a sarcinii, al nașterii și alăptării.

La maimuțele cynomolgus, omalizumab se excretă în laptele matern. Concentrațiile din lapte ale omalizumab au fost 0,15% din concentrațiile serice materne.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-arginină clorhidrat
Clorhidrat de L-histidină monohidrat
L-histidină
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

24 de luni.

Medicamentul poate fi păstrat la o temperatură de 25°C pentru o durată totală de 7 zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C)

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1 ml de soluție într-un cilindru de seringă preumplută (sticlă de tip I) cu ac fix (oțel inoxidabil), piston cu opritor (elastomer) și protecție pentru ac (elastomer și polipropilenă).

Un ambalaj conținând 1 seringă preumplută și ambalaje colective ce conțin 6 (6 x 1) or 10 (10 x 1) seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Seringa preumplută de unică folosință este pentru administrare unică. Aceasta trebuie scoasă din frigider cu 30 minute înainte de injectare pentru a ajunge la temperatura camerei.

Instrucțiuni de eliminare

Eliminați imediat seringă utilizată sau într-un container pentru obiecte ascuțite.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapesta

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1817/002

EU/1/24/1817/003

EU/1/24/1817/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

CELLTRION INC.
23, Academy-ro,
Yeonsu-gu
Incheon, 22014,
Republica Coreea

Numele și adresa fabricantului/-ților responsabil/i pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Omlyclo 75 mg Soluție injectabilă în seringă preumplută
omalizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O seringă preumplută de 0,5 ml conține 75 mg de omalizumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-arginină clorhidrat, clorhidrat de L-histidină monohidrat, L-histidină, polisorbitat 20, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu protecție pentru ac

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Doar pentru unică folosință.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapesta

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1817/001 1 seringă preumplută cu protecție pentru ac.

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Omlyclo 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII PRE-UMPLUTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Omlyclo 75 mg injecție
omalizumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Omlyclo 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
omalizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O seringă preumplută de 1 ml conține 150 mg de omalizumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-arginină clorhidrat, clorhidrat de L-histidină monohidrat, L-histidină, polisorbitat 20, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu ac de protecție

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Doar pentru unică folosință.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra seringă în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1817/002 1 seringă preumplută cu protecție pentru ac

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Omlyclo150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic inclus.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON EXTERIOARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Omlyclo 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
omalizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O seringă preumplută de 1 ml conține 150 mg de omalizumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-arginină clorhidrat, clorhidrat de L-histidină monohidrat, L-histidină, polisorbitat 20, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

Ambalaj colectiv: 6 (6 x 1) seringi preumplute cu protecție pentru ac
Ambalaj colectiv: 10 (10 x 1) seringi preumplute cu protecție pentru ac

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Doar pentru unică folosință.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapesta

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1817/003 6 seringi preumplute cu protecție pentru ac (6 x 1)

EU/1/24/1817/004 10 seringi preumplute cu protecție pentru ac (10 x 1)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Omlyclo150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic inclus.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON INTERMEDIARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Omlyclo 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
omalizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O seringă preumplută de 1 ml conține 150 gr de omalizumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-arginină clorhidrat, clorhidrat de L-histidină monohidrat, L-histidină, polisorbitat 20, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu protecție pentru ac. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Doar pentru unică folosință.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringa în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapesta

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B toronyUngaria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1817/003 6 seringi preumplute cu protecție pentru ac (6 x 1)

EU/1/24/1817/004 10 seringi preumplute cu protecție pentru ac (10 x 1)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Omlyclo 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII PRE-UMPLUTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Omlyclo150 mg injecție
Omalizumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Omlyclo 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută omalizumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi punctul 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Omlyclo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Omlyclo
3. Cum să utilizați Omlyclo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Omlyclo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Omlyclo și pentru ce se utilizează

Omlyclo conține substanța activă omalizumab. Omalizumab este o proteină creată artificial, similară proteinelor naturale produse de organism. Acesta aparține unei clase de medicamente denumite anticorpi monoclonali.

Omlyclo este utilizat în tratamentul:

- astmului alergic
- rinosinuzitei cronice (inflamația nasului și sinusurilor) cu polipoză nazală

Astm alergic

Acest medicament este utilizat pentru a preveni agravarea astmului bronșic prin controlarea simptomelor astmului alergic sever la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 6 ani și peste această vârstă) care primesc deja medicamente pentru tratarea astmului, dar ale căror simptome de astm bronșic nu sunt bine controlate prin medicamente, cum ar fi doze mari de corticosteroizi inhalatori și agoniști beta inhalatori.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Acest medicament este utilizat pentru a trata rinosinuzita cronică cu polipoză nazală la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste această vârstă) care administrează deja corticosteroizi cu administrare intranasală (spray nazal cu corticosteroizi), dar ale căror simptome nu sunt bine controlate cu aceste medicamente. Polipii nazali sunt mici excrescențe la nivelul mucoasei nazale. Omlyclo ajută la reducerea dimensiunii polipilor și ameliorează simptomele, inclusiv congestie nazală, pierdere a mirosului, mucus în partea din spate a gâtului și secreții nazale.

Omlyclo acționează blocând o substanță numită imunoglobulină E (IgE), care este produsă de organism. IgE contribuie la apariția unui tip de inflamație care joacă un rol-cheie în apariția astmului alergic și rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Omlyclo

Nu utilizați Omlyclo:

- dacă sunteți alergic la omalizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Dacă presupuneți că puteți fi alergic(ă) la oricare dintre componente, spuneți-i medicului dumneavoastră deoarece nu trebuie să utilizați Omlyclo.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Omlyclo, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți probleme renale sau hepatice.
- dacă suferiți de o tulburare în care propriul dumneavoastră sistem imunitar atacă părți din organismul dumneavoastră (boală autoimună).
- dacă călătoriți într-o regiune în care infestările cauzate de paraziți sunt frecvente - Omlyclo poate diminua rezistența dumneavoastră la aceste infestări.
- dacă ați avut anterior o reacție alergică severă (anafilaxie), determinată, de exemplu, de administrarea unui medicament, de o mușcătură de insectă sau de consumul anumitor alimente.

Omlyclo nu tratează simptomele de astm bronșic acut, cum ar fi un atac astmatic brusc. Ca urmare, Omlyclo nu trebuie utilizat pentru a trata astfel de simptome.

Omlyclo nu este destinat prevenirii sau tratării altor afecțiuni de tipul alergiilor, cum ar fi reacțiile alergice bruște, sindromul hiperimunoglobulinic E (o tulburare imună ereditară), aspergiloza (o boală pulmonară asociată cu o ciupercă), alergiile alimentare, eczema sau febra fânului deoarece Omlyclo nu a fost studiat pentru aceste afecțiuni.

Fiți atent la semnele reacțiilor alergice și ale altor reacții adverse grave

Omlyclo poate determina apariția unor reacții adverse grave. Trebuie să fiți atent la semnele acestor afecțiuni în timp ce utilizați Omlyclo. Cereți imediat ajutorul medicului dacă observați orice semn care indică o reacție alergică severă sau alte reacții adverse grave. Aceste semne sunt enumerate la „Reacții adverse grave” la pct. 4.

Este important să fiți instruit de medicul dumneavoastră cu privire la cum să recunoașteți primele simptome ale reacțiilor alergice severe și ce să faceți dacă aceste reacții apar, înainte de a vă injecta singur Omlyclo sau înainte ca alte persoane care nu sunt cadre medicale să vă administreze o injecție cu Omlyclo (vezi pct. 3, „Cum să utilizați Omlyclo”). Cele mai multe reacții alergice severe apar la administrarea primelor 3 doze de Omlyclo.

Copii și adolescenți

Astm alergic

Omlyclo nu este recomandat la copii cu vârsta sub 6 ani. Utilizarea sa la copiii cu vârsta sub 6 ani nu a fost studiată.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Omlyclo nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Utilizarea sa la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu a fost studiată.

Omlyclo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Acest lucru este deosebit de important dacă luați:

- medicamente pentru tratarea unei infestări cauzate de un parazit, deoarece Omlyclo poate reduce efectul medicamentelor dumneavoastră,
- corticosteroizi administrați inhalator și alte medicamente pentru tratarea astmului alergic.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră beneficiile și riscurile potențiale cu privire la utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Omlyclo, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Omlyclo poate trece în laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este improbabil ca Omlyclo să vă afecteze capacitatea de a conduce mașini și folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Omlyclo

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cum se utilizează Omlyclo

Omlyclo este utilizat sub forma unei injecții sub piele (cunoscută sub denumirea de injecție cutanată).

Injecția Omlyclo

- Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide dacă trebuie să vă injectați Omlyclo singur. Primele 3 doze sunt întotdeauna administrate de un profesionist din domeniul sănătății sau sub supravegherea acestuia (vezi pct. 2).
- Este important să fiți instruit în mod adecvat cu privire la cum se injectează medicamentul înainte de a vă administra singur injecția.
- Un aparținător (spre exemplu, un părinte) vă poate administra injecția de Omlyclo după ce a fost instruit în mod adecvat.

Pentru instrucțiuni detaliate privind modul de injectare al Omlyclo, vezi „Instrucțiuni de utilizare pentru Omlyclo seringă preumplută” de la sfârșitul acestui prospect.

Instruire pentru a recunoaște reacțiile adverse grave

De asemenea, este important să nu vă injectați singur Omlyclo înainte de a fi instruit de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală cu privire la:

- cum să recunoașteți primele semne și simptome ale reacțiilor alergice grave.
- ce aveți de făcut dacă apar astfel de simptome.

Pentru mai multe informații despre primele semne și simptome ale reacțiilor alergice grave, vezi pct. 4.

Cât să utilizați

Medicul dumneavoastră va decide de cât de mult Omlyclo aveți nevoie și cât de des veți avea nevoie de acesta. Acestea depind de masa dumneavoastră corporală și de rezultatele unei analize la sânge efectuată înainte de începerea tratamentului pentru a măsura cantitatea de IgE din sângele dumneavoastră.

Veți avea nevoie de 1-4 injecții odată. Veți avea nevoie să administrați injecțiile fie la interval de două săptămâni, fie la interval de patru săptămâni.

Continuați administrarea medicației curente pentru astm bronșic și/sau polipoză nazală în timpul tratamentului cu Omlyclo. Nu încetați utilizarea oricăror medicamente antiastmatice și/sau pentru polipoză nazală fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Este posibil să nu observați o ameliorare imediată după începerea tratamentului cu Omlyclo. La pacienții cu polipoză nazală, efectele au fost observate la 4 săptămâni de la începerea tratamentului. La pacienții cu astm, obținerea efectului maxim necesită, de regulă, între 12 și 16 săptămâni.

Utilizarea la copii și adolescenți

Astm alergic

Omlyclo poate fi utilizat la copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cărora li se administrează deja medicamente antiastmatice, dar ale căror simptome astmatice nu sunt bine controlate de medicamente, cum sunt inhalatoare cu steroizi în doză mare și inhalatoare cu beta-agoniști. Medicul dumneavoastră va decide de cât de mult Omlyclo are nevoie copilul dumneavoastră și cât de des trebuie administrat. Aceasta va depinde de greutatea copilului dumneavoastră și de rezultatele analizelor de sânge efectuate înainte de începerea tratamentului pentru a determina cantitatea de IgE din sângele copilului.

Nu este de așteptat auto-administrarea Omlyclo de către copii (cu vârsta de 6 până la 11 ani). Totuși, dacă medicul acestora consideră acest lucru adecvat, un aparținător le poate administra injecția cu Omlyclo după ce a fost instruit în mod corespunzător.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Omlyclo nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Dacă uitați o doză de Omlyclo

Dacă nu ați fost prezent la o vizită, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau spitalul pentru a o reprograma.

Dacă ați uitat să vă administrați singur o doză de Omlyclo, injectați doza imediat ce vă amintiți. Apoi, discutați cu medicul dumneavoastră când trebuie să administrați doza următoare.

Dacă încetați tratamentul cu Omlyclo

Nu întrerupeți tratamentul cu Omlyclo decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru. Întreruperea sau încetarea tratamentului cu Omlyclo poate provoca reapariția simptomelor.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. De obicei, reacțiile adverse determinate de Omlyclo sunt ușoare până la moderate, dar ocazional pot fi grave.

Reacții adverse grave:

Solicitați imediat asistență medicală dacă observați orice semne ale reacțiilor adverse următoare:

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- Reacții alergice severe (inclusiv anafilaxie): Simptomele pot include erupție trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie, umflare a feței, buzelor, limbii, laringelui (cutia vocală), traheei sau a altor părți ale corpului, bătăi rapide ale inimii, amețeli și stare de ușoară confuzie, confuzie, dificultăți în respirație, respirație șuierătoare sau dificilă, piele sau buze de culoare albastră, colaps și pierdere a conștienței. Dacă prezentați antecedente de reacții alergice severe (anafilaxie) care nu sunt asociate cu administrarea Omlyclo, puteți prezenta riscul apariției unei reacții alergice severe după administrarea Omlyclo.

- Lupus eritematos sistemic (LES). Simptomele pot include durere la nivelul mușchilor, durere și umflare la nivelul articulațiilor, erupții trecătoare pe piele, febră, pierdere în greutate și oboseală.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Sindrom Churg-Strauss sau hipereozinofilie. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele: umflare, durere sau erupție trecătoare pe piele în jurul vaselor de sânge sau de limfă, număr mare al unui anumit tip de celule albe (eozinofilie marcată), agravarea problemelor de respirație, congestie nazală, probleme la nivelul inimii, durere, amorțeală, furnicături la nivelul mâinilor și picioarelor.
- Număr mic de plachete sanguine cu simptome cum sunt sângerare sau învinețire mai ușoare decât în mod normal.
- Boala serului. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele : dureri articulare cu sau fără umflare sau rigiditate, erupții pe piele, febră, umflarea ganglionilor limfatici, dureri musculare.

Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- febră (la copii)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- reacții la locul de injectare care includ durere, umflare, mâncărime și înroșire
- durere în partea superioară a abdomenului
- dureri de cap (foarte frecvente la copii)
- senzație de amețală
- durere la nivelul articulațiilor (artralgie)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- senzație de somnolență sau oboseală
- furnicături sau amorțeală la nivelul mâinilor sau picioarelor
- leșin, tensiune arterială scăzută în poziția șezând sau în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), înroșirea feței
- durere în gât, tuse, probleme respiratorii acute
- stare de rău (greață), diaree, indigestie
- mâncărime, urticarie, erupții pe piele, creșterea sensibilității pielii la soare
- creștere în greutate
- simptome asemănătoare celor de gripă
- umflare a brațelor

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- infestări parazitare

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- durere musculară și umflare a articulațiilor
- cădere a părului

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Omlyclo

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective. Cutia de carton care conține seringă preumplută poate fi păstrată la temperatura camerei (25°C) pentru o durată totală de 7 zile ore înainte de utilizare.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
- Nu utilizați dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Omlyclo

- Substanța activă este omalizumab. O seringă cu 0,5 ml soluție conține 75 mg de omalizumab.
- Celelalte componente sunt L-arginină clorhidrat, clorhidrat de L-histidină monohidrat, L-histidină, polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Omlyclo și conținutul ambalajului

Omlyclo soluție injectabilă este furnizat sub forma unei soluții transparente până la turbure, incoloră până la galben-marونیu deschis, într-o seringă preumplută.

Omlyclo 75 mg soluție injectabilă este disponibil într-un ambalaj ce conține 1 seringă preumplută.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1 528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 303 464 941 50
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

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

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247 927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

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

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_se@celltrionhc.com

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE A SERINGII PREUMPLUTE OMLYCLO

Citiți și respectați instrucțiunile de utilizare care însoțesc seringă preumplută Omlyclo înainte de a începe să o folosiți și de fiecare dată când primiți o nouă doză. Pot exista informații noi. Aceste informații nu înlocuiesc consultarea medicului cu privire la starea dumneavoastră de sănătate sau la tratament.

Copiii (cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani) nu trebuie să-și injecteze singuri seringile preumplute Omlyclo, însă, dacă acest lucru este considerat adecvat de către medic, un îngrijitor le poate administra injecția după ce a fost instruit corespunzător.

Seringile preumplute Omlyclo sunt disponibile în **2 concentrații** (vezi fig. A). Aceste instrucțiuni sunt valabile pentru concentrația de 75 mg/0,5 mL. Tipul de seringă preumplută primit depinde de doza care v-a fost prescrisă de medic (vezi fig. C: graficul de dozare). Verificați eticheta de pe cutie și culoarea pistonului seringii pentru a vă asigura de corectitudinea concentrației.

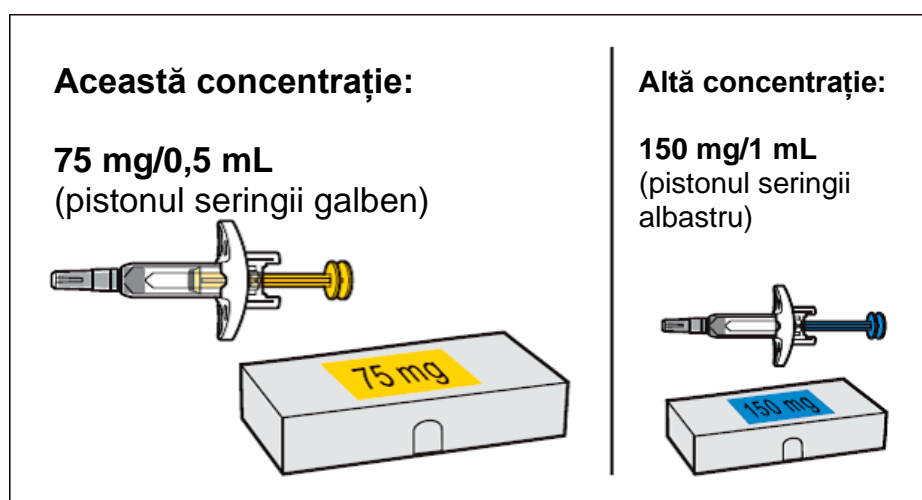


Figura A

Instrucțiuni importante pentru siguranță

- **Nu lăsați seringă preumplută la îndemâna copiilor. Seringile preumplute conțin piese mici.**
- **Nu** deschideți cutia sigilată înainte de a fi pregătiți pentru utilizarea seringii preumplute.
- **Nu** utilizați seringă preumplută dacă sigiliul de pe cutie sau cel de pe tăvița de plastic este deteriorat, întrucât este posibil ca seringă să nu poată fi utilizată în condiții de siguranță.
- Nu lăsați niciodată seringă într-un loc în care să poată fi manipulată de alte persoane.
- **Nu** agitați seringă preumplută.
- **Nu** îndepărtați capacul decât înaintea administrării injecției.
- Seringă preumplută nu poate fi reutilizată. Eliminați seringă preumplută imediat după utilizare, într-un container pentru obiecte ascuțite (vezi pasul **13. Eliminarea seringii preumplute**).

Depozitarea seringii preumplute

- Depozitați seringă preumplută la frigider, la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C. Depozitați acest medicament sigilat, în cutia sa, pentru a-l proteja de lumină.
- **Nu** congelați seringă preumplută.
- Nu uitați să scoateți seringă preumplută din frigider și să o lăsați să ajungă la temperatura camerei (25 °C) cu aproximativ 30 de minute înainte de a o pregăti pentru injecție. Păstrați seringă preumplută în cutie, pentru a o proteja de lumină.
- Durata în care seringă preumplută este ținută la temperatura camerei (25 °C) nu trebuie să depășească 7 zile.
- **Nu** utilizați seringă preumplută după data expirării sale, aflată pe cutie și pe eticheta seringii preumplute. Dacă a expirat, returnați ambalajul complet la farmacie.

- Nu utilizați seringă preumplută dacă a fost scăpată pe jos sau dacă este vizibil deteriorată.

Componentele seringii preumplute (consultați fig. B)

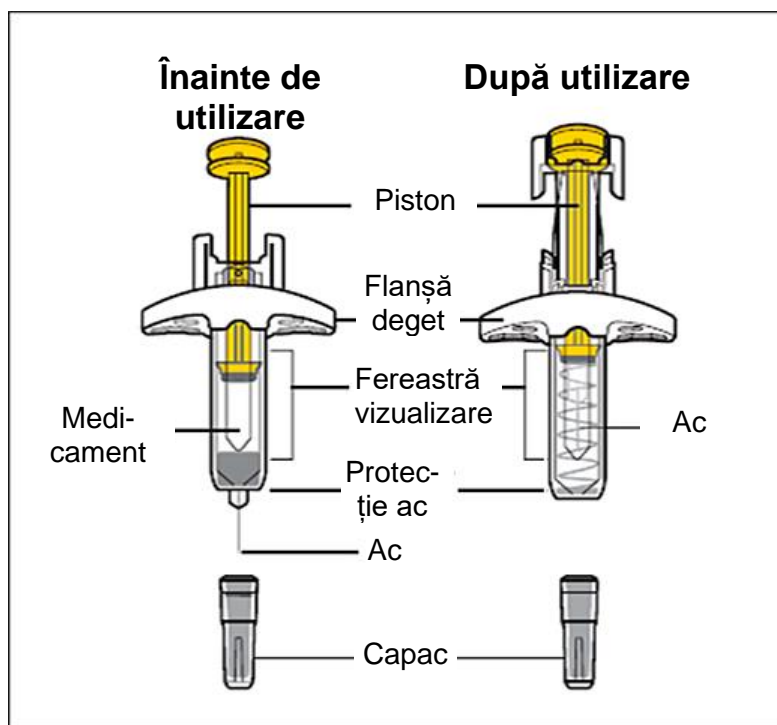


Figura B

Pregătirea pentru injecție

Doză (mg)	Seringi preumplute necesare	
	galbene (75 mg/0,5 mL)	albastre (150 mg/1 mL)
75	1	0
150	0	1
225	1	1
300	0	2
375	1	1
450	0	3
525	1	2
600	0	4

Figura C

1. Strângeți elementele necesare injecției

- 1.a. Pregătiți o suprafață curată, plană, de exemplu o masă sau un blat, într-un spațiu bine luminat.
- 1.b. Scoateți cutia/ile cu seringă/ile preumplută/e necesară/e pentru administrarea dozei din frigider.

Notă: în funcție de doza prescrisă de medic, este posibil să fie necesar să pregătiți una sau mai multe seringi preumplute și să injectați conținutul tuturor acestora. Următorul grafic indică câte injecții din fiecare concentrație sunt necesare pentru doza prescrisă dumneavoastră (consultați fig. C: *graficul de dozaj*).

- 1.c. Asigurați-vă că aveți următoarele:
 - Cutie conținând seringă preumplută

Nu sunt incluse în cutie:

- 1 tampon cu alcool
- 1 tampon de vată sau tifon
- 1 bandaj adeziv
- Container pentru eliminarea obiectelor ascuțite

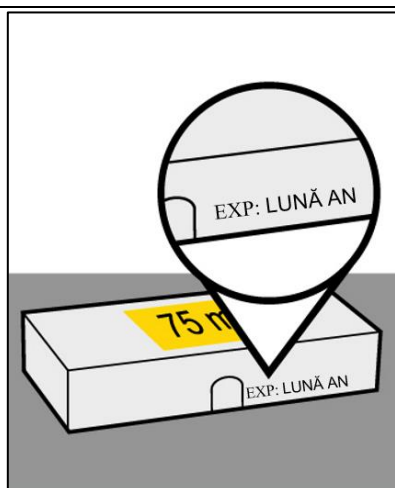


Figura D

2. Verificați data de expirare de pe cutie (vezi figura D).

- **Nu utilizați** dacă data expirării a fost depășită. Dacă data de expirare a fost depășită, returnați pachetul la farmacie.



Figura E

3. Așteptați 30 de minute.

3.a. Lăsați cutia **nedeschisă** cu seringă preumplută la temperatura camerei (25 °C) timp de 30 de minute și așteptați să se încălzească (vezi fig. E).

- **Nu încălziți** seringă preumplută folosind surse de căldură precum apa fierbinte sau un cuptor cu microunde.
- Dacă seringă preumplută nu ajunge la temperatura camerei, injecția poate provoca o senzație de disconfort, iar pistonul poate fi greu de împins.

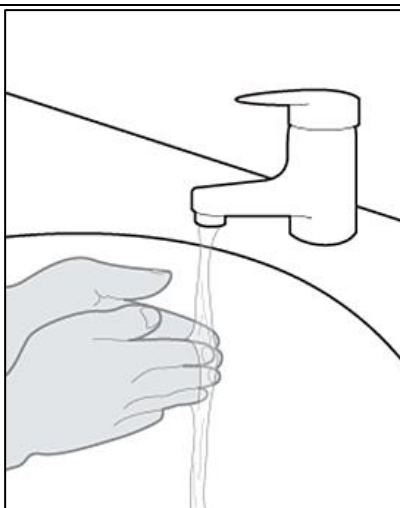


Figura F

4. Spălați-vă pe mâini.

4.a. Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun și uscați-vă temeinic (vezi fig. F).

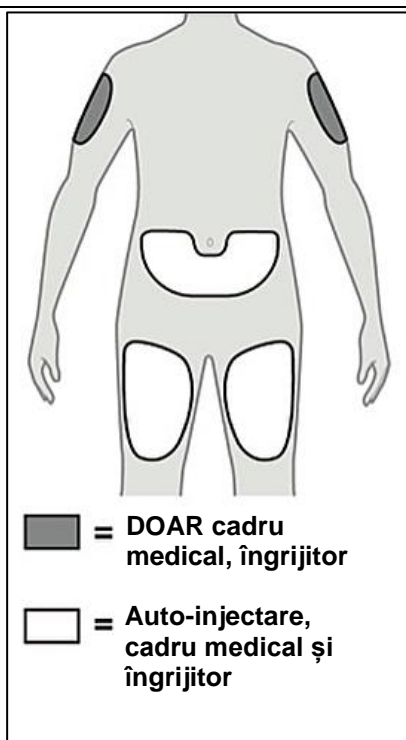


Figura G

5. Alegeți un loc pentru injecție (vezi fig. G)

- 5.a. Puteți administra injecția:
- În partea frontală a coapselor.
 - În abdomenul inferior, țeu excepția celor 5 cm din jurul buricului (ombilicului).
 - În zona exterioară a brațului superior, dacă sunteți îngrijitor sau cadru medical.
- **Nu administrați** injecția pe alunite, cicatrice, vânătăi sau pe zone în care pielea este sensibilă, roșie, tare sau dacă există crăpături ale pielii.
 - **Nu administrați** injecția prin haine.
- 5.b. Alegeți de fiecare dată un loc nou de injecție, la cel puțin 2,5 cm distanță de zona folosită pentru injecția anterioară.

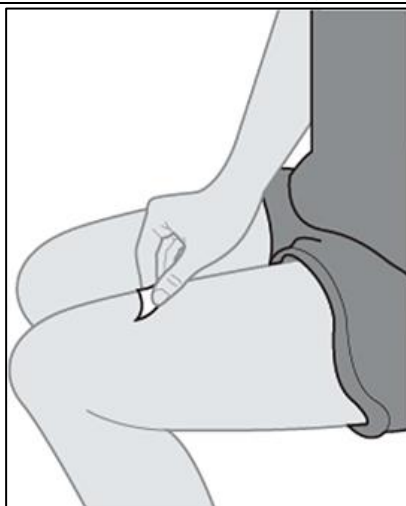


Figura H

6. Curățați locul injecției.

- 6.a. Curățați locul injecției cu ajutorul unui tampon cu alcool, prin mișcări circulare (consultați fig. H).
- 6.b. Așteptați ca pielea să se usuce înainte de a administra injecția.
- **Nu suflați și nu atingeți din nou** locul înainte de a efectua injecția.

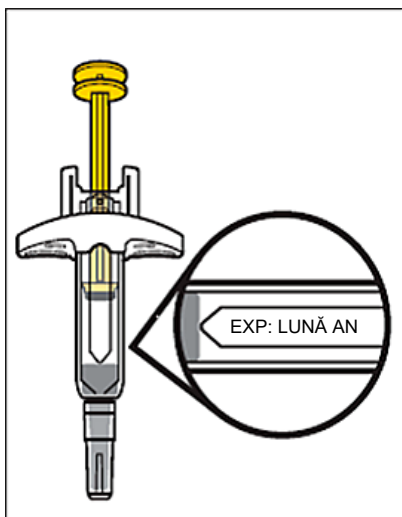


Figura I

7. Inspectați seringă preumplută.

- 7.a. Deschideți cutia.
Apucați de corpul seringii pentru a o ridica din țăvită.
- 7.b. Priviți seringă preumplută și asigurați-vă că aveți medicamentul (Omlyclo) și dozajul corecte.
- 7.c. Priviți seringă preumplută și asigurați-vă că nu este crăpată sau deteriorată.
- 7.d. Verificați data expirării de pe eticheta seringii preumplute (vezi *fig. I*).
 - **Nu utilizați** dacă data expirării a fost depășită.

Notă: dacă data expirării nu este vizibilă în fereastra de vizualizare, puteți roti cilindrul interior al seringii preumplute până când data expirării devine vizibilă.

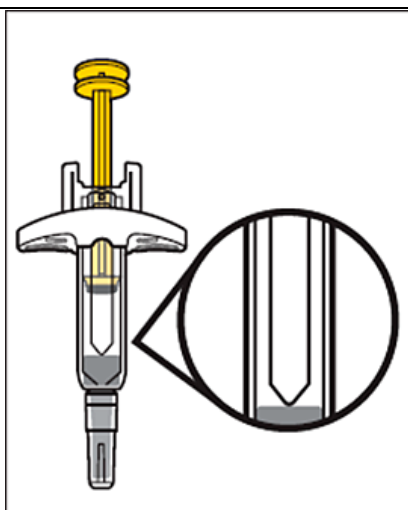


Figura J

8. Inspectați medicamentul.

- 8.a. Priviți medicamentul și confirmați că lichidul este transparent până la turbure, incolor până la galben-marونیu deschis și că nu prezintă particule (vezi *fig. J*).
 - **Nu utilizați** seringă preumplută dacă lichidul este decolorat, evident turbure sau dacă conține particule.
 - Puteți observa bule de aer în lichid. Acest lucru este normal.

Administrarea injecției

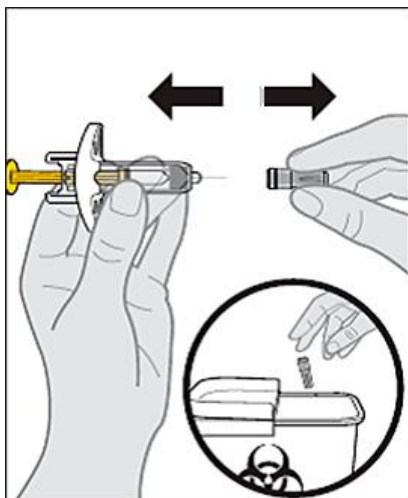


Figura K

9. Scoateți capacul.

9.a. Cu o mână, țineți corpul seringii preumplute. Scoateți cu grijă capacul cu cealaltă mână, menținând o linie dreaptă.

- **Nu** țineți de piston în timp ce scoateți capacul.
- Este posibil să vedeți o picătură de lichid în vârful acului. Acest lucru este normal.

9.b. Aruncați imediat capacul într-un container pentru obiecte ascuțite (vezi pasul 13. **Eliminarea seringii preumplute** și fig. K).

- **Nu** reșezați capacul pe seringă preumplută.
- **Nu** scoateți capacul până când nu sunteți gata pentru injecție.
- **Nu** atingeți acul. În caz contrar, vă puteți înțepa.

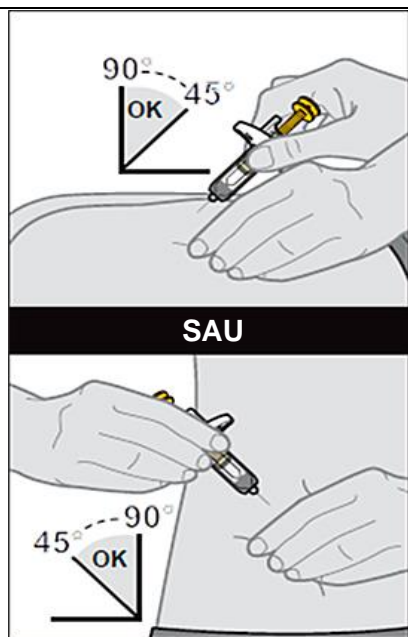


Figura L

10. Introduceți seringă preumplută în locul injecției,

10.a. Cu o mână, strângeți ușor un pli al pielii la locul injecției.

Notă: acest lucru este important pentru a vă asigura că injectați sub piele (în zona de grăsime), dar nu mai adânc (în mușchi).

10.b. Cu o mișcare rapidă ca de „darts”, introduceți complet acul în pliul pielii, la un unghi de 45 până la 90 de grade (vezi fig. L).

- **Nu** atingeți pistonul în timp ce introduceți acul în piele.

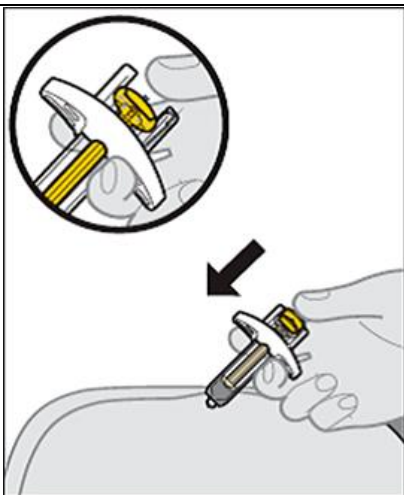


Figura M

11. Faceți injecția.

- 11.a. Eliberați pielea după ce acul a fost introdus.
- 11.b. Încet, împingeți pistonul **complet**, până la injectarea întregii doze și până când seringă s-a golit (vezi *fig. M*).

- **Nu** modificați poziția seringii preumplute după ce a început injectarea.
- Dacă pistonul nu este complet apăsat, protecția pentru ac nu se va extinde pentru a acoperi acul atunci când acesta este îndepărtat.

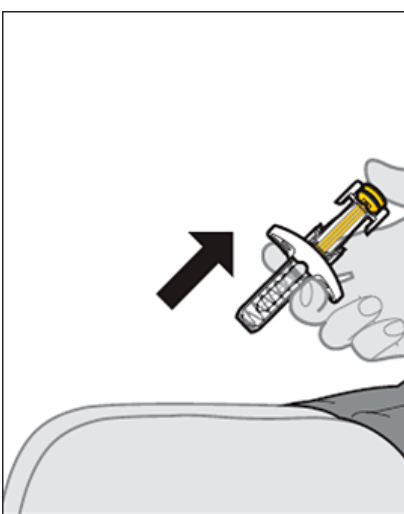


Figura N

12. Scoateți seringă preumplută din locul injecției.

- 12.a. După ce seringă preumplută s-a golit, ridicați ușor degetul mare de pe piston, până când acul este acoperit complet de protecție ț (vezi *fig. N*).

- Dacă acul nu este acoperit, procedați cu atenție pentru a elimina seringă (vezi pasul **13. Eliminarea seringii preumplute**).
- Pot apărea unele sângerări (vezi pasul **14. Îngrijirea locului injecției**).
- În cazul contactului pielii cu medicamentul, spălați zona afectată cu apă.
- **Nu reutilizați** seringă preumplută.
- **Nu frecați** locul injecției.

După injecție



Figura O

13. Eliminați seringă preumplută.

13.a. Puneți seringă preumplută într-un container pentru obiecte ascuțite imediat după utilizare (vezi *fig. O*).

- **Nu** aruncați (eliminați) seringă preumplută împreună cu gunoiul menajer. Dacă nu aveți un container pentru obiecte ascuțite, puteți utiliza un container de uz casnic, care să se închidă și să fie rezistent la înțepături. Pentru sănătatea și siguranța dumneavoastră și a celorlalte persoane, nu reutilizați niciodată acele și seringile uzate. Produsele medicale nefolosite sau reziduurile trebuie eliminate conform cerințelor locale.
- **Nu** aruncați medicamente prin intermediul apei menajere sau la gunoiul menajer. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai utilizați. Aceste măsuri contribuie la protecția mediului.

14. Îngrijirea locului injecției.

14.a. Dacă apar sângerări, tratați locul injecției apăsând încet, fără să frecați, cu un tampon de vată sau un tifon pe locul afectat și aplicați, dacă este nevoie, un leucoplast.

Prospect: Informații pentru utilizator

Omlyclo 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută omalizumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Omlyclo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Omlyclo
3. Cum să utilizați Omlyclo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Omlyclo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Omlyclo și pentru ce se utilizează

Omlyclo conține substanța activă omalizumab. Omalizumab este o proteină creată artificial, similară proteinelor naturale produse de organism. Aceasta aparține unei clase de medicamente denumite anticorpi monoclonali.

Omlyclo este utilizat pentru tratarea:

- astmului alergic
- rinosinuzitei cronice (inflamația nasului și sinusurilor) cu polipoză nazală
- urticariei spontane cronice (USC)

Astm alergic

Acest medicament este utilizat pentru a preveni agravarea astmului bronșic prin controlarea simptomelor astmului alergic sever la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 6 ani și peste această vârstă) care primesc deja medicamente pentru tratarea astmului, dar ale căror simptome de astm bronșic nu sunt bine controlate prin medicamente cum ar fi doze mari de corticosteroizi inhalatori și agoniști beta inhalatori.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Acest medicament este utilizat pentru a trata rinosinuzita cronică cu polipoză nazală la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste această vârstă) care administrează deja corticosteroizi cu administrare intranasală (spray nazal cu corticosteroizi), dar ale căror simptome nu sunt bine controlate cu aceste medicamente. Polipii nazali sunt mici excrescențe la nivelul mucoasei nazale. Omlyclo ajută la reducerea dimensiunii polipilor și ameliorează simptomele, inclusiv congestie nazală, pierderea mirosului, mucus în partea din spate a gâtului și secreții nazale.

Urticarie spontană cronică (USC)

Acest medicament este utilizat pentru tratamentul urticariei spontane cronice la adulți și adolescenți (12 ani și peste această vârstă) cărora li se administrează deja antihistaminice, dar ale căror simptome asociate nu sunt bine controlate cu aceste medicamente.

Omlyclo acționează prin blocarea unei substanțe numite imunoglobulină E (IgE), care este produsă de organism. IgE contribuie la apariția unui tip de inflamație care joacă un rol-cheie în apariția astmului alergic, rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală și USC.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Omlyclo

Nu utilizați Omlyclo

- dacă sunteți alergic la omalizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Dacă presupuneți că puteți fi alergic(ă) la oricare dintre componente, spuneți-i medicului dumneavoastră deoarece nu trebuie să utilizați Omlyclo.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Omlyclo, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți probleme renale sau hepatice.
- dacă suferiți de o tulburare în care propriul dumneavoastră sistem imunitar atacă părți din organismul dumneavoastră (boală autoimună).
- dacă călătoriți într-o regiune în care infestările cauzate de paraziți sunt frecvente - Omlyclo poate diminua rezistența dumneavoastră la aceste infestări.
- dacă ați avut anterior o reacție alergică severă (anafilaxie), determinată, de exemplu, de administrarea unui medicament, de o mușcătură de insectă sau de consumul anumitor alimente.

Omlyclo nu tratează simptomele de astm bronșic acut, cum ar fi un atac astmatic brusc. Ca urmare, Omlyclo nu trebuie utilizat pentru a trata astfel de simptome.

Omlyclo nu este destinat prevenirii sau tratării altor afecțiuni de tipul alergiilor, cum ar fi reacțiile alergice bruște, sindromul hiperimunoglobulinic E (o tulburare imună ereditară), aspergiloza (o boală pulmonară asociată cu o ciupercă), alergia alimentară, eczema sau febra fânului deoarece Omlyclo nu a fost studiat pentru aceste afecțiuni.

Fiți atent la semnele reacțiilor alergice și ale altor reacții adverse grave

Omlyclo poate determina apariția unor reacții adverse grave. Trebuie să fiți atent la semnele acestor afecțiuni în timp ce utilizați Omlyclo. Cereți imediat ajutorul medicului dacă observați orice semne care indică o reacție alergică severă sau alte reacții adverse grave. Aceste semne sunt enumerate la „Reacții adverse grave” la pct. 4.

Este important să fiți instruit de medicul dumneavoastră cu privire la cum să recunoașteți primele simptome ale reacțiilor alergice severe și ce să faceți dacă aceste reacții apar, înainte de a vă injecta singur Omlyclo sau înainte ca alte persoane care nu sunt cadre medicale să vă administreze o injecție cu Omlyclo (vezi pct. 3, „Cum să utilizați Omlyclo”). Cele mai multe reacții alergice severe apar la administrarea primelor 3 doze de Omlyclo.

Copii și adolescenți

Astm alergic

Omlyclo nu este recomandat la copii cu vârsta sub 6 ani. Utilizarea sa la copiii cu vârsta sub 6 ani nu a fost studiată.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Omlyclo nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Utilizarea sa la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu a fost studiată.

Urticarie spontană cronică (USC)

Omlyclo nu este recomandat la copiii cu vâsta sub 12 ani. Utilizarea la copii cu vâsta sub 12 ani nu a fost studiată.

Omlyclo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Acest lucru este deosebit de important dacă luați:

- medicamente pentru tratarea unei infestări cauzate de un parazit, deoarece Omlyclo poate reduce efectul medicamentelor dumneavoastră,
- corticosteroizi administrați inhalator și alte medicamente pentru tratarea astmului alergic.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră beneficiile și riscurile potențiale cu privire la utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Omlyclo, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Omlyclo poate trece în laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este improbabil ca Omlyclo să vă afecteze capacitatea de a conduce mașini și folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Omlyclo

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cum se utilizează Omlyclo

Omlyclo este utilizat sub forma unei injecții sub piele (cunoscută sub denumirea de injecție cutanată).

Injecția Omlyclo

- Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide dacă trebuie să vă injectați Omlyclo singur. Primele 3 doze sunt întotdeauna administrate de un profesionist din domeniul sănătății sau sub supravegherea acestuia (vezi pct. 2).
- Este important să fiți instruit în mod adecvat cu privire la cum se injectează medicamentul înainte de a vă administra singur injecția.
- Un aparținător (spre exemplu, un părinte) vă poate administra injecția de Omlyclo după ce a fost instruit în mod corespunzător.

Pentru instrucțiuni detaliate privind modul de injecție al Omlyclo, vezi „Instrucțiuni de utilizare pentru Omlyclo seringă preumplută” de la sfârșitul acestui prospect.

Instruire pentru a recunoaște reacțiile adverse grave

De asemenea, este important să nu vă injectați singur Omlyclo înainte de a fi instruit de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală cu privire la:

- cum să recunoașteți primele semne și simptome ale reacțiilor alergice grave.
- ce aveți de făcut dacă apar astfel de simptome.

Pentru mai multe informații despre primele semne și simptome ale reacțiilor alergice grave, vezi pct. 4.

Cât să utilizați

Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Medicul dumneavoastră va decide cât Omlyclo vă este necesar și cât de des veți avea nevoie de acest medicament. Aceasta depinde de greutatea dumneavoastră corporală și de rezultatele unei analize de sânge efectuate înainte de inițierea tratamentului pentru determinarea cantității de IgE din sângele dumneavoastră

Veți avea nevoie de 1-4 injecții odată. Veți avea nevoie să administrați injecțiile fie la interval de două săptămâni, fie la interval de patru săptămâni.

Continuați administrarea medicației curente pentru astm bronșic și/sau polipoză nazală în timpul tratamentului cu Omlyclo. Nu încetați utilizarea oricăror medicamente antiastmatice și/sau pentru polipoză nazală fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Este posibil să nu observați o ameliorare imediată după începerea tratamentului cu Omlyclo. La pacienții cu polipoză nazală, efectele au fost observate la 4 săptămâni de la începerea tratamentului. La pacienții cu astm, obținerea efectului maxim necesită, de regulă, între 12 și 16 săptămâni.

Urticarie spontană cronică (USC)

Veți avea nevoie de două injecții a câte 150 mg, la intervale de patru săptămâni.

Continuați să luați medicamentul actual pentru USC în timpul tratamentului cu Omlyclo. Nu întrerupeți administrarea niciunui medicament, fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Utilizarea la copii și adolescenți

Astm alergic

Omlyclo poate fi utilizat la copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cărora li se administrează deja medicamente antiastmatice, dar ale căror simptome astmatice nu sunt bine controlate de medicamente, cum sunt inhalatoare cu steroizi în doză mare și inhalatoare cu beta-agoniști. Medicul dumneavoastră va decide de cât de mult Omlyclo are nevoie copilul dumneavoastră și cât de des trebuie administrat. Aceasta va depinde de greutatea copilului dumneavoastră și de rezultatele analizelor de sânge efectuate înainte de începerea tratamentului pentru a determina cantitatea de IgE din sângele copilului.

Nu este de așteptat auto-administrarea Omlyclo de către copii (cu vârsta de 6 până la 11 ani). Totuși, dacă medicul acestora consideră acest lucru adecvat, un aparținător le poate administra injecția cu Omlyclo după ce a fost instruit în mod corespunzător.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Omlyclo nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Urticarie spontană cronică (USC)

Omlyclo poate fi utilizat adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, cărora le sunt administrate deja antihistaminice, dar ale căror simptome asociate USC nu sunt bine controlate de aceste medicamente. Doza pentru adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă este aceeași ca pentru adulți.

Dacă uitați o doză de Omlyclo

Dacă nu ați fost prezent la o vizită, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau spitalul pentru a o reprograma.

Dacă ați uitat să vă administrați singur o doză de Omlyclo, injectați doza imediat ce vă amintiți. Apoi, discutați cu medicul dumneavoastră când trebuie să administrați doza următoare.

Dacă încetați tratamentul cu Omlyclo

Nu întrerupeți tratamentul cu Omlyclo decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru. Întreruperea sau încetarea tratamentului cu Omlyclo poate provoca reapariția simptomelor.

Cu toate acestea, dacă sunteți tratat pentru USC, medicul dumneavoastră poate întrerupe tratamentul cu Omlyclo la anumite intervale de timp astfel încât simptomele dumneavoastră să poată fi evaluate. Respectați instrucțiunile medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. De obicei, reacțiile adverse determinate de Omlyclo sunt ușoare până la moderate, dar ocazional pot fi grave.

Reacțiile adverse grave:

Solicitați imediat asistență medicală dacă observați orice semne ale reacțiilor adverse următoare:

- Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)
 - Reacții alergice severe (inclusiv anafilaxie): Simptomele pot include erupție trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie, umflare a feței, buzelor, limbii, laringelui (cutia vocală), traheei sau a altor părți ale corpului, bătăi rapide ale inimii, amețeli și stare de ușoară confuzie, confuzie, dificultăți în respirație, respirație șuierătoare sau dificilă, piele sau buze de culoare albastră, colaps și pierderea conștienței. Dacă prezentați antecedente de reacții alergice severe (anafilaxie) care nu sunt asociate cu administrarea Omlyclo, puteți prezenta riscul apariției unei reacții alergice severe după administrarea Omlyclo.
 - Lupus eritematos sistemic (LES). Simptomele pot include durere la nivelul mușchilor, durere și umflare la nivelul articulațiilor, erupții trecătoare pe piele, febră, pierdere în greutate și oboseală.
- Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)
 - Sindrom Churg-Strauss sau hipereozinofilie. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele: umflare, durere sau erupție trecătoare pe piele în jurul vaselor de sânge sau de limfă, număr mare al unui anumit tip de celule albe (eozinofilie marcată), agravarea problemelor de respirație, congestie nazală, probleme la nivelul inimii, durere, amorțeală, furnicături la nivelul mâinilor și picioarelor.
 - Număr mic de plachete sanguine cu simptome cum sunt sângerare sau învinețire mai ușoare decât în mod normal.
 - Boala serului. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele: dureri articulare cu sau fără umflare sau rigiditate, erupții pe piele, febră, umflarea ganglionilor limfatici, dureri musculare.

Alte reacții adverse includ:

- Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
 - febră (la copii)
- Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
 - reacții la locul de injectare care includ durere, umflare, mâncărime și înroșire
 - durere în partea superioară a abdomenului
 - dureri de cap (foarte frecvente la copii)
 - infecție a căilor respiratorii superioare, cum sunt inflamația faringelui și răceala
 - senzație de presiune sau durere la nivelul obrajilor și frunții (sinuzită, durere de cap sinusală)
 - durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
 - senzație de amețală
- Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- senzație de somnolență sau oboseală
 - furnicături sau amorțeală la nivelul mâinilor sau picioarelor
 - leșin, tensiune arterială scăzută în poziția șezând sau în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), înroșirea feței
 - durere în gât, tuse, probleme respiratorii acute
 - stare de rău (greață), diaree, indigestie
 - mâncărime, urticarie, erupții pe piele, creșterea sensibilității pielii la soare
 - creștere în greutate
 - simptome asemănătoare celor de gripă
 - umflare a brațelor
- Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)
 - infestări parazitare
 - Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)
 - durere musculară și umflare a articulațiilor
 - cădere a părului

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Omlyclo

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective. Cutia de carton care conține seringă preumplută poate fi păstrată la temperatura camerei (25°C) pentru o durată totală de 7 zile înainte de utilizare.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
- Nu utilizați dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Omlyclo

- Substanța activă este omalizumab. O seringă cu 1 ml soluție conține 150 mg de omalizumab.
- Celelalte componente sunt L-arginină clorhidrat, clorhidrat de L-histidină monohidrat, L-histidină, polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Omlyclo și conținutul ambalajului

Omyclo soluție injectabilă este furnizat sub forma unei soluții transparente până la turbure, incoloră până la galben-marونیu deschis, într-o seringă preumplută.

Omyclo 150 mg soluție injectabilă este disponibil într-un ambalaj ce conține 1 seringă preumplută și în ambalaje colective conținând 6 (6 x 1) sau 10 (10 x 1) seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapesta

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungaria

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1 528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 303 464 941 50
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
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

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247 927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +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

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_se@celltrionhc.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE A SERINGII PREUMPLUTE OMLYCLO

Citiți și respectați instrucțiunile de utilizare care însoțesc siringa preumplută Omlyclo înainte de a începe să o folosiți și de fiecare dată când primiți o nouă doză. Pot exista informații noi. Aceste informații nu înlocuiesc consultarea medicului cu privire la starea dumneavoastră de sănătate sau la tratament.

Copiii (cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani) nu trebuie să-și injecteze singuri seringile preumplute Omlyclo, însă, dacă acest lucru este considerat adecvat de către medic, un îngrijitor le poate administra injecția după ce a fost instruit corespunzător.

Seringile preumplute Omlyclo sunt disponibile în **2 concentrații** (vezi fig. A). Aceste instrucțiuni sunt valabile pentru concentrația de 150 mg/1 mL. Tipul de seringă preumplută primit depinde de doza care v-a fost prescrisă de medic (vezi fig. C: graficul de dozare). Verificați eticheta de pe cutie și culoarea pistonului seringii pentru a vă asigura de corectitudinea concentrației.

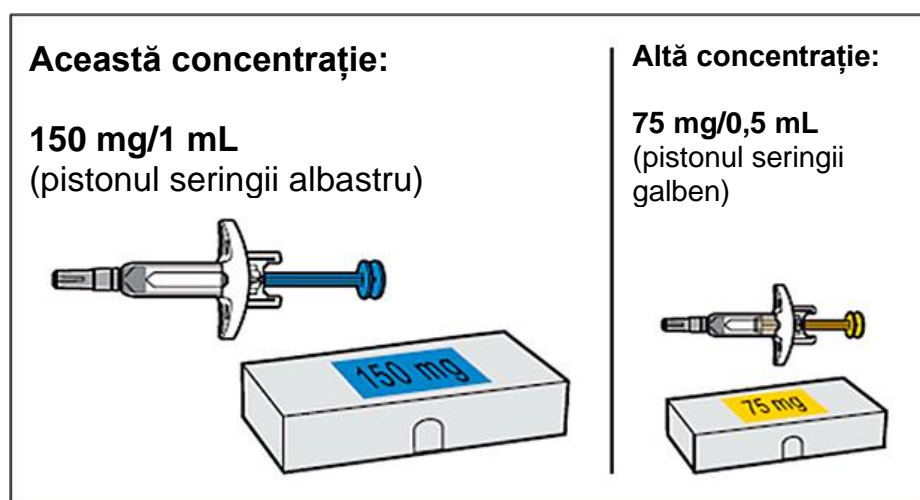


Figura A

Instrucțiuni importante pentru siguranță

- **Nu lăsați siringa preumplută la îndemâna copiilor. Seringile preumplute conțin piese mici.**
- Nu deschideți cutia sigilată înainte de a fi pregătit pentru utilizarea seringii preumplute.
- **Nu utilizați siringa preumplută dacă sigiliul de pe cutie sau cel de pe tăvița de plastic este deteriorat, întrucât este posibil ca siringa să nu poată fi utilizată în condiții de siguranță.**
- Nu lăsați niciodată siringa într-un loc în care să poată fi manipulată de alte persoane.
- **Nu agitați siringa preumplută.**
- **Nu îndepărtați capacul decât înaintea administrării injecției.**
- Siringa preumplută nu poate fi reutilizată. Eliminați siringa preumplută imediat după utilizare, într-un container pentru obiecte ascuțite (vezi pasul **13. Eliminarea seringii preumplute**).

Depozitarea seringii preumplute

- Depozitați siringa preumplută la frigider, la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C. Depozitați acest medicament sigilat, în cutia sa, pentru a-l proteja de lumină.
- **Nu congelați** siringa preumplută.
- Nu uitați să scoateți siringa preumplută din frigider și să o lăsați să ajungă la temperatura camerei (25 °C) cu aproximativ 30 de minute înainte de a o pregăti pentru injecție. Păstrați siringa preumplută în cutie, pentru a o proteja de lumină.
- Durata în care siringa preumplută este ținută la temperatura camerei (25 °C) nu trebuie să depășească 7 zile.

- **Nu** utilizați seringă preumplută după data expirării sale, aflată pe cutie și pe eticheta seringii preumplute. Dacă a expirat, returnați ambalajul complet la farmacie.
- **Nu** utilizați seringă preumplută dacă a fost scăpată pe jos sau dacă este vizibil deteriorată.

Componentele seringii preumplute (consultați fig. B)

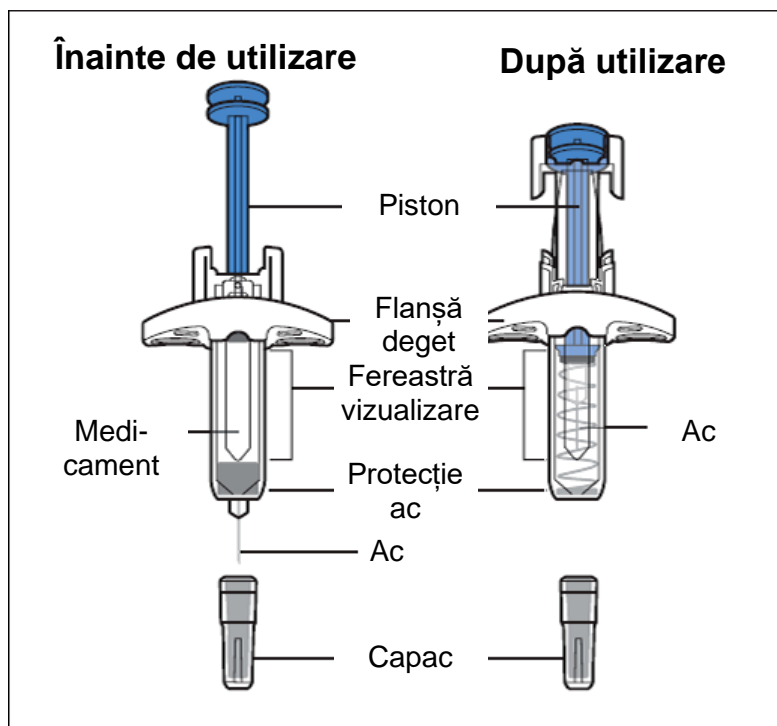


Figura B

Pregătirea pentru injecție












Doză (mg)	Seringi preumplute necesare	
	galbene (75 mg/0,5 mL)	albastre (150 mg/1 mL)
75		
150		
225	 +	
300		
375	 +	
450		
525	 +	
600		

Figura C

1. Strângeți elementele necesare injecției

- 1.a. Pregătiți o suprafață curată, plană, de exemplu o masă sau un blat, într-un spațiu bine luminat.
- 1.b. Scoateți cutia/ile cu siringa/ile preumplută/e necesare pentru administrarea dozei din frigider.

Notă: în funcție de doza prescrisă de medic, este posibil să fie necesar să pregătiți una sau mai multe seringi preumplute și să injectați conținutul tuturor acestora. Următorul grafic indică câte injecții din fiecare concentrație sunt necesare pentru doza prescrisă dumneavoastră. (consultați fig. C: *graficul de dozaj*).

- 1.c. Asigurați-vă că aveți următoarele:
 - Cutie conținând siringa preumplută

Nu sunt incluse în cutie:

- 1 tampon cu alcool
- 1 tampon de vată sau tifon
- 1 bandaj adeziv
- Container pentru eliminarea obiectelor ascuțite

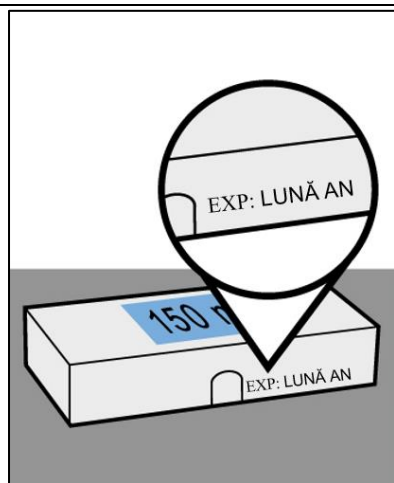


Figura D

2. Verificați data de expirare de pe cutie (vezi figura D).

- Nu utilizați dacă data expirării a fost depășită. Dacă data de expirare a fost depășită, returnați pachetul la farmacieț.

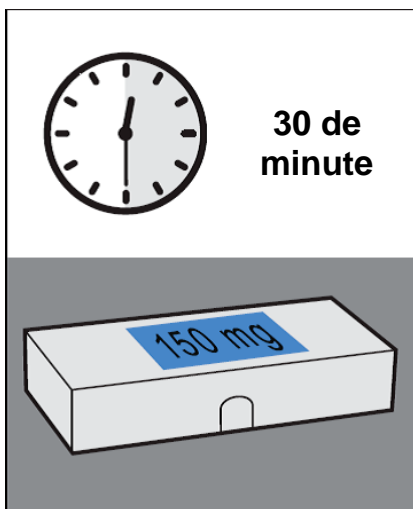


Figura E

3. Așteptați 30 de minute.

- 3.a. Lăsați cutia **nedeschisă** cu seringă preumplută la temperatura camerei (25 °C) timp de 30 de minute și așteptați să se încălzească (vezi fig. E).
- **Nu** încălziți seringă preumplută folosind surse de căldură precum apa fierbinte sau un cuptor cu microunde.
 - Dacă seringă preumplută nu ajunge la temperatura camerei, injecția poate provoca o senzație de disconfort, iar pistonul poate fi greu de împins.

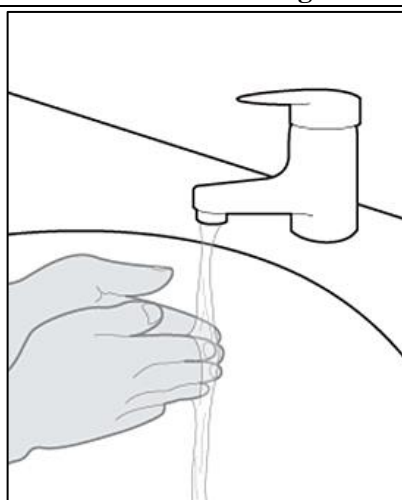


Figura F

4. Spălați-vă pe mâini.

- 4.a. Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun și uscați-vă temeinic (vezi fig. F).

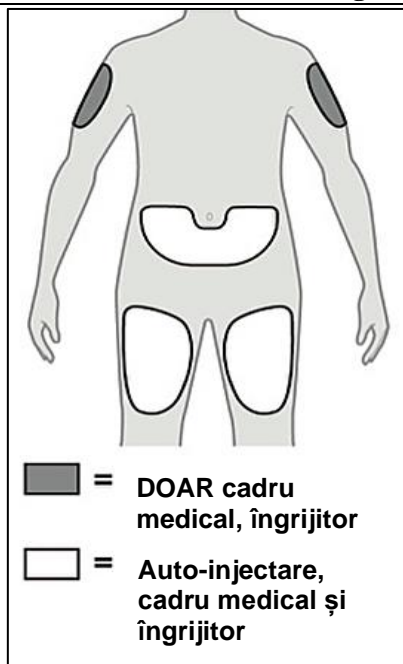


Figura G

5. Alegeți un loc pentru injecție (vezi fig. G)

- 5.a. Puteți administra injecția:
- În partea frontală a coapselor.
 - În abdomenul inferior, țcu excepția celor 5 cm din jurul buricului (ombilicului).
 - În zona exterioară a brațului superior, dacă sunteți îngrijitor sau cadru medical.
- **Nu administrați** injecția pe alunite, cicatrice, vânătăi sau pe zone în care pielea este sensibilă, roșie, tare sau dacă există crăpături ale pielii.
 - **Nu administrați** injecția prin haine.
- 5.b. Alegeți de fiecare dată un loc nou de injecție, la cel puțin 2,5 cm distanță de zona folosită pentru injecția anterioară.

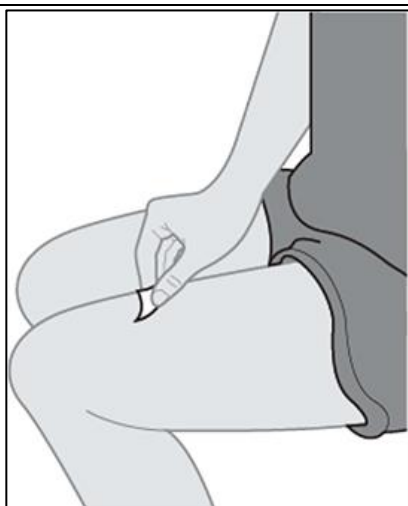


Figura H

6. Curățați locul injecției.

- 6.a. Curățați locul injecției cu ajutorul unui tampon cu alcool, prin mișcări circulare (consultați fig. H).
- 6.b. Așteptați ca pielea să se usuce înainte de a administra injecția.
 - **Nu suflați și nu atingeți din nou locul înainte de a efectua injecția.**

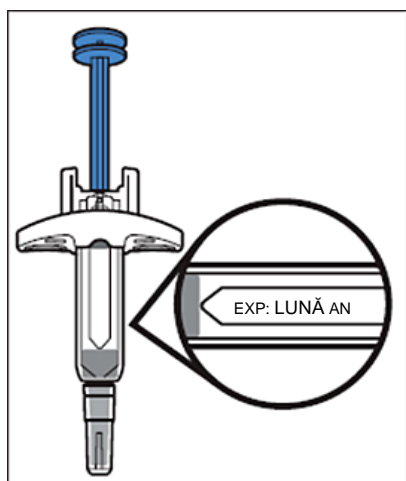


Figura I

7. Inspectați seringa preumplută.

- 7.a. Deschideți cutia. Apucați de corpul seringii pentru a o ridica din țeviță.
- 7.b. Priviți seringa preumplută și asigurați-vă că aveți medicamentul (Omlyclo) și dozajul corecte.
- 7.c. Priviți seringa preumplută și asigurați-vă că nu este crăpată sau deteriorată.
- 7.d. Verificați data expirării de pe eticheta seringii preumplute (vezi fig. I).
 - **Nu utilizați** dacă data expirării a fost depășită.

Notă: dacă data expirării nu este vizibilă în fereastra de vizualizare, puteți roti cilindrul interior al seringii preumplute până când data expirării devine vizibilă.

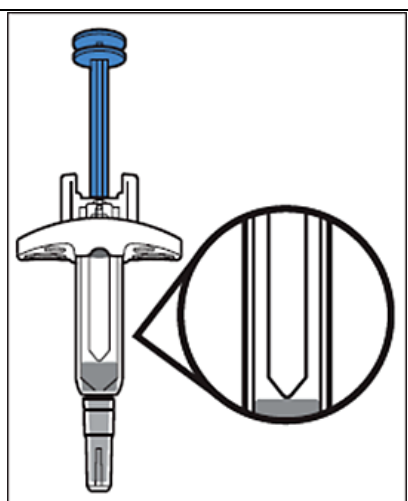


Figura J

8. Inspectați medicamentul.

- 8.a. Priviți medicamentul și confirmați că lichidul este transparent până la turbure, incolor până la galben-marونی deschis și că nu prezintă particule (vezi fig. J).
 - **Nu utilizați** seringa preumplută dacă lichidul este decolorat, evident turbure sau dacă conține particule.
 - Puteți observa bule de aer în lichid. Acest lucru este normal.

Administrarea injecției

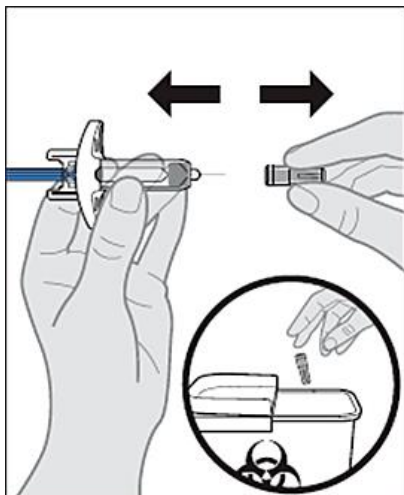


Figura K

9. Scoateți capacul.

9.a. Cu o mână, țineți corpul seringii preumplute. Scoateți cu grijă capacul cu cealaltă mână, menținând o linie dreaptă.

- **Nu** țineți de piston în timp ce scoateți capacul.
- Este posibil să vedeți o picătură de lichid în vârful acului. Acest lucru este normal.

9.b. Aruncați imediat capacul într-un container pentru obiecte ascuțite (vezi pasul 13. **Eliminarea seringii preumplute** și *fig. K*).

- **Nu** reșezați capacul pe siringa preumplută.
- **Nu** scoateți capacul până când sunteți gata pentru injecție.
- **Nu** atingeți acul. În caz contrar, vă puteți înțepa.



Figura L

10. Introduceți siringa preumplută în locul injecției,

10.a. Cu o mână, strângeți ușor un pli al pielii la locul injecției.

Notă: acest lucru este important pentru a vă asigura că injectați sub piele (în zona de grăsime), dar nu mai adânc (în mușchi).

10.b. Cu o mișcare rapidă ca de „darts”, introduceți complet acul în pliul pielii, la un unghi de 45 până la 90 de grade (vezi *fig. L*).

- Nu atingeți pistonul în timp ce introduceți acul în piele.

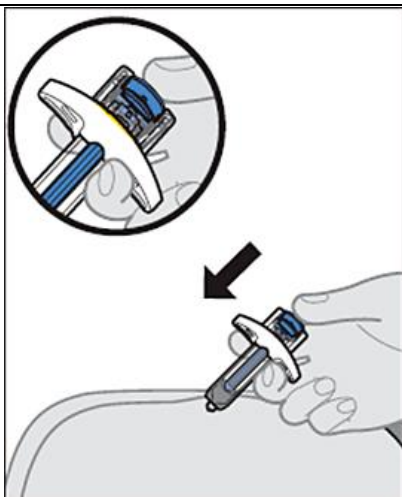


Figura M

11. Faceți injecția.

- 11.a. Eliberați pielea după ce acul a fost introdus.
- 11.b. Încet, împingeți pistonul **complet**, până la injectarea întregii doze și până când seringă s-a golit (vezi *fig. M*).
 - **Nu** modificați poziția seringii preumplute după ce a început injectarea.
 - Dacă pistonul nu este complet apăsat, protecția pentru ac nu se va extinde pentru a acoperi acul atunci când acesta este îndepărtat.

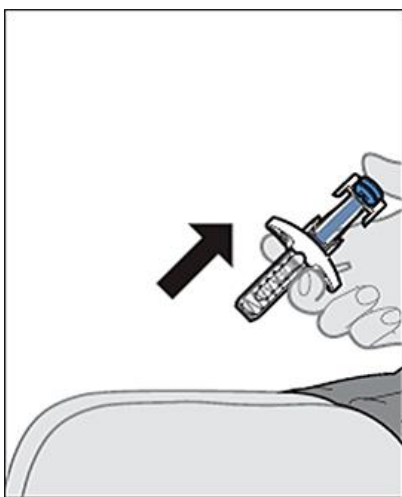


Figura N

12. Scoateți seringă preumplută din locul injecției.

- 12.a. După ce seringă preumplută s-a golit, ridicați ușor degetul mare de pe piston, până când acul este acoperit complet de protecție (vezi *fig. N*).
 - Dacă acul nu este acoperit, procedați cu atenție pentru a elimina seringă (vezi pasul **13. Eliminarea seringii preumplute**).
 - Pot apărea unele sângerări (vezi pasul **14. Îngrijirea locului injecției**).
 - În cazul contactului pielii cu medicamentul, spălați zona afectată cu apă.
 - **Nu reutilizați** seringă preumplută.
 - **Nu frecați** locul injecției.

După injecție

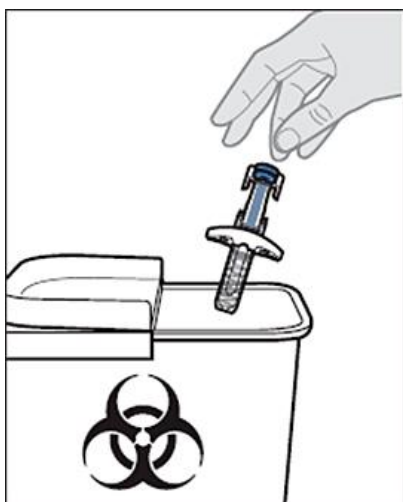


Figura O

13. Eliminați seringă preumplută.

13.a. Puneți seringă preumplută într-un container pentru obiecte ascuțite imediat după utilizare (vezi *fig. O*).

- **Nu** aruncați (eliminați) seringă preumplută împreună cu gunoiul menajer. Dacă nu aveți un container pentru obiecte ascuțite, puteți utiliza un container de uz casnic, care să se închidă și să fie rezistent la înțepături. Pentru sănătatea și siguranța dumneavoastră și a celorlalte persoane, nu reutilizați niciodată acele și seringile uzate. Produsele medicale nefolosite sau reziduurile trebuie eliminate conform cerințelor locale.
- **Nu** aruncați medicamente prin intermediul apei menajere sau la gunoiul menajer. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai utilizați. Aceste măsuri contribuie la protecția mediului.

14. Îngrijirea locului injecției.

14.a. Dacă apar sângerări, tratați locul injecției apăsând încet, fără să frecați, cu un tampon de vată sau un tifon pe locul afectat și aplicați, dacă este nevoie, un leucoplast.