

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Omlyclo 75 mg süstelahus süstlis

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel 0,5 ml lahusega sisaldab 75 mg omalizumabi\*

\*Omalizumab on inimese monoklonaalne antikeha, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja rakuliinis (*Chinese hamster ovary*, CHO).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis (süstevedelik).

Selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kahvatupruunikaskollane süstelahus

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Allergiline astma

Omlyclo on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele ja lastele (6...< 12-aastased).

Ravi Omlycloga tuleb kaaluda üksnes patsientidel, kellel esineb tõestatult IgE (immunoglobuliin E) poolt vahendatud bronhiaalastma (vt lõik 4.2).

#### Täiskasvanud ja noorukid (12-aastased ja vanemad)

Omlyclo on näidustatud astma ägenemiste kontrolli tõhustamiseks kasutamisel täiendava ravina raske püsiva allergilise astmaga patsientidel, kellel on positiivne nahatest või *in vitro* reaktiivsus aastaringsele aeroallergeenile ning kellel on vähenenud kopsufunktsioon ( $FEV_1 < 80\%$ ), samuti esineb sageli päevaseid sümptomeid või öiseid ärkamisi ning kellel on esinenud mitmeid dokumenteeritud raske astma ägenemisi hoolimata igapäevasest suurtes annustes inhaleeritavate glükokortikosteroidide pluss pikatoimelise inhaleeritava beeta2-agonisti kasutamisest.

#### Lapsed (6...< 12-aastased)

Omlyclo on näidustatud täiendava ravina astma kontrolli tõhustamiseks raske püsiva allergilise astmaga patsientidel, kellel on positiivne nahatest või *in vitro* reaktiivsus aastaringsele aeroallergeenile ja kellel esineb sageli päevaseid sümptomeid või öiseid ärkamisi ning kellel on korduvalt esinenud dokumenteeritud raskeid astma ägenemisi hoolimata igapäevaselt suurtes annustes inhaleeritavate glükokortikosteroidide ja pikatoimelise inhaleeritava beeta2-agonisti kasutamisest.

## Krooniline rinosinusiit ninapolüüpidega (*chronic rhinosinusitis with nasal polyps*, CRSwNP)

Omlyclo on näidustatud täiendava ravimina koos ninasiseste kortikosteroididega ninapolüüpidega raske kroonilise rinosinusiidi raviks täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad), kellel ravi ninasiseste kortikosteroididega ei anna piisavat ravivastust.

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi peab alustama arst, kellel on raske püsiva astma või ninapolüüpidega raske rinosinusiidi (*chronic rhinosinusitis with nasal polyps*, CRSwNP) diagnoosimise ja ravi kogemus.

#### Annustamine

Annustamine allergilise astma ja CRSwNP ravis järgib samu põhimõtteid. Omalizumabi sobiv annus ja manustamise sagedus nende seisundite korral määratakse enne ravi alustamist mõõdetud IgE algväärtuse (RÜ/ml) ja kehakaalu (kg) põhjal. Enne ravimi algannuse esmakordset manustamist peab määrama patsientidel IgE taset mistahes müügiloleva seerumi üldise IgE sisalduse testi abil, et kindlaks teha õige annus. Nende tulemuste põhjal võidakse iga manustamiskorra puhul vajada omalizumabi annuses 75...600 mg 1...4 süstena.

Allergilise astmaga patsientidel ravieelse IgE tasemega alla 76 RÜ/ml on eeldatav kasu ravist vähene (vt lõik 5.1). Enne ravi alustamist peab ravi määrav arst olema veendunud, et täiskasvanud ja noorukitel IgE tasemega alla 76 RÜ/ml ja lastel (6...< 12-aastased) IgE tasemega alla 200 RÜ/ml on püsiv *in vitro* reaktiivsus (RAST) aastaringsele allergeenile.

Tabelis 1 on toodud ümberarvutamise skeem ning tabelites 2 ja 3 annustamisskeemid.

Omalizumabi ei tohi manustada patsientidele, kelle IgE algväärtus või kehakaal kilogrammides jääb väljapoole annustamistabelis toodud piire.

Maksimaalne soovitatav annus on 600 mg omalizumabi iga kahe nädala järel.

**Tabel 1 Annuste ümberarvutamine süstalde arvuks, süstete arvuks ja kogu süstemahtuks iga manustamise puhul**

Annus (mg)	Süstalde arv		Süstete arv	Kogu süstemaht (ml)
	75mg	150mg		
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

**Tabel 2 MANUSTAMINE 4 NÄDALA JÄREL. Omalizumabi annused (milligrammides), mis manustatakse nahaaluse süstena 4 nädala järel**

IgE Algväärtus (RÜ/ml)	Kehakaal (kg)									
	≥20...25*	>25...30*	>30...40	>40...50	>50...60	>60...70	>70...80	>80...90	>90...125	>125...150
≥30...100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100...200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200...300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300...400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400...500	225	300	450	450	600	600				
>500...600	300	300	450	600	600					
>600...700	300		450	600						
>700-800										
>800...900										
>900... 1000										
>1000... 1100										

MANUSTAMINE 2 NÄDALA JÄREL  
VT TABEL 3

\* CRSwNP kesksetesse uuringutesse ei kaasatud patsiente kehakaaluga alla 30 kg.

**Tabel 3 MANUSTAMINE 2 NÄDALA JÄREL. Omalizumabi annused (milligrammides), mis manustatakse nahaaluse süstena 2 nädala järel**

IgE algväärtus (RÜ/ml)	Kehakaal (kg)									
	≥20... 25*	>25... 30*	>30... 40	>40... 50	>50... 60	>60... 70	>70... 80	>80- 90	>90... 125	>125... 150
≥30...100	MANUSTAMINE 4 NÄDALA JÄREL VT TABEL 2									
>100...200										
>200...300										375
>300...400									450	525
>400...500						375	375	525	600	
>500...600					375	450	450	600		
>600...700		225			375	450	450	525		
>700...800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800...900	225	225	300	375	450	525	600			
>900...1000	225	300	375	450	525	600				
>1000...1100	225	300	375	450	600					
>1100...1200	300	300	450	525	600	Annustamissoovitusteks on andmed puudulikud				
>1200...1300	300	375	450	525						
>1300...1500	300	375	525	600						

\* CRSwNP kesksesse uuringutesse ei kaasatud patsiente kehakaaluga alla 30 kg.

Ravi kestus, jälgimine ja annuse kohandamine

Allergiline astma

Omlyclo näidustatud pikaajaliseks raviks. Kliinilistes uuringutes on tõestatud, et omalizumabiga saadava ravi efektiivsus saabub vähemalt 12...16 nädalat pärast ravi alustamist. 16 nädala möödudes ravi alustamisest Omlycloga on vajalik arstipoolne raviefektiivsuse hindamine patsientidel enne järgnevate raviannuste manustamist. Otsus ravi jätkamise kohta 16-nädalase perioodi järel või järgnevatel kordadel peab põhinema asjaolul, kas astma üldises kontrollis on täheldatav märkimisväärne paranemine (vt lõik 5.1, „Arsti üldhinnang ravi efektiivsusele“).

Krooniline ninapolüüptidega rinosinusiit (CRSwNP)

CRSwNP kliinilistes uuringutes täheldati muutusi ninapolüüptide skooris (*nasal polyps score*, NPS) ja ninakinnisuse skooris (*nasal congestion score*, NCS) 4. nädalal. Ravi jätkamise vajadust tuleb perioodiliselt üle hinnata vastavalt patsiendi haiguse raskusastmele ja sümptomite kontrolli tasemele.

Allergiline astma ja krooniline ninapolüüptidega rinosinusiit (CRSwNP)

Ravi lõpetamine viib üldiselt vaba IgE taseme tõusu ning sellega seotud sümptomite taastekkeni. Üld-IgE väärtus on tõusnud ravi ajal ning jääb kõrgeks kuni üks aasta pärast ravi lõpetamist. Sellest tulenevalt ei ole võimalik kasutada ravi ajal Omlycloga annuste määramiseks IgE taseme korduvat määramist.

Annuste määramine vähem kui üheaastase ravi katkestamise järgselt peaks põhinema esialgsel seerumi IgE tasemetel, mis mõõdeti enne ravi alustamist. Annuse määramiseks on võimalik kasutada korduvat seerumi üld-IgE taseme määramist juhul, kui ravist Omlycloga on möödunud üks aasta või enam.

Annuste kohandamine on vajalik suuremate kehakaalu muutuste korral (vt tabelid 2 ja 3).

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad (65-aastased ja vanemad)*

Omalizumabi kasutamise kohta üle 65-aastastel patsientidel on andmeid vähe, kuid ei ole tõestatud, et eakad patsiendid vajavad erinevaid annuseid nooremate täiskasvanud patsientidega võrreldes.

##### *Neeru- või maksakahjustus*

Toimet omalizumabi farmakokineetikale neeru- ja maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Kuna omalizumabi kliirens kliiniliste annuste puhul on kõrgem retikuloendoteliaalsüsteemis (RES), on vähetõenäoline selle muutumine neeru- või maksakahjustuse korral. Kuna puuduvad kindlad soovitusel annustamise osas, tuleb omalizumabi manustada ettevaatlikkusega (vt lõik 4.4).

##### *Lapsed*

Omalizumabi ohutus ja efektiivsus allergilise astmaga patsientidel vanuses alla 6 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Omalizumabi ohutus ja efektiivsus CRSwNP-ga patsientidel vanuses alla 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Ainult subkutaanselt manustamiseks. Omalizumabi ei tohi manustada intravenoosselt või intramuskulaarselt teel.

Kui vajaliku annuse manustamiseks on vaja teha rohkem kui üks süste, peab süsted jaotama kahe või enama süstekoha vahel (tabel 1).

Patsiendid, kellel teadaolevalt ei ole anamneesis anafülaksiat, võivad Omlyclog alates neljandast annusest ise manustada või neid võib süstida hooldaja, juhul kui arst seda sobivaks peab (vt lõik 4.4). Patsient või hooldaja peavad olema omandanud korrektse süstimistehnika ja ära tundma tõsiste allergiliste reaktsioonide varajased nähud ja sümptomid.

Patsiente või hooldajaid peab juhendama, kuidas süstida Omlyclo täisannus vastavalt pakendi infolehe kasutusjuhiste.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

#### Üldine

Omalizumab ei ole ette nähtud astma akuutse ägenemise, ägeda bronhospasmi või *status asthmaticus*'e raviks.

Omalizumabi ei ole uuritud hüperimmunoglobuliin E sündroomi või allergilise bronhopulmonaalse aspergilloosiga patsientidel või anafülaktiliste, sealhulgas toiduallergiast, atoopilisest dermatiidist või allergilisest riniidist tingitud reaktsioonide vältimiseks. Omalizumab ei ole näidustatud nende haigusseisundite raviks.

Ravi omalizumabiga ei ole uuritud autoimmuunhaiguste, immuunkompleksi poolt vahendatud haigusseisundite või olemasoleva neeru- või maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2). Omalizumabi peab nendele patsientidele manustama ettevaatusega.

Süsteemsete või inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamise järsk katkestamine pärast ravi alustamist omalizumabiga allergilise astma või CRSwNP ravis ei ole soovitatav. Kortikosteroidide annuse vähendamine peab toimuma arsti otsese järelevalve all ning see peab toimuma astmeliselt.

### Immuunsüsteemi häired

#### I tüüpi allergilised reaktsioonid

Omalizumabi kasutamisel võivad tekkida I tüüpi lokaalsed või süsteemsed allergilised reaktsioonid, sealhulgas anafülaksia ja anafülaktiline šokk, isegi pärast pikka aega kestnud ravi. Siiski ilmnes enamik nendest reaktsioonidest 2 tunni jooksul pärast esimest või korduvat omalizumabi süsti, kuid mõned algasid ka hiljem kui 2 tundi ning isegi hiljem kui 24 tundi pärast süsti. Enamus anafülaktilistest reaktsioonidest ilmnes omalizumabi esimese kolme annuse manustamise jooksul. Seetõttu tuleb esimesed kolm annust manustada kas tervishoiutöötajal või tema juhendamisel. Omalizumabi manustamisel on suurem risk anafülaksia tekkeks patsientidel, kellel varasemalt on esinenud anafülaktilisi reaktsioone omalizumabi kasutamisest sõltumatult. Seetõttu peab teadaoleva anafülaksia anamneesiga patsiendile manustama omalizumabi tervishoiutöötaja, kellel peab alati pärast omalizumabi manustamist koheseks kasutamiseks olema käepärast ravimpreparaadid anafülaktiliste reaktsioonide raviks. Anafülaktilise või muu raske allergilise reaktsiooni ilmnemisel tuleb omalizumabi manustamine kohe katkestada ja sobiva raviga alustada. Patsiente tuleb teavitada, et sellised reaktsioonid on võimalikud ning allergiliste reaktsioonide ilmnemisel on vajalik kohene arstiabi.

Kliinilistes uuringutes on vähesel arvil patsientidel leitud omalizumabi vastaseid antikehi (vt lõik 4.8). Omalizumabi vastaste antikehade kliiniline olulisus ei ole hästi teada.

#### Seerumtõbi

Seerumtõbi ja seerumtõve-laadsed reaktsioonid, mis on hilist tüüpi (tüüp III) allergilised reaktsioonid, on esinenud humaniseeritud monoklonaalsete antikehadega, kaasa arvatud omalizumabiga ravitud patsientidel. Soovituslik patofüsioloogiline mehhanism seisneb immuunkomplekside moodustumises ja ladestumises vastuseks omalizumabi-vastaste antikehade tekkele. Reaktsiooni tüüpiline algus on enamasti 1...5 päeva peale esimest manustamiskorda või peale järgnevat süstimist, samuti peale pikaajalist ravi. Seerumtõvele viitavateks sümptomiteks on artriit/artralgia, lööve (urtikaaria või teised vormid), palavik ja lümfadenopaatia. Raviks või ennetavaks vahendiks võib kasutada antihistamiine ja kortikosteroide, ja patsiente tuleb teavitada võimalike sümptomite tekkimise korral, sellest teatamise vajalikkusest.

#### Churgi-Straussi sündroom ja hüper eosinofiilne sündroom

Raske astmaga patsientidel võib harva esineda süsteemne hüper eosinofiilne sündroom või allergiline eosinofiilne granulomatoosne vaskuliit (Churgi-Straussi sündroom), neid mõlemaid ravitakse tavaliselt süsteemsete kortikosteroididega.

Harvadel juhtudel võivad astmavastast ravi, kaasa arvatud omalizumabi saavatel patsientidel esineda või välja kujuneda süsteemne eosinofiilia ja vaskuliit. Need juhtumid on tavaliselt seotud suukaudse kortikosteroidravi vähendamisega.

Nende patsientide puhul peavad arstid olema valvsad märkimisväärse eosinofiilia, vaskuliitilise lööbe, kopsusümptomite halvenemise, ninakõrvalurgete häirete, südame komplikatsioonide ja/või neuropaatia ilmnemise suhtes.

Omalizumabiga ravi katkestamist tuleb kaaluda kõigi eelnevalt nimetatud raskete immuunsüsteemi häirete korral.

#### Parasitaarsed (helmintidest põhjustatud) infektsioonid

IgE võib osaleda immuunreaktsioonis mõnede parasitaarsete infektsioonide suhtes. Krooniliselt kõrge parasitaarse infektsiooni riskiga patsientidel näitas platseebokontrolliga uuring infektsiooni esinemissageduse vähest suurenemist omalizumabi kasutamisel, kuigi infektsiooni kulg, raskus ja ravile reageerimine ei muutunud. Üldises kliinilises programmis, mis ei olnud mõeldud selliste infektsioonide avastamiseks, oli parasitaarsete infektsioonide esinemissagedus alla 1 juhu 1000 patsiendi kohta. Siiski peaks kõrge parasitaarse infektsiooni riskiga patsientide puhul olema ettevaatlik, eriti endeemilistesse piirkondadesse reisimisel. Kui patsiendid ei reageeri soovitatud antiparasitaarsele ravile, tuleb kaaluda omalizumabiga tehtava ravi lõpetamist.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

IgE võib olla seotud immuunvastuse tekkega teatud ussnugiliste infektsioonidele, seetõttu võib omalizumab kaudselt vähendada helmintooside või teiste parasitaarsete infektsioonide raviks kasutatavate ravimpreparaatide efektiivsust (vt lõik 4.4).

Omalizumabi eliminatsioonis ei osale tsütokroom P450 ensüümid, väljavoolupumbad ja valkudega sidumise mehhanismid; siiski esineb väike võimalus koostoimete tekkeks. Omalizumabi koostoimete kohta ravimpreparaatide või vaktsiinidega ei ole uuringuid läbi viidud. Ei ole farmakoloogilist põhjust arvata, et astma või CRSwNP raviks sageli kasutatavatel ravimpreparaatidel on koostoimeid omalizumabiga.

#### Allergiline astma

Kliinilistes uuringutes kasutati omalizumabi sageli koos inhaleeritavate ja suukaudsete glükokortikosteroidide, inhaleeritavate lühi- ja pikatoimeliste beeta-agonistide, leukotrieni retseptorite antagonistide, teofüllinide ja suukaudsete antihistamiinsete ravimitega. Ei ole tõendeid omalizumabi ohutuse muutumisest nende sageli kasutatavate astmavastaste ravimite samaaegsel manustamisel. Omalizumabi kasutamise kohta kombinatsioonis spetsiifilise immuunraviga (hüposensibiliseeriv ravi) on vähe andmeid. Kliinilises uuringus, kus omalizumabi manustati koos immuunteraapiaga, ei leitud ohutuse ning efektiivsuse osas erinevusi võrreldes omalizumabi kombinatsioonis spetsiifilise immuunteraapiaga ja omalizumabi üksinda.

#### Ninapolüüptidega krooniline rinosinusiit (CRSwNP)

Kliinilistes uuringutes kasutati omalizumabi koos mometasooni ninaspreiga vastavalt protokollile. Teised sageli kooskasutatavad ravimid on ninasisesed kortikosteroidid, bronhodilataatorid, antihistamiinid, leukotrieni retseptori antagonistid, adrenergilised/sümpatomimeetilised ained ja paiksed ninaanesteetikumid. Puuduvad viited, et nende teiste sageli kasutatavate ravimite kooskasutamise muudab omalizumabi ohutust.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Rasedusregistril ja turuletulekujärgsetel spontaansetel teatistel põhinevad mõõdukal hulgal andmed rasedatel (ligikaudu 300...1000 raseduse tulemust) ei viita väärarengutele ega loote/vastsündinu toksilisusele. Prospektiivse rasedusregistri uuringu (EXPECT) tulemused omalizumabi saanud 250 astmaga rasedal näitasid, et raskete kaasasündinud anomaaliade esinemine oli uuringu EXPECT patsientidel ja võrdlusrühma (mõõdukas ja raske astma) patsientidel sarnane (8,1% vs. 8,9%). Andmete tõlgendamist võivad mõjutada uuringu metodoloogilised piirangud, sealhulgas väike valim ja mitterandomiseeritud ülesehitus.



Omalizumab läbib platsentaarbarjääri. Siiski, loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Primaatidel on omalizumabi seostatud vanusest sõltuva trombotsüütide arvu langusega, suhteline tundlikkus oli suurem noorloomadel (vt lõik 5.3).

Kliinilise vajadusel võib kaaluda omalizumabi kasutamist raseduse ajal.

### Imetamine

Rinnapiimas esineb immunoglobuliin G-d ja seetõttu võib eeldada, et omalizumab jõuab rinnapiima. Olemasolevad andmed primaatidel on näidanud, et omalizumab eritub piima (vt lõik 5.3).

Uuringus EXPECT, kus 154 imikut puutus kokku omalizumabiga raseduse ajal ja imetamise kaudu, ei ilmnenud imetataval lapsel kõrvaltoimeid. Andmete tõlgendamist võivad mõjutada uuringu metodoloogilised piirangud, sealhulgas väike valim ja mitterandomiseeritud ülesehitus.

Suukaudselt manustatuna lõhustatakse immunoglobuliin G valgud soolestiku protolüüsiga ja neil on madal biosaadavus. Ei ole oodata mõju imetavatele vastsündinutele/imikutele. Seetõttu võib kliinilise vajaduse korral kaaluda omalizumabi kasutamist imetamise ajal.

### Fertiilsus

Puuduvad andmed omalizumabi toime kohta inimeste fertiilsusele. Pärast omalizumabi kuni 75 mg/kg korduvat annustamist ei täheldatud isas- ega emasloomadel spetsiifilise disainiga primaatide mittekliinilistes fertiilsuse ega sigivuse uuringutes fertiilsuse kahjustust. Lisaks ei täheldatud genotoksilist toimet eraldi teostatud mittekliinilises genotoksilisuse uuringus.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Omalizumab ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Allergiline astma ja krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

#### Ohutusandmete kokkuvõte

Täiskasvanutel ja noorukitel vanuses 12 aastat ja enam olid allergilise astma kliinilistes uuringutes kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks peavalu ning süstekoha reaktsioonid, sealhulgas süstekoha valu, turse, punetus ja sügelus. 6...< 12-aastastel lastel kliinilistes uuringutes kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks olid peavalu, püreeksia ja valu ülakõhu piirkonnas. Enamik kõrvaltoimeid oli kerge või keskmise raskusega. 18-aastastel ja vanematel CRSwNP-ga patsientidel kliinilistes uuringutes kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks olid peavalu, pearinglus, artralgia, valu ülakõhu piirkonnas ja süstekoha reaktsioonid.

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 4 on MedDRA-süsteemi organklasside ja esinemissageduse konventsiooni järgi loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati kõigi allergilise astma ja CRSwNP kliinilistes uuringutes omalizumabiga ravitud patsientidel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on toodud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ) ja väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

Turuletulekujärgsetel teadatel on esinemissageduseks märgitud teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 4 Kõrvaltoimed allergilise astma ja CRSwNP ravis**

<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
Aeg-ajalt	Farüingiit
Harv	Parasitaarne infektsioon
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Teadmata	Idiopaatiline trombotsütopeenia, sealhulgas ägedad juhud
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Harv	Anafülaktiline reaktsioon, muud rasked allergilised seisundid, omalizumabivastaste antikehade teke
Teadmata	Seerumtõbi, millega võib kaasneda palavik ja lümfadenopaatia
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage	Peavalu*
Aeg-ajalt	Sünkoop, paresteesia, somnolentsus, pearinglus <sup>#</sup>
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Aeg-ajalt	Posturaalne hüpotensioon, õhetus
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Aeg-ajalt	Allergiline bronhospasm, köha
Harv	Larüngoödeem
Teadmata	Allergiline granulomatoosne vaskuliit (st Churgi-Straussi sündroom)
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	Valu ülakõhu piirkonnas <sup>**#</sup>
Aeg-ajalt	Düspepsia nähud ja sümptomid, kõhulahtisus, iiveldus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Valgustundlikkus, urtikaaria, lööve, sügelus
Harv	Angioödeem
Teadmata	Alopeetsia
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage	Artralgia <sup>†</sup>
Harv	Süsteemne erütematoosne luupus
Teadmata	Müalgia, liigeste turse
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Väga sage	Püreeksia <sup>**</sup>
Sage	Süstekoha reaktsioonid, nagu turse, punetus, valu, sügelus
Aeg-ajalt	Gripitaoline haigus, käsivarte turse, kehakaalu suurenemine, väsimus

\*: Väga sage 6 kuni < 12-aastastel lastel

\*\* : 6 kuni < 12-aastastel lastel

# : Sage ninapolüüpide uuringutes

† : Teadmata allergilise astma uuringutes

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### Immuunsüsteemi häired

Lisainformatsioon vt lõik 4.4.

##### Anafülaksia

Kliinilistes uuringutes esines anafülaktilise reaktsioone harva. Siiski on turuletulekujärgselt kogutud andmetest leitud kumulatiivse päringuga 898 anafülaksia juhtu. Võttes arvesse, et summaarne ravi kestus on hinnanguliselt 566 923 patsiendiaastat, on raporteeritud juhtude põhjal esinemissagedus ligikaudu 0,20%.

##### Arteriaalsed trombemboolsed tüsistused (ATE)

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ja käimasoleva vaatlusuuringu vaheanalüüsi käigus täheldati arteriaalsete trombemboolsete tüsistuste osas arvilise tasakaalu puudumist. Definitsiooni järgi arvati

liit-tulemusnäitaja ATE hulka insult, transitoorne isheemiline atakk, müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia ja kardiovaskulaarne surm (mille hulka arvati ka surm teadmata põhjusel). Vaatlusuuringu lõplikus analüüsis oli ATE esinemismäär 1000 patsiendi kohta omalizumabiga ravitud patsientide hulgas 7,52 (115/15 286 patsiendi kohta aastas) ja kontrollrühma patsientide hulgas 5,12 (51/9963 patsiendi kohta aastas). Peamiste südameveresoonkonna riskitegurite mitmemõõtmelise analüüsi põhjal oli riskisuhe 1,32 (95% usaldusvahemik 0,91...1,91). Kõigi 8 nädalat või kauem kestnud randomiseeritud, topeltpimedate, platseebokontrolliga kliiniliste uuringute eraldiseisval metaanalüüsil oli ATE määr 1000 patsientaasta kohta omalizumabiga ravitud patsientide rühmas 2,69 (5/1856 patsiendi kohta aastas) ja platseeborühmas 2,38 (4/1680 patsiendi kohta aastas) (kordaja suhe 1,13, 95% usaldusvahemik 0,24...5,71).

#### Trombotsüüdid

Kliinilistes uuringutes oli vähestel patsientidel trombotsüütide arv allpool laboratoorse normi alumist piiri. Turuletulekujärgselt on üksikjuhtudel teatatud idiopaatilise trombotsütopeenias juhtudest, sealhulgas ägedatest juhtudest.

#### Parasitaarsed infektsioonid

Krooniliselt kõrge parasitaarse infektsiooni riskiga patsientidel näitas platseebokontrolliga uuring infektsiooni esinemissageduse vähest arvulist suurenemist omalizumabi kasutamisel, mis ei olnud statistiliselt oluline. Infektsiooni kulg, raskus ja ravile reageerimine ei muutunud (vt lõik 4.4).

#### Süsteemse erütematoosse luupus

Mõõduka kuni raske astmaga ja kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientidel on teatatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt süsteemse erütematoosse luupuse juhtudest. Süsteemse erütematoosse luupuse patogenees ei ole selge.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Omlyclo maksimaalne talutav annus ei ole kindlaks tehtud. Annust limiteerivat mürgistust ei ole tekkinud ühekordsete kuni 4000 mg intravenoosete annuste manustamisel. Suurim kumulatiivne annus oli 44 000 mg, mis manustati 20 nädala jooksul ning sellega ei kaasnenud ebasoodsaid ägedaid toimeid.

Ravimi üleannustamise kahtluse korral on vajalik patsiendi jälgimine mittetavapäraste ilmingute ja sümptomite osas. Vajalik on asjakohase meditsiinilise abi otsimine ning rakendamine.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, teised süsteemse toimega hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, ATC-kood: R03DX05.

Omlyclo on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

#### Toimemehhanism

Omalizumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil saadud humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub selektiivselt inimese immunoglobuliini E-ga (IgE) ja hoiab ära IgE seondumise

FcεRI retseptoriga (suure afiinsusega IgE retseptor) basofiilidel ja nuumrakkudel, vähendades seeläbi vaba IgE hulka, mis võib vallandada allergia kaskaadi. Antikeha on IgG1 kapa, mis koosneb inimese antikeha struktuuridest ja närilise komplementaarsetest regioonidest ning mis seondub IgE-ga.

Atoopiliste isikute ravi omalizumabiga viis FcεRI retseptorite ekspressiooni märkimisväärse vähenemiseni basofiilidel. Omalizumab inhibeerib IgE-vahendatud põletikku, mida tõendab veres ja kudedes olevate eosinofiilide ja põletikumediaatorite sisalduse vähenemine, sealhulgas IL-4, IL-5 ja IL-13 sisalduse langus läbi kaasasündinud, omandatud ja mitte-immuunrakkude.

### Farmakodünaamilised toimed

#### Allergiline astma

Pärast stimulatsiooni allergeeniga *in vitro* vähenes histamiini vabanemine omalizumabiga ravi saanud isikutelt isoleeritud basofiilidest ligikaudu 90% võrreldes ravieelsete väärtustega.

Allergilise astmaga patsientide kliinilistes uuringutes vähenes seerumi vaba IgE sisaldus annusest sõltuvalt ühe tunni jooksul pärast esimest annust, mis jäi püsima annuste manustamise vahepeal. Üks aasta pärast omalizumabiga ravi lõppu olid taastunud IgE sisalduse ravieelsed väärtused, pärast ravimpreparaadi eliminatsiooni organismist tagasilöögiefekti ei täheldatud.

#### Krooniline ninapoliüüridega rinosinusiit (CRSwNP)

CRSwNP-ga patsientide kliinilistes uuringutes põhjustas ravi omalizumabiga seerumi vaba IgE vähenemist (ligikaudu 95%) ja seerumi kogu IgE tasemete suurenemist, sarnasel määral nagu täheldati allergilise astmaga patsientidel. Kogu seerumi IgE taseme tõus suurenes omalizumabi-IgE komplekside moodustumise tõttu, millel on võrreldes vaba IgE-ga aeglasem eritumiskiirus.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### Allergiline astma

##### ≥ 12-aastased täiskasvanud ja noorukid

Omalizumabi efektiivsust ja ohutust demonstreeriti 28-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (uuring 1), kus osales 419 raske allergilise astmaga patsienti vanuses 12...79 aastat, kellel oli vähenenud kopsufunktsioon (FEV<sub>1</sub> 40...80% normist) ja kontroll astmanähtude üle oli puudulik hoolimata suures annuses inhaleeritavate glükokortikosteroidide ja pikatoimelise β<sub>2</sub>-agonisti kasutamisest. Sobilikel patsientidel oli esinenud süsteemset glükokortikosteroidravi vajavaid korduvaid astma ägenemisi või nad olid hospitaliseeritud või pöördunud vastuvõtuosakonda raske astma ägenemise tõttu viimase aasta jooksul hoolimata pidevast ravist suures annuses inhaleeritavate glükokortikosteroidide ja pikatoimelise β<sub>2</sub>-agonistiga. Subkutaanset omalizumabi või platseebot manustati täiendava ravina lisaks > 1000 mikrogrammile beklometasoonidipropionaadile (või samaväärsele ravimile) pluss pikatoimelisele β<sub>2</sub>-agonistile. Säilitusravi suukaudse glükokortikosteroidi, teofüllini ja leukotrieni modifikaatoriga oli lubatud (vastavalt 22%, 27% ja 35% patsientidest).

Esmane tulemusnäitaja oli astma ägenemiste sagedus, mis vajasis ravi süsteemsete glükokortikosteroididega. Omalizumabi toimel vähenes astma ägenemiste sagedus 19% (p = 0,153). Muud tähelepanekud, mis olid statistiliselt olulised (p<0,05) omalizumabi kasuks, olid raskete ägenemiste (kus patsiendi kopsufunktsioon langes alla 60% isiklikust parimast väärtusest ja vajab ravi süsteemsete glükokortikosteroididega) ning astmaga seotud erakorraliste visiitide (hospitaliseerimised, pöördumised vastuvõtuosakonda ja plaanivälised arstivisiidid) vähenemine ning arsti üldhinnang ravi efektiivsusele, astmaga seotud elukvaliteedi (AQL), astmanähtude ja kopsufunktsiooni paranemine.

Alagrupi analüüsil selgus, et ravieelse üldise IgE sisaldusega ≥ 76 RÜ/ml patsientidel on suurem tõenäosus saada omalizumabiga ravist kliiniliselt märkimisväärset kasu. Uuringus 1 vähenes neil patsientidel omalizumabi toimel astma ägenemiste sagedus 40% (p=0,002). Lisaks saavutas omalizumabi raske astma programmis kliiniliselt märkimisväärse ravivastuse rohkem patsiente nende seas, kellel oli üldine IgE sisaldus ≥ 76 RÜ/ml. Tabelis 5 on toodud uuringu 1 tulemused kogu populatsiooni kohta.

**Tabel 5 Uuringu 1 tulemused**

	Kogu uuringu 1 populatsioon	
	Omalizumab N=209	Platseebo N=210
<b>Astma ägenemised</b>		
Sagedus 28-nädalase perioodi kohta	0,74	0,92
% vähenemine, sageduse suhte p-väärtus	19,4%, p = 0,153	
<b>Ranked astma ägenemised</b>		
Sagedus 28-nädalase perioodi kohta	0,24	0,48
% vähenemine, sageduse suhte p-väärtus	50,1%, p = 0,002	
<b>Erakorralised visiidid</b>		
Sagedus 28-nädalase perioodi kohta	0,24	0,43
% vähenemine, sageduse suhte p-väärtus	43,9%, p = 0,038	
<b>Arsti üldine hinnang</b>		
Ravile reageerinute %*	60,5%	42,8%
p-väärtus**	< 0,001	
<b>AQL paranemine</b>		
Patsientide %, kelle paranemine oli $\geq 0,5$	60,8%	47,8%
p-väärtus	0,008	
* märgatav paranemine või täielik kontroll		
** üldhinnangu jaotuse p-väärtus		

Uuringus 2 hinnati omalizumabi efektiivsust ja ohutust 312 raske allergilise astmaga patsiendil, mis ühtib uuringu 1 populatsiooniga. Selles avatud uuringus viis ravi omalizumabiga kliiniliselt oluliste astma ägenemiste sageduse 61% vähenemiseni võrreldes ainult hetkel kasutatava astmaraviga.

Omalizumabi efektiivsust ja ohutust raske püsiva astmaga patsientidel on hinnatud neljas täiendavas suures platseebokontrolliga toetavas uuringus kestusega 28...52 nädalat, kus osales 1722 täiskasvanut ja noorukit (uuringud 3, 4, 5, 6). Enamikel patsientidel puudus piisav kontroll astma üle, kuid nad said vähem kaasuvaid astmaravimeid kui uuringutes 1 või 2 osalenud patsiendid. Uuringutes 3...5 oli esmaseks tulemusnäitajaks astma ägenemine, samal ajal kui uuringus 6 hinnati esmajoones inhaleeritava glükokortikosteroidi vajaduse vähenemist.

Uuringutes 3, 4 ja 5 osalenud omalizumabiga ravitud patsientidel vähenes astma ägenemiste sagedus võrreldes platseeboga vastavalt 37,5% (p=0,027), 40,3% (p=0,001) ja 57,6% (p<0,001).

Uuringus 6 sai oluliselt rohkem omalizumabi kasutavaid raske allergilise astmaga patsiente vähendada flutikasooni annust  $\leq 500$  mikrogrammini ööpäevas, ilma et oleks halvenenud astmakontroll (60,3%), kui platseebogrupis (45,8%, p<0,05).

Elukvaliteedi skoori hindamiseks kasutati Juniperi astmaga seotud elukvaliteedi hindamise küsimustikku. Kõigis kuues uuringus täheldati omalizumabi saanud patsientidel elukvaliteedi skoori statistiliselt olulist paranemist algväärtusest platseebo- või kontrollgrupiga võrreldes.

Arsti üldhinnang ravi efektiivsusele:

Viies ülalnimetatud uuringus kasutati arsti üldist hinnangut kui raviarsti poolt antud mitmekülgsel hinnangut astma kontrollile. Arst võttis arvesse ekspiratoorse tippvoolu (PEF) väärtusi, päeval ja öösel esinevaid sümptomeid, hooravimi kasutamist, spiromeetria tulemusi ja ägenemisi. Kõigis viies uuringus saavutas oluliselt suurem arv omalizumabiga ravi saanud patsiente märgatava paranemise või täieliku kontrolli astma üle platseebot saanud patsientidega võrreldes.

*6... < 12-aastased lapsed*

Esmased ohutuse ja efektiivsuse andmed, mis toetavad omalizumabi kasutamist 6... < 12-aastastel lastel, pärinevad randomiseeritud, topeltpimedast, platseebokontrolliga, mitmekeskeselisel uuringust (uuring 7).

Uuring 7 oli platseebokontrolliga uuring, kuhu oli kaasatud spetsiifiline näidustustes kirjeldatud patsientide alagrupp (N=235), keda raviti kõrgete annuste inhaleeritavate kortikosteroididega ( $\geq 500 \mu\text{g}$  ööpäevas flutikasooni ekvivalent) pluss pikatoimeline  $\beta$ -agonist.

Kliiniliselt oluline ägenemine oli määratletud kui uurija kliinilise hinnangu alusel astma sümptomite halvenemine, mis vajab püsiravina kasutatava inhaleeritava glükokortikosteroidi annuse kahekordistamist vähemalt kolmel päeval ja/või päästvat ravi süsteemse (suukaudne või veenisisene) glükokortikosteroidiga vähemalt 3 päeval.

Patsientide alagrupis, keda raviti kõrgete annuste inhaleeritavate kortikosteroididega, esines omalizumabi grupis statistiliselt oluliselt vähem astma ägenemisi, kui platseebo grupis. 24 nädala jooksul esines omalizumabi grupis 34% (määrade suhe 0,662;  $p = 0,047$ ) vähem astma ägenemisi kui platseebo grupis. Teise topeltpimeda 28-nädalase raviperioodi käigus ilmnis omalizumabi grupis 63% (määrade suhe 0,37;  $p < 0,001$ ) langus võrreldes platseebo grupiga.

52-nädalase topeltpimeda raviperioodi jooksul (sisaldas 24-nädalast fikseeritud annusega steroidide faasi ja 28-nädalast steroidide kohandamise faasi) esines ravigruppide vahel 50% (määrade suhe 0,504;  $p < 0,001$ ) erinevus ägenemiste suhtelise languse osas omalizumabi grupis.

52-nädalase raviperioodi lõpus esines omalizumabi grupis suurem langus  $\beta$ -agonistide esmaabi vajaduses kui platseebo grupis, kuigi erinevus ravigruppide vahel ei olnud statistiliselt oluline. Ravi efektiivsuse hindamine 52-nädalase topeltpimeda raviperioodi lõpus kõrgete annuste inhaleeritavate kortikosteroidide pluss pikatoimeliste  $\beta$ -agonistidega ravitud ägedalt haigestunud patsientide alagrupis näitas, et patsiente, kes hindasid ravi tulemusi „suurepäraseks“, oli proportsionaalselt rohkem ja patsiente, kes hindasid ravi tulemusi „mõõdukaks“ või „ebarahuldavaks“, oli proportsionaalselt vähem omalizumabi grupis kui platseebo grupis. Gruppidevaheline erinevus oli statistiliselt oluline, ( $p < 0,001$ ), kuid subjektiivse Elu Kvaliteedi (*Quality of Life*) hinnangul omalizumabi grupi ja platseebo grupi patsientide vahel ei olnud erinevusi.

#### Ninapoliüüridega krooniline rinosinusiit (CRSwNP)

Omalizumabi efektiivsust ja ohutust hinnati CRSwNP-ga patsientidel kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (tabel 7). Patsiendid said omalizumabi või platseebot nahaaluse süstena iga 2 või 4 nädala järel (vt lõik 4.2). Kõik patsiendid said taustaviks ninasiseselt mometasooni kogu uuringu jooksul. Uuringuga liitumiseks ei olnud vajalik eelnev ninakõrvalkoobaste operatsioon ega eelnev süsteemne kortikosteroidide kasutamine. Patsiendid said omalizumabi või platseebot 24 nädalat, millele järgnes 4-nädalane jälgimisperiood. Demograafilised ja ravieelsed näitajad, sealhulgas allergilised kaasuvad haigused, on esitatud tabelis 6.

**Tabel 6 Ninapolüüpide uuringute demograafilised ja ravielised näitajad**

<b>Näitaja</b>	<b>1. ninapolüüpide uuring N=138</b>	<b>2. ninapolüüpide uuring N=127</b>
Keskmine vanus (aastad) (SD)	5,10 (13,2)	50,1 (11,9)
% meessoost	63,8	65,4
Eelneval aastal süsteemseid kortikosteroidide kasutanud patsiendid (%)	18,8	26,0
Kahepoolne endoskoopiline ninapolüübi skoor (NPS): keskmine (SD), vahemik 0...8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Ninakinnisuse skoor (NCS): keskmine (SD), vahemik 0...3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Lõhnataju skoor: keskmine (SD), vahemik 0...3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
SNOT-22 koguskoor: keskmine (SD), vahemik 0...110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Vere eosinofiilid (rakud/ $\mu$ l): keskmine (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Kogu IgE IU/ml: keskmine (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
Kerge (%)	37,8	32,5
Mõõdukas (%)	58,1	58,4
Raske (%)	4,1	9,1
Aspiriin-indutseeritud hingamisteede haigus (%)	19,6	35,4
Allergiline riniit	43,5	42,5

SD = standardhälve; SNOT-22 = siinuste-nina tulemustesti 22 küsimustik; IgE = immunoglobuliin E; IU = rahvusvaheline ühik. NPS, NCS ja SNOT-22 puhul tähendavad kõrgemad skoorid raskemat haigust.

Peamised kaastulemusnäitajad olid kahepoolne ninapolüüpide skoor (NPS) ja igapäevane keskmine ninakinnisuse skoor (NCS) 24. nädalal. Mõlemas, nii 1. kui 2. ninapolüüpide uuringus täheldati omalizuimabi saanud patsientidel 24. nädalal statistiliselt olulist tulemuste paranemist algväärtusest NPS-s ja nädala keskmises NCS-s, võrreldes platseebot saanud patsientidega. 1. ja 2. ninapolüüpide uuringu tulemused on toodud tabelis 7.

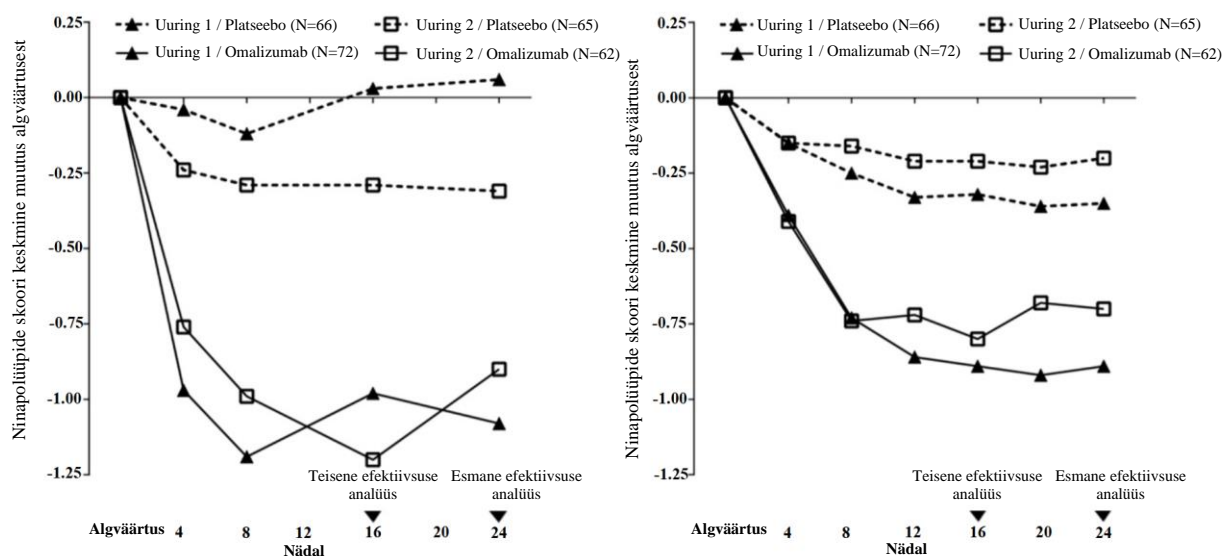
**Tabel 7** Kliiniliste skooride muutus algväärtusest 24. nädalal 1. ninapolüüpide uuringus, 2. ninapolüüpide uuringus ja koondandmetes

	1. ninapolüüpide uuring		2. ninapolüüpide uuring		Ninapolüüpide koondtulemused	
	Platseebo	Omalizumab	Platseebo	Omalizumab	Platseebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
<b>Ninapolüüpide skoor</b>						
Algväärtuse keskmine	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
LS keskmine muutus 24. nädalal	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Muutus (95% CI)	-1,14 (-1,59...-0,69)		-0,59 (-1,05...-0,12)		-0,86 (-1,18...-0,54)	
p-väärtus	<0,0001		0,0140		<0,0001	
<b>7 päeva keskmine päevane ninakinnisuse skoor</b>						
Algväärtuse keskmine	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
LS keskmine muutus 24. nädalal	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Muutus (95% CI)	-0,55 (-0,84...-0,25)		-0,50 (-0,80...-0,19)		-0,52 (-0,73...-0,31)	
p-väärtus	0,0004		0,0017		<0,0001	
<b>TNSS</b>						
Algväärtuse keskmine	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
LS keskmine muutus 24. nädalal	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Muutus (95% CI)	-1,91 (-2,85...-0,96)		-2,09 (-3,00...-1,18)		-1,98 (-2,63...-1,33)	
p-väärtus	0,0001		<0,0001		<0,0001	
<b>SNOT-22</b>						
Algväärtuse keskmine	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
LS keskmine muutus 24. nädalal	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Muutus (95% CI)	-16,12 (-21,86...-10,38)		-15,04 (-21,26...-8,82)		-15,36 (-19,57...-11,16)	
p-väärtus (MID = 8.9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
<b>UPSIT</b>						
Algväärtuse keskmine	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
LS keskmine muutus 24. nädalal	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Muutus (95% CI)	3,81 (1,38...6,24)		3,86 (1,57...6,15)		3,84 (2,17...5,51)	
p-väärtus	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=vähimruut; CI = usaldusintervall; TNSS = kogu ninasümptomite skoor; SNOT-22 = siinuste-nina tulemustesti 22 küsimustik; UPSIT = Pennsylvania Ülikooli lõhna tuvastamise test; MID = minimaalne oluline erinevus.



## Joonis 1 Ninakinnisuse skoori ja ninapolüüpide skoori keskmine muutus algväärtusest ravirühmade lõikes 1. ja 2. ninapolüüpide uuringus



Päästeravimite (süsteemsed kortikosteroidid  $\geq 3$  järjestikuse päeva või nina polüpektomia) eelnevalt määratud koondanalüüsis 24 ravinädala jooksul oli päästeravimit vajanud patsientide protsent madalam omalizumabi kui platseebo rühmas (vastavalt 2,3% ja 6,2%). Riskitiheduste suhe päästeravimi võtmise kohta oli omalizumabil võrreldes platseeboga 0,38 (95% CI: 0,10...1,49). Kummaski uuringus ei teatatud ninakõrvalkoobaste operatsioonidest.

Avatud rühmaga jätku-uuringus hinnati omalizumabi pikaajalist efektiivsust ja ohutust CRSwNP-ga patsientidel, kes osalesid ninapolüüpide 1. ja 2. uuringutes. Efektiivsuse andmed sellest uuringust viitavad, et 24. nädalal saavutatud kliiniline kasu püsis kuni 52. nädalani. Ohutusandmed ühtisid üldiselt omalizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

Omalizumabi farmakokineetikat on uuritud nii allergilise astmaga täiskasvanutel ja nooruki eas patsientidel kui ka CRSwNP-ga täiskasvanutel. Üldised omalizumabi farmakokineetilised omadused olid nendes patsiendipopulatsioonides sarnased.

#### Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist imendub omalizumab keskmise absoluutse biosaadavusega 62%. Pärast ühekordse subkutaanse annuse manustamist astmaga täiskasvanud ja noorukieas patsientidele imendus omalizumab aeglaselt, maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabus keskmiselt 7...8 päeva pärast. 0,5 mg/kg ületavate annuste puhul on omalizumabi farmakokineetika lineaarne. Pärast omalizumabi korduvate annuste manustamist olid kontsentratsioonikõvera alused pindalad püsikontsentratsiooni faasis päevadel 0...14 kuni 6 korda suuremad kui pärast esimese annuse manustamist.

Lüofiliseeritud ja lahuse vormis manustatud omalizumab andis sarnased omalizumabi kontsentratsiooni-aja näitajad seerumis.

#### Jaotumine

*In vitro* moodustab omalizumab piiratud suurusega komplekse IgE-ga. *In vitro* või *in vivo* ei ole täheldatud pretsipiteerivaid komplekse ja komplekse molekulaaruga üle ühe miljoni daltoni. Subkutaanse manustamise järgselt oli jaotusruumala  $78 \pm 32$  ml/kg.

## Eritumine

Omalizumabi eliminatsioon hõlmab IgG kliirensi protsesse, samuti kliirensit spetsiifilise seonduvuse ja komplekside moodustumise kaudu sihtmärk-ligandi IgE-ga. IgG eliminatsioon maksa kaudu hõlmab lagunemist retikuloendoteliaalsüsteemis ja endoteelirakkudes. Intaktne IgG eritub ka sapiga. Astmaga patsientidel oli omalizumabi seerumi eliminatsiooni poolväärtusaeg keskmiselt 26 päeva, keskmine kliirens oli  $2,4 \pm 1,1$  ml/kg/ööpäevas. Lisaks ilmnes kehakaalu kahekordistumisel ka kliirensi ligikaudne kahekordistumine.

## Patsientide erirühmad

### Vanus, rass/etniline kuuluvus, sugu, kehamassiindeks

Analüüsi omalizumabi populatsiooni farmakokineetikat, et hinnata demograafiliste tunnuste mõju. Nende piiratud andmete analüüsid näitasid, et vanuse (6...76 aastat allergilise astmaga patsientidel; 18...75 aastat CRSwNP-ga patsientidel), rassi/etnilise kuuluvuse, soo või kehamassiindeksi põhjal ei ole vaja annust muuta (vt lõik 4.2).

### Neeru- ja maksakahjustus

Puuduvad neeru- või maksakahjustusega patsientidelt saadud farmakokineetilised või farmakodünaamilised andmed (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Omalizumabi ohutust on uuritud makaakidel, kuna omalizumab seondub sarnase afiinsusega makaagi ja inimese IgE-ga. Pärast korduvat subkutaanset või intravenoosset manustamist avastati mõnel ahvil omalizumabi vastased antikehad. Samas ei täheldatud toksilisust, näiteks immuunkompleksi poolt vahendatud haigust või komplemendist sõltuvat tsütotoksilisust. Makaakidel ei ilmnenu anafülaktilisi reaktsioone nuumrakkude lagunemise tõttu.

Primaatidel oli omalizumabi kuni 250 mg/kg annuste (vastavalt annustamistabelile soovituslikust suurimast lubatavast mg/kg kliinilisest annusest vähemalt 14 korda rohkem) pikaajaline manustamine hästi talutav (nii täiskasvanutel kui noorloomadel), välja arvatud annusega seotud ja vanusest sõltuv trombotsüütide arvu langus, mille suhtes olid tundlikumad noorloomad. Kontsentratsioon seerumis, mis on vajalik trombotsüütide arvu 50% languseks algväärtusest, oli täiskasvanud makaakidel ligikaudu 4...20 korda suurem oodatavast maksimaalsest kliinilisest kontsentratsioonist seerumis.

Lisaks täheldati makaakidel akuutset hemorraagiat ja põletikku süstekohas. Omalizumabiga ei ole kartsinogeensusuuringuid teostatud.

Makaakidega läbiviidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei kutsunud subkutaansed annused kuni 75 mg/kg nädalas (4-nädalase perioodi vältel soovituslikust suurimast lubatavast mg/kg kliinilisest annusest vähemalt 8 korda rohkem) esile emaslooma mürgistust, embrüotoksilisust või teratogeensust, kui seda manustati kogu organogeneesi perioodi vältel, ega avaldanud ebasoodsat toimet loote või vastsündinu kasvule, kui seda manustati kogu gestatsiooni lõpuperioodi, poegimise ja imetamise vältel.

Omalizumab eritub makaakide rinnapiima. Omalizumabi sisaldus piimas moodustas 0,15% ravimi sisaldusest emaslooma seerumis.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Arginiinvesinikkloriid  
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat  
Histidiin  
Polüsorbaat 20  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

24 kuud.

Ravimpreparaati võib 25 °C juures hoida kokku kuni 7 päeva.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

0,5 ml lahust süstli silindris (I tüüpi klaas), mille külge on kinnitatud (roostevabast terasest) nõel, (I tüüpi) kolvi punnkork (elastomeer) ja nõelakate (elastomeer ja polüpropüleen).

Pakend sisaldab 1 süstlit.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Ühekordne süstel on mõeldud individuaalseks kasutamiseks. Selle peab külmikust välja võtma 30 minutit enne süstimist, et soojeneks toatemperatuurini.

#### Hävitamise juhised

Visake kasutatud süstel kohe teravate esemete konteinerisse.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1817/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Omlyclo 150 mg süstelahus süstlis

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel 1 ml lahusega sisaldab 150 mg omalizumabi\*.

\*Omalizumab on inimese monoklonaalne antikeha, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja rakuliinis (*Chinese hamster ovary*, CHO).

INN. *Omalizumabum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis (süstevedelik)

Selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kahvatupruunikaskollane süstelahus

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Allergiline astma

Omlyclo on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele ja lastele (6...< 12-aastased).

Ravi Omlycloga tuleb kaaluda üksnes patsientidel, kellel esineb tõestatult IgE (immunoglobuliin E) poolt vahendatud bronhiaalastma (vt lõik 4.2).

#### Täiskasvanud ja noorukid (12-aastased ja vanemad)

Omlyclo on näidustatud astma ägenemiste kontrolli tõhustamiseks kasutamisel täiendava ravina raske püsiva allergilise astmaga patsientidel, kellel on positiivne nahatest või *in vitro* reaktiivsus aastaringsele aeroallergeenile ning kellel on vähenenud kopsufunktsioon ( $FEV_1 < 80\%$ ), samuti esineb sageli päevaseid sümptomeid või öiseid ärkamisi ning kellel on esinenud mitmeid dokumenteeritud raske astma ägenemisi hoolimata igapäevasest suurtes annustes inhaleeritavate glükokortikosteroidide pluss pikatoimelise inhaleeritava beeta2-agonisti kasutamisest.

#### Lapsed (6...< 12-aastased)

Omlyclo on näidustatud täiendava ravina astma kontrolli tõhustamiseks raske püsiva allergilise astmaga patsientidel, kellel on positiivne nahatest või *in vitro* reaktiivsus aastaringsele aeroallergeenile ja kellel esineb sageli päevaseid sümptomeid või öiseid ärkamisi ning kellel on korduvalt esinenud dokumenteeritud raskeid astma ägenemisi hoolimata igapäevaselt suurtes annustes inhaleeritavate glükokortikosteroidide ja pikatoimelise inhaleeritava beeta2-agonisti kasutamisest.

### Krooniline rinosinusiit ninapolüüpidega (*chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP*)

Omyclo on näidustatud täiendava ravimina koos ninasiseste kortikosteroididega ninapolüüpidega raske kroonilise rinosinusiidi raviks täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad), kellel ravi ninasiseste kortikosteroididega ei anna piisavat ravivastust.

### Krooniline spontaanne urtikaaria (*chronic spontaneous urticaria, CSU*)

Omyclo on näidustatud lisaravina kroonilise spontaanse urtikaaria raviks täiskasvanutel ja lastel (12-aastased ja vanemad), kellel puudub piisav ravivastus H<sub>1</sub>-antihistamiinidele.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi peab alustama arst, kellel on raske püsiva astma või ninapolüüpidega raske rinosinusiidi (*chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP*) diagnoosimise ja ravi kogemus.

### Annustamine

#### Allergiline astma ja krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (*CRSwNP*)

Omalizumabi sobiv annus ja manustamise sagedus nende seisundite korral määratakse enne ravi alustamist mõõdetud IgE algväärtuse (RÜ/ml) ja kehakaalu (kg) põhjal. Enne ravimi algannuse esmakordset manustamist peab määrama patsientidel IgE taset mistahes müügiloleva seerumi üldise IgE sisalduse testi abil, et kindlaks teha õige annus. Nende tulemuste põhjal võidakse iga manustamiskorra puhul vajada omalizumabi annuses 75...600 mg 1...4 süstena.

Allergilise astmaga patsientidel ravieelse IgE tasemega alla 76 RÜ/ml on eeldatav kasu ravist vähene (vt lõik 5.1). Enne ravi alustamist peab ravi määrav arst olema veendunud, et täiskasvanud ja noorukitel IgE tasemega alla 76 RÜ/ml ja lastel (6...<12-aastased) IgE tasemega alla 200 RÜ/ml on püsiv *in vitro* reaktiivsus (RAST) aastaringsele allergeenile.

Tabelis 1 on toodud ümberarvutamise skeem ning tabelites 2 ja 3 annustamisskeemid.

Omalizumabi ei tohi manustada patsientidele, kelle IgE algväärtus või kehakaal kilogrammides jääb väljapoole annustamistabelis toodud piire.

Maksimaalne soovitatav annus on 600 mg omalizumabi iga kahe nädala järel.

**Tabel 1** Annuste ümberarvutamine süstalde arvuks, süstete arvuks ja kogu süstemahtuks iga manustamise puhul

Annus (mg)	Süstalde arv		Süstete arv	Kogu süstemaht (ml)
	75mg	150mg		
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

**Tabel 2 MANUSTAMINE 4 NÄDALA JÄREL. Omalizumabi annused (milligrammides), mis manustatakse nahaaluse süstena 4 nädala järel**

IgE Algväärtus (RÜ/ml)	Kehakaal (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		300	450	450	600	600				
>500...600	300	300	450	600	600					
>600...700	300		450	600						
>700-800										
>800...900										
>900... 1000										
>1000... 1100										

MANUSTAMINE 2 NÄDALA JÄREL  
VT TABEL 3

\* CRSwNP kesksesesse uuringutesse ei kaasatud patsiente kehakaaluga alla 30 kg.

**Tabel 3 MANUSTAMINE 2 NÄDALA JÄREL. Omalizumabi annused (milligrammides), mis manustatakse nahaaluse süstena 2 nädala järel**

IgE algväärtus (RÜ/ml)	Kehakaal (kg)									
	≥20... 25*	>25... 30*	>30... 40	>40... 50	>50... 60	>60... 70	>70... 80	>80- 90	>90... 125	>125... 150
≥30...100	MANUSTAMINE 4 NÄDALA JÄREL VT TABEL 2									
>100...200										
>200...300										
>300...400										
>400...500										
>500...600										
>600...700										
>700...800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800...900	225	225	300	375	450	525	600			
>900...1000	225	300	375	450	525	600				
>1000...1100	225	300	375	450	600					
>1100...1200	300	300	450	525	600	Annustamissoovitusteks on andmed puudulikud				
>1200...1300	300	375	450	525						
>1300...1500	300	375	525	600						

\* CRSwNP kesksetesse uuringutesse ei kaasatud patsiente kehakaaluga alla 30 kg.

#### Ravi kestus, jälgimine ja annuse kohandamine

##### Allergiline astma

Omyclo näidustatud pikaajaliseks raviks. Kliinilistes uuringutes on tõestatud, et raviefektiivsus saabub vähemalt 12...16 nädalat pärast ravi alustamist. 16 nädala möödudes ravi alustamisest Omycloga on vajalik arstipoolne raviefektiivsuse hindamine patsientidel enne järgnevate raviannuste manustamist. Otsus ravi jätkamise kohta omalizumabiga 16-nädalase perioodi järel või järgnevatel kordadel peab põhinema asjaolul, kas astma üldises kontrollis on täheldatav märkimisväärne paranemine (vt lõik 5.1, „Arsti üldhinnang ravi efektiivsusele“).

##### Krooniline ninapolüüptidega rinosinusiit (CRSwNP)

CRSwNP kliinilistes uuringutes täheldati muutusi ninapolüüptide skooris (*nasal polyps score*, NPS) ja ninakinnisuse skooris (*nasal congestion score*, NCS) 4. nädalal. Ravi jätkamise vajadust tuleb perioodiliselt üle hinnata vastavalt patsiendi haiguse raskusastmele ja sümptomite kontrolli tasemele.

##### Allergiline astma ja krooniline ninapolüüptidega rinosinusiit (CRSwNP)

Ravi lõpetamine viib üldiselt vaba IgE taseme tõusu ning sellega seotud sümptomite taastekkeni. Üld-IgE väärtus on tõusnud ravi ajal ning jääb kõrgeks kuni üks aasta pärast ravi lõpetamist. Sellest tulenevalt ei ole võimalik kasutada ravi ajal annuste määramiseks IgE taseme korduvat määramist. Annuste määramine vähem kui üheaastase ravi katkestamise järgselt peaks põhinema esialgsel seerumi IgE tasemetel, mis mõõdeti enne ravi alustamist. Annuse määramiseks on võimalik kasutada korduvat seerumi üld-IgE taseme määramist juhul, kui ravist on möödunud üks aasta või enam.



Annuste kohandamine on vajalik suuremate kehakaalu muutuste korral (vt tabelid 2 ja 3).

#### *Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)*

Soovitav annus on 300 mg subkutaanse süstena iga nelja nädala järel.

Ravi väljakirjutajal on soovitatav perioodiliselt hinnata edasise ravi vajalikkust.

Lõigus 5.1 on kirjeldatud kliinilistes uuringutes sellel näidustusel tehtud pika-ajalise ravi kogemust.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad (65-aastased ja vanemad)*

Omalizumabi kasutamise kohta üle 65-aastastel patsientidel on andmeid vähe, kuid ei ole tõestatud, et eakad patsiendid vajavad erinevaid annuseid nooremate täiskasvanud patsientidega võrreldes.

##### *Neeru- või maksakahjustus*

Toimet omalizumabi farmakokineetikale neeru- ja maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Kuna omalizumabi kliirens kliiniliste annuste puhul on kõrgem retikuloendoteliaalsüsteemis (RES), on vähetõenäoline selle muutumine neeru- või maksakahjustuse korral. Kuna puuduvad kindlad soovitusel annustamise osas, tuleb omalizumabi manustada ettevaatlikkusega (vt lõik 4.4).

##### *Lapsed*

Omalizumabi ohutus ja efektiivsus allergilise astmaga patsientidel vanuses alla 6 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Omalizumabi ohutus ja efektiivsus CRSwNP-ga patsientidel vanuses alla 18 aastat ei ole tõestatud.

Omalizumabi ohutus ja efektiivsus CSU korral patsientidel vanuses alla 12 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Ainult subkutaaneks manustamiseks. Omalizumabi ei tohi manustada intravenoossel või intramuskulaarsel teel.

Kui vajaliku annuse manustamiseks on vaja teha rohkem kui üks süste, peab süsted jaotama kahe või enama süstekoha vahel (tabel 1).

Patsiendid, kellel teadaolevalt ei ole anamneesis anafülaksiat, võivad Omlyclot alates neljandast annusest ise manustada või neid võib süstida hooldaja, juhul kui arst seda sobivaks peab (vt lõik 4.4). Patsient või hooldaja peavad olema omandanud korrektse süstimistehnika ja ära tundma tõsiste allergiliste reaktsioonide varajased nähud ja sümptomid.

Patsiente või hooldajaid peab juhendama, kuidas süstida Omlyclo täisannus vastavalt pakendi infolehe kasutusjuhiste.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

## Üldine

Omalizumab ei ole ette nähtud astma akuutse ägenemise, ägeda bronhospasmi või *status asthmaticus*'e raviks.

Omalizumabi ei ole uuritud hüperimmunoglobuliin E sündroomi või allergilise bronhopulmonaalse aspergilloosiga patsientidel või anafülaktiliste, sealhulgas toiduallergiast, atoopilisest dermatiidist või allergilisest riniidist tingitud reaktsioonide vältimiseks. Omalizumab ei ole näidustatud nende haigusseisundite raviks.

Ravi omalizumabiga ei ole uuritud autoimmuunhaiguste, immuunkompleksi poolt vahendatud haigusseisundite või olemasoleva neeru- või maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2). Omalizumabi peab nendele patsientidele manustama ettevaatusega.

Süsteemsete või inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamise järsk katkestamine pärast ravi alustamist omalizumabiga allergilise astma või CRSwNP ravis ei ole soovitatav. Kortikosteroidide annuse vähendamine peab toimuma arsti otsese järelevalve all ning see peab toimuma astmeliselt.

## Immuunsüsteemi häired

### I tüüpi allergilised reaktsioonid

Omalizumabi kasutamisel võivad tekkida I tüüpi lokaalsed või süsteemsed allergilised reaktsioonid, sealhulgas anafülaksia ja anafülaktiline šokk, isegi pärast pikka aega kestnud ravi. Siiski ilmnes enamik nendest reaktsioonidest 2 tunni jooksul pärast esimest või korduvat omalizumabi süsti, kuid mõned algasid ka hiljem kui 2 tundi ning isegi hiljem kui 24 tundi pärast süsti. Enamus anafülaktilistest reaktsioonidest ilmnes omalizumabi esimese kolme annuse manustamise jooksul. Seetõttu tuleb esimesed kolm annust manustada kas tervishoiutöötajal või tema juhendamisel. Omalizumabi manustamisel on suurem risk anafülaksia tekkeks patsientidel, kellel varasemalt on esinenud anafülaktilisi reaktsioone omalizumabi kasutamisest sõltumatult. Seetõttu peab teadaoleva anafülaksia anamneesiga patsiendile manustama omalizumabi tervishoiutöötaja, kellel peab alati pärast Omlyclo manustamist koheseks kasutamiseks olema käepärast ravimpreparaadid anafülaktiliste reaktsioonide raviks. Anafülaktilise või muu raske allergilise reaktsiooni ilmnemisel tuleb omalizumabi manustamine kohe katkestada ja sobiva raviga alustada. Patsiente tuleb teavitada, et sellised reaktsioonid on võimalikud ning allergiliste reaktsioonide ilmnemisel on vajalik kohene arstiabi.

Kliinilistes uuringutes on vähesel arvul patsientidel leitud omalizumabi vastaseid antikehi (vt lõik 4.8). Omalizumabi vastaste antikehade kliiniline olulisus ei ole hästi teada.

### Seerumtõbi

Seerumtõbi ja seerumtõve-laadsed reaktsioonid, mis on hilist tüüpi (tüüp III) allergilised reaktsioonid, on esinenud humaniseeritud monoklonaalsete antikehadega, kaasa arvatud omalizumabiga ravitud patsientidel. Soovituslik patofüsioloogiline mehhanism seisneb immuunkomplekside moodustumises ja ladestumises vastuseks omalizumabi-vastaste antikehade tekkele. Reaktsiooni tüüpiline algus on enamasti 1...5 päeva peale esimest manustamiskorda või peale järgnevat süstimist, samuti peale pikaajalist ravi. Seerumtõvele viitavateks sümptomiteks on artriit/artralgia, lööve (urtikaaria või teised vormid), palavik ja lümfadenopaatia. Raviks või ennetavaks vahendiks võib kasutada antihistamiine ja kortikosteroide, ja patsiente tuleb teavitada võimalike sümptomite tekkimise korral, sellest teatamise vajalikkusest.

### Churgi-Straussi sündroom ja hüper eosinofiilne sündroom

Raske astmaga patsientidel võib harva esineda süsteemne hüper eosinofiilne sündroom või allergiline eosinofiilne granulomatoosne vaskuliit (Churgi-Straussi sündroom), neid mõlemaid ravitakse tavaliselt süsteemsete kortikosteroididega.

Harvadel juhtudel võivad astmavastast ravi, kaasa arvatud omalizumabi saavatel patsientidel esineda või välja kujuneda süsteemne eosinofiilia ja vaskuliit. Need juhtumid on tavaliselt seotud suukaudse kortikosteroidravi vähendamisega.

Nende patsientide puhul peavad arstid olema valvsad märkimisväärse eosinofiilia, vaskuliitilise lööbe, kopsusümptomite halvenemise, ninakõrvalurgete häirete, südame komplikatsioonide ja/või neuropaatia ilmnemise suhtes.

Omalizumabiga ravi katkestamist tuleb kaaluda kõigi eelnevalt nimetatud raskete immuunsüsteemi häirete korral.

#### Parasitaarsed (helmintidest põhjustatud) infektsioonid

IgE võib osaleda immuunreaktsioonis mõnede parasitaarsete infektsioonide suhtes. Krooniliselt kõrge parasitaarse infektsiooni riskiga patsientidel näitas platseebokontrolliga uuring allergiaga patsientidel infektsiooni esinemissageduse vähest suurenemist omalizumabi kasutamisel, kuigi infektsiooni kulg, raskus ja ravile reageerimine ei muutunud. Üldises kliinilises programmis, mis ei olnud mõeldud selliste infektsioonide avastamiseks, oli parasitaarsete infektsioonide esinemissagedus alla 1 juhu 1000 patsiendi kohta. Siiski peaks kõrge parasitaarse infektsiooni riskiga patsientide puhul olema ettevaatlik, eriti endeemilistesse piirkondadesse reisimisel. Kui patsiendid ei reageeri soovitatud antiparasitaarsele ravile, tuleb kaaluda omalizumabiga tehtava ravi lõpetamist.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

IgE võib olla seotud immuunvastuse tekkega teatud ussnugiliste infektsioonidele, seetõttu võib omalizumab kaudselt vähendada helmintooside või teiste parasitaarsete infektsioonide raviks kasutatavate ravimpreparaatide efektiivsust (vt lõik 4.4).

Omalizumabi eliminatsioonis ei osale tsütokroom P450 ensüümid, väljavoolupumbad ja valkudega sidumise mehhanismid; siiski esineb väike võimalus koostoimete tekkeks. Omalizumabi koostoimete kohta ravimpreparaatide või vaktsiinidega ei ole uuringuid läbi viidud. Ei ole farmakoloogilist põhjust arvata, et astma, CRSwNP või CSU raviks sageli kasutatavatel ravimpreparaatidel on koostoimeid omalizumabiga.

#### Allergiline astma

Kliinilistes uuringutes kasutati omalizumabi sageli koos inhaleeritavate ja suukaudsete glükokortikosteroidide, inhaleeritavate lühi- ja pikatoimeliste beeta-agonistide, leukotrieni retseptorite antagonistide, teofüllinide ja suukaudsete antihistamiinsete ravimitega. Ei ole tõendeid omalizumabi ohutuse muutumisest nende sageli kasutatavate astmavastaste ravimite samaaegsel manustamisel. Omalizumabi kasutamise kohta kombinatsioonis spetsiifilise immuunraviga (hüposensibiliseeriv ravi) on vähe andmeid. Kliinilises uuringus, kus omalizumabi manustati koos immuunteraapiaga, ei leitud ohutuse ning efektiivsuse osas erinevusi võrreldes omalizumabi kombinatsioonis spetsiifilise immuunteraapiaga ja omalizumabi üksinda.

#### Ninapolüüpidega krooniline rinosiniit (CRSwNP)

Kliinilistes uuringutes kasutati omalizumabi koos mometasooni ninaspreiga vastavalt protokollile. Teised sageli kooskasutatavad ravimid on ninasisesed kortikosteroidid, bronhodilataatorid, antihistamiinid, leukotrieni retseptori antagonistid, adrenergilised/sümpatomimeetilised ained ja paiksed ninaanesteetikumid. Puuduvad viited, et nende teiste sageli kasutatavate ravimite kooskasutamise muudab omalizumabi ohutust.

#### Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

CSU kliinilistes uuringutes kasutati omalizumabi koos antihistamiinide (anti-H<sub>1</sub>, anti-H<sub>2</sub>) ja leukotrieni retseptorite antagonistidega (LTRAd). Puuduvad tõendid, et omalizumabi ohutus muutub

nende ravimpreparaatidega kooskasutamisel võrreldes omalizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga allergilise astma korral. Lisaks näitas populatsiooni farmakokineetiline analüüs, et H<sub>2</sub>-antihistamiinidel ja LTRAdel puudub oluline toime omalizumabi farmakokineetikale (vt lõik 5.2).

#### Lapsed

CSU kliinilistes uuringutes said mõned 12...17-aastased patsiendid omalizumabi koos antihistamiinide (anti-H<sub>1</sub>, anti-H<sub>2</sub>) ja LTRAdega. Alla 12-aastastel lastel ei ole uuringuid tehtud.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Rasedusregistril ja turuletulekujärgsetel spontaansetel teatistel põhinevad mõõdukal hulgal andmed rasedatel (ligikaudu 300...1000 raseduse tulemust) ei viita väärarengutele ega loote/vastsündinu toksilisusele. Prospektiivse rasedusregistri uuringu (EXPECT) tulemused omalizumabi saanud 250 astmaga rasedal näitasid, et raskete kaasasündinud anomaaliate esinemine oli uuringu EXPECT patsientidel ja võrdlusrühma (mõõdukas ja raske astma) patsientidel sarnane (8,1% vs. 8,9%). Andmete tõlgendamist võivad mõjutada uuringu metodoloogilised piirangud, sealhulgas väike valim ja mitterandomiseeritud ülesehitus.

Omalizumab läbib platsentaarbarjääri. Siiski, loomkatsed ei näita ei otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Primaatidel on omalizumabi seostatud vanusest sõltuva trombotsüütide arvu langusega, suhteline tundlikkus oli suurem noorloomadel (vt lõik 5.3).

Kliinilise vajadusel võib kaaluda omalizumabi kasutamist raseduse ajal.

#### Imetamine

Rinnapiimas esineb immunoglobuliin G-d ja seetõttu võib eeldada, et omalizumab jõuab rinnapiima. Olemasolevad andmed primaatidel on näidanud, et omalizumab eritub piima (vt lõik 5.3).

Uuringus EXPECT, kus 154 imikut puutus kokku omalizumabiga raseduse ajal ja imetamise kaudu, ei ilmnenud imetataval lapsel kõrvaltoimeid. Andmete tõlgendamist võivad mõjutada uuringu metodoloogilised piirangud, sealhulgas väike valim ja mitterandomiseeritud ülesehitus.

Suukaudselt manustatuna lõhustatakse immunoglobuliin G valgud soolestiku protolüüsiga ja neil on madal biosaadavus. Ei ole oodata mõju imetavatele vastsündinutele/imikutele. Seetõttu võib kliinilise vajaduse korral kaaluda omalizumabi kasutamist imetamise ajal.

#### Fertiilsus

Puuduvad andmed omalizumabi toime kohta inimeste fertiilsusele. Pärast omalizumabi kuni 75 mg/kg korduvat annustamist ei täheldatud isas- ega emasloomadel spetsiifilise disainiga primaatide mittekliinilistes fertiilsuse ega sigivuse uuringutes fertiilsuse kahjustust. Lisaks ei täheldatud genotoksilist toimet eraldi teostatud mittekliinilises genotoksilisuse uuringus.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Omalizumab ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Allergiline astma ja krooniline ninapoliüüridega rinosinusiit (CRSwNP)

#### Ohutusandmete kokkuvõte

Täiskasvanutel ja noorukitel vanuses 12 aastat ja enam olid allergilise astma kliinilistes uuringutes kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks peavalu ning süstekoha reaktsioonid, sealhulgas süstekoha valu, turse, punetus, sügelus. 6...< 12-aastastel lastel kliinilistes uuringutes kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks olid peavalu, püreeksia ja valu ülakõhu piirkonnas. Enamik kõrvaltoimeid oli kerge või keskmise raskusega. 18-aastastel ja vanematel CRSwNP-ga patsientidel kliinilistes uuringutes kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks olid peavalu, pearinglus, artralgia, valu ülakõhu piirkonnas ja süstekoha reaktsioonid.

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 4 on MedDRA-süsteemi organklasside ja esinemissageduse konventsiooni järgi loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati kõigi allergilise astma ja CRSwNP kliinilistes uuringutes omalizumabiga ravitud patsientidel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on toodud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ) ja väga harv ( $< 1/10\ 000$ ). Turuletulekujärgsetel teadetest on esinemissageduseks märgitud teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 4 Kõrvaltoimed allergilise astma ja CRSwNP ravis**

<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
Aeg-ajalt	Farüingiit
Harv	Parasitaarne infektsioon
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Teadmata	Idiopaatiline trombotsütopeenia, sealhulgas ägedad juhud
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Harv	Anafülaktiline reaktsioon, muud rasked allergilised seisundid, omalizumabivastaste antikehade teke
Teadmata	Seerumtõbi, millega võib kaasneda palavik ja lümfadenopaatia
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage	Peavalu*
Aeg-ajalt	Sünkoop, paresteesia, somnolentsus, pearinglus#
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Aeg-ajalt	Posturaalne hüpotensioon, õhetus
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Aeg-ajalt	Allergiline bronhospasm, köha
Harv	Larüngoödeem
Teadmata	Allergiline granulomatoosne vaskuliit (st Churgi-Straussi sündroom)
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	Valu ülakõhu piirkonnas**#
Aeg-ajalt	Düspepsia nähud ja sümptomid, kõhulahtisus, iiveldus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Valgustundlikkus, urtikaaria, lööve, sügelus
Harv	Angioödeem
Teadmata	Alopeetsia
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage	Artralgia†
Harv	Süsteemne erütematoosne luupus
Teadmata	Müalgia, liigeste turse
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Väga sage	Pürektsia**
Sage	Süstekoha reaktsioonid, nagu turse, punetus, valu, sügelus
Aeg-ajalt	Gripitaoline haigus, käsivarte turse, kehakaalu suurenemine, väsimus

\*: Väga sage 6 kuni < 12-aastastel lastel

\*\* : 6 kuni < 12-aastastel lastel

# : Sage ninapolüüpide uuringutes

† : Teadmata allergilise astma uuringutes

#### Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

##### Ohutusandmete kokkuvõte

Omalizumabi ohutust ja taluvust uuriti annustega 75 mg, 150 mg ja 300 mg manustatuna iga nelja nädala järel 975 CSU patsiendile, kellest 242 said platseebot. Kokku raviti 733 patsienti kuni 12 nädalat omalizumabiga ning 490 patsienti kuni 24 nädalat. Nendest patsientidest 412 said ravi kuni 12 nädalat ning 333 patsienti kuni 24 nädalat annuses 300 mg.

##### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

CSU näidustuse korral esinenud kõrvaltoimed erineva annuse ja ravirühmade järgi (olulised erinevused riskifaktorid, kaasuvad haigused, kaasuvad ravimid ning vanused [nt astmauuringusse olid kaasatud lapsed vanuses 6...12 aastat]) on näidatud eraldi tabelis (tabel 5).

Tabelis 5 on loetletud kõrvaltoimed (kõrvaltoimed, mis esinevad  $\geq 1\%$  patsientidel mis tahes rühmas ning  $\geq 2\%$  sagedamini mis tahes omalizumabi rühmas võrreldes platseeboga (pärast meditsiinilist hinnangut)), millest teatati 300 mg annuse korral kolme III faasi uuringu koondandmetes. Esitatud kõrvaltoimed on jagatud kahte rühma: 12-nädalase ja 24-nädalase raviperioodi jooksul ilmnunud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed on esitatud MedDRA-süsteemi organklasside järgi. Igas organklassis on kõrvaltoimed järjestatud vastavalt esinemissagedusele, kõige sagedasemad kõrvaltoimed toodud eespool. Esinemissageduste kategooriad on iga kõrvaltoime puhul esitatud vastavalt järgmisele konventsioonile: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 5 Kõrvaltoimed CSU ohutuse koondandmetest (päev 1 kuni nädal 24) 300 mg omalizumabi korral**

Nädal 12	Omalizumabi uuringud 1, 2 ja 3 Koondandmed		Esinemissagedus
	Platseebo N=242	300 mg N=412	
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>			
Sinusiit	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Sage
<b>Närvisüsteemi häired</b>			
Peavalu	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Sage
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>			
Artralgia	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Sage
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>			
Süstekoha reaktsioonid*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Sage
Nädal 24	Omalizumabi uuringud 1 ja 3 Koondandmed		Esinemissagedus
	Platseebo N=163	300 mg N=333	
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>			
Ülemiste hingamisteede infektsioon	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Sage

\* Olgugi et platseeboga puudus 2%-line erinevus, kaasati süstekoha reaktsioonid kõrvaltoimetesse, sest kõiki juhte käsitleti kui põhjuslikku seost uuringuravimiga.

48-nädalases uuringus said 81 CSU patsienti 300 mg omalizumabi iga nelja nädala tagant (vt lõik 5.1). Pikaajalisel kasutamisel ilmnunud ohutusprofiil oli sarnane 24-nädalases CSU uuringus sedastatud ohutusprofiiliga.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### Immuunsüsteemi häired

Lisainformatsioon vt lõik 4.4.

##### Anafülaksia

Kliinilistes uuringutes esines anafülaktilise reaktsioone harva. Siiski on turuletulekujärgselt kogutud andmetest leitud kumulatiivse päringuga 898 anafülaksia juhtu. Võttes arvesse, et summaarne ravi kestus on hinnanguliselt 566 923 patsiendiaastat, on raporteeritud juhtude põhjal esinemissagedus ligikaudu 0,20%.

##### Arteriaalsed trombemboolsed tüsistused (ATE)

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ja käimasoleva vaatlusuuringu vaheanalüüsi käigus täheldati arteriaalsete trombemboolsete tüsistuste osas arvulise tasakaalu puudumist. Definitsiooni järgi arvati liit-tulemusnäitaja ATE hulka insult, transitoorne isheemiline atakk, müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia ja kardiovaskulaarne surm (mille hulka arvati ka surm teadmata põhjusel). Vaatlusuuringu lõplikus analüüsis oli ATE esinemismäär 1000 patsiendiaasta kohta omalizumabiga ravitud patsientide

hulgas 7,52 (115/15 286 patsiendi kohta aastas) ja kontrollrühma patsientide hulgas 5,12 (51/9963 patsiendi kohta aastas). Peamiste südameveresoonkonna riskitegurite mitmemõõtmelise analüüsi põhjal oli riskisuhe 1,32 (95% usaldusvahemik 0,91...1,91). Kõigi 8 nädalat või kauem kestnud randomiseeritud, topeltpimedate, platseebokontrolliga kliiniliste uuringute eraldiseisval metaanalüüsil oli ATE määr 1000 patsiendiaasta kohta omalizumabiga ravitud patsientide rühmas 2,69 (5/1856 patsiendi kohta aastas) ja platseeborühmas 2,38 (4/1680 patsiendi kohta aastas) (kordaja suhe 1,13, 95% usaldusvahemik 0,24...5,71).

#### Trombotsüüdid

Kliinilistes uuringutes oli vähestel patsientidel trombotsüütide arv allpool laboratoorse normi alumist piiri. Turuletulekujärgselt on üksikjuhtudel teatatud idiopaatilise trombotsütopeenias juhtudest, sealhulgas ägedatest juhtudest.

#### Parasitaarsed infektsioonid

Krooniliselt kõrge parasitaarse infektsiooni riskiga allergiaga patsientidel näitas platseebokontrolliga uuring infektsiooni esinemissageduse vähest arvulist suurenemist omalizumabi kasutamisel, mis ei olnud statistiliselt oluline. Infektsiooni kulgu, raskust ja ravile reageerimist ei muutunud (vt lõik 4.4).

#### Süsteemne erütematoosne luupus

Mõõduka kuni raske astmaga ja kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientidel on teatatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt süsteemse erütematoosse luupuse juhtudest. Süsteemse erütematoosse luupuse patogenees ei ole selge.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Omlyclo maksimaalne talutav annus ei ole kindlaks tehtud. Annust limiteerivat mürgistust ei ole tekkinud ühekordsete kuni 4000 mg intravenoosete annuste manustamisel. Suurim kumulatiivne annus oli 44 000 mg, mis manustati 20 nädala jooksul ning sellega ei kaasnenud ebasoodsaid ägedaid toimeid.

Ravimi üleannustamise kahtluse korral on vajalik patsiendi jälgimine mittetavapäraste ilmingute ja sümptomite osas. Vajalik on asjakohase meditsiinilise abi otsimine ning rakendamine.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, teised süsteemse toimega hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, ATC-kood: R03DX05.

Omlyclo on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

#### Allergiline astma ja krooniline ninapoliüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

#### Toimemehhanism

Omalizumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil saadud humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub selektiivselt inimese immunoglobuliin E-ga (IgE) ja hoiab ära IgE seondumise FcεRI retseptoriga (suure afiinsusega IgE retseptor) basofiilidel ja nuumrakkudel, vähendades seeläbi



vaba IgE hulka, mis võib vallandada allergia kaskaadi. Antikeha on IgG1 kapa, mis koosneb inimese antikeha struktuuridest ja närilise komplementaarsetest regioonidest ning mis seondub IgE-ga.

Atoopiliste isikute ravi omalizumabiga viis FcεRI retseptorite ekspressiooni märkimisväärse vähenemiseni basofiilidel. Omalizumab inhibeerib IgE-vahendatud põletikku, mida tõendab veres ja kudedes olevate eosinofiilide ja põletikumediaatorite sisalduse vähenemine, sealhulgas IL-4, IL-5 ja IL-13 sisalduse langus läbi kaasasündinud, omandatud ja mitte-immuunrakkude.

#### Farmakodünaamilised toimed

##### Allergiline astma

Pärast stimulatsiooni allergeeniga *in vitro* vähenes histamiini vabanemine omalizumabiga ravi saanud isikutelt isoleeritud basofiilidest ligikaudu 90% võrreldes ravieelsete väärtustega.

Kliinilistes uuringutes allergilise astmaga patsientidel vähenes seerumi vaba IgE sisaldus annusest sõltuvalt ühe tunni jooksul pärast esimest annust, mis jäi püsima annuste manustamise vahepeal. Üks aasta pärast omalizumabiga ravi lõppu olid taastunud IgE sisalduse ravieelsed väärtused, pärast ravimpreparaadi eliminatsiooni organismist tagasilöögiefekti ei täheldatud.

##### Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

CRSwNP-ga patsientide kliinilistes uuringutes põhjustas ravi omalizumabiga seerumi vaba IgE vähenemist (ligikaudu 95%) ja seerumi kogu IgE tasemete suurenemist, sarnasel määral nagu täheldati allergilise astmaga patsientidel. Kogu seerumi IgE taseme tõus suurenes omalizumabi-IgE komplekside moodustumise tõttu, millel on võrreldes vaba IgE-ga aeglasem eritumiskiirus.

##### Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

##### Toimemehhanism

Omalizumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil saadud humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub selektiivselt inimese immunoglobuliin E-ga (IgE). Antikeha on IgG1 kapa, mis koosneb inimese antikeha struktuuridest ja närilise komplementaarsetest regioonidest ning mis seondub IgE-ga. Sellest tulenevalt toimub IgE retseptorite (FcεRI) ekspressiooni vähenemine rakkudel. Ei ole täielikult selge, kuidas selle tagajärjel paranevad CSU sümptomid.

##### Farmakodünaamilised toimed

CSU patsientidega kliinilistes uuringutes täheldati maksimaalne vaba IgE langus 3 päeva pärast esimese subkutaanse annuse manustamist. Pärast korduvat manustamist üks kord 4 nädala jooksul jäid annuse-eelsed seerumi vaba IgE tasemed stabiilseteks raviperioodil 12 ja 24 nädala vahel. Pärast omalizumabiga ravi katkestamist suurenesid vaba IgE tasemed ravi-eelsele tasemele 16-nädalase ravivaba jälgimisperioodi jooksul.

##### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### Allergiline astma

##### ≥ 12-aastased täiskasvanud ja noorukid

Omalizumabi efektiivsust ja ohutust demonstreeriti 28-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (uuring 1), kus osales 419 raske allergilise astmaga patsienti vanuses 12...79 aastat, kellel oli vähenenud kopsufunktsioon (FEV<sub>1</sub> 40...80% normist) ja kontroll astmanähtude üle oli puudulik hoolimata suure annuses inhaleeritavate glükokortikosteroidide ja pikatoimelise β<sub>2</sub>-agonisti kasutamisest. Sobilikel patsientidel oli esinenud süsteemset glükokortikosteroidravi vajavaid korduvaid astma ägenemisi või nad olid hospitaliseeritud või pöördunud vastuvõtuosakonda raske astma ägenemise tõttu viimase aasta jooksul hoolimata pidevast ravist suure annuses inhaleeritavate glükokortikosteroidide ja pikatoimelise β<sub>2</sub>-agonistiga. Subkutaanset omalizumabi või platseebot manustati täiendava ravina lisaks > 1000 mikrogrammile beklometasoonidipropionaadile (või samaväärsele ravimile) pluss pikatoimelisele β<sub>2</sub>-agonistile. Säilitusravi suukaudse glükokortikosteroidi, teofüllüüni ja leukotrieeni modifikaatoriga oli lubatud (vastavalt 22%, 27% ja 35% patsientidest).

Esmane tulemusnäitaja oli astma ägenemiste sagedus, mis vajasis ravi süsteemsete glükokortikosteroididega. Omalizumabi toimel vähenes astma ägenemiste sagedus 19% ( $p = 0,153$ ). Muud tähelepanekud, mis olid statistiliselt olulised ( $p < 0,05$ ) omalizumabi kasuks, olid raskete ägenemiste (kus patsiendi kopsufunktsioon langes alla 60% isiklikust parimast väärtusest ja vajab ravi süsteemsete glükokortikosteroididega) ning astmaga seotud erakorraliste visiitide (hospitaliseerimised, pöördumised vastuvõtuosakonda ja plaanivälised arstivisiidid) vähenemine ning arsti üldhinnang ravi efektiivsusele, astmaga seotud elukvaliteedi (AQL), astmanähtude ja kopsufunktsiooni paranemine.

Alagrupi analüüsil selgus, et ravieelse üldise IgE sisaldusega  $\geq 76$  RÜ/ml patsientidel on suurem tõenäosus saada ravist omalizumabiga kliiniliselt märkimisväärset kasu. Uuringus 1 vähenes neil patsientidel omalizumabi toimel astma ägenemiste sagedus 40% ( $p = 0,002$ ). Lisaks saavutas omalizumabi raske astma programmis kliiniliselt märkimisväärse ravivastuse rohkem patsiente nende seas, kellel oli üldine IgE sisaldus  $\geq 76$  RÜ/ml. Tabelis 6 on toodud uuringu 1 tulemused kogu populatsiooni kohta.

**Tabel 6 Uuringu 1 tulemused**

	Kogu uuringu 1 populatsioon	
	Omalizumab N=209	Platseebo N=210
<b>Astma ägenemised</b>		
Sagedus 28-nädalase perioodi kohta	0,74	0,92
% vähenemine, sageduse suhte p-väärtus	19,4%, $p = 0,153$	
<b>Rasked astma ägenemised</b>		
Sagedus 28-nädalase perioodi kohta	0,24	0,48
% vähenemine, sageduse suhte p-väärtus	50,1%, $p = 0,002$	
<b>Erakorralised visiidid</b>		
Sagedus 28-nädalase perioodi kohta	0,24	0,43
% vähenemine, sageduse suhte p-väärtus	43,9%, $p = 0,038$	
<b>Arsti üldine hinnang</b>		
Ravile reageerinute %*	60,5%	42,8%
p-väärtus**	$< 0,001$	
<b>AQL paranemine</b>		
Patsientide %, kelle paranemine oli $\geq 0,5$	60,8%	47,8%
p-väärtus	0,008	
* märgatav paranemine või täielik kontroll		
** üldhinnangu jaotuse p-väärtus		

Uuringus 2 hinnati omalizumabi efektiivsust ja ohutust 312 raske allergilise astmaga patsiendil, mis ühtib uuringu 1 populatsiooniga. Selles avatud uuringus viis ravi omalizumabiga kliiniliselt oluliste astma ägenemiste sageduse 61% vähenemiseni võrreldes ainult hetkel kasutatava astmaraviga.

Omalizumabi efektiivsust ja ohutust raske püsiva astmaga patsientidel on hinnatud neljas täiendavas suures platseebokontrolliga toetavas uuringus kestusega 28 kuni 52 nädalat, kus osales 1722 täiskasvanut ja noorukit (uuringud 3, 4, 5, 6). Enamikel patsientidel puudus piisav kontroll astma üle, kuid nad said vähem kaasuvaid astmaravimeid kui uuringutes 1 või 2 osalenud patsiendid. Uuringutes 3...5 oli esmaseks tulemusnäitajaks astma ägenemine, samal ajal kui uuringus 6 hinnati esmajoonelise inhaleeritava glükokortikosteroidi vajaduse vähenemist.

Uuringutes 3, 4 ja 5 osalenud omalizumabiga ravitud patsientidel vähenes astma ägenemiste sagedus võrreldes platseeboga vastavalt 37,5% ( $p = 0,027$ ), 40,3% ( $p = 0,001$ ) ja 57,6% ( $p < 0,001$ ).

Uuringus 6 sai oluliselt rohkem omalizumabi kasutatavaid raske allergilise astmaga patsiente vähendada flutikasooni annust  $\leq 500$  mikrogrammini ööpäevas, ilma et oleks halvenenud astmakontroll (60,3%), kui platseebogrupis (45,8%,  $p < 0,05$ ).

Elukvaliteedi skoori hindamiseks kasutati Juniperi astmaga seotud elukvaliteedi hindamise küsimustikku. Kõigis kuues uuringus täheldati omalizumabi saanud patsientidel elukvaliteedi skoori statistiliselt olulist paranemist algväärtusest platseebo- või kontrollgrupiga võrreldes.

Arsti üldhinnang ravi efektiivsusele:

Viies ülalnimetatud uuringus kasutati arsti üldist hinnangut kui raviarsti poolt antud mitmekülgset hinnangut astma kontrollile. Arst võttis arvesse ekspiratoorse tippvoolu (PEF) väärtusi, päeval ja öösel esinevaid sümptomeid, hooravimi kasutamist, spiromeetria tulemusi ja ägenemisi. Kõigis viies uuringus saavutas oluliselt suurem arv omalizumabiga ravi saanud patsiente märgatava paranemise või täieliku kontrolli astma üle platseebot saanud patsientidega võrreldes.

#### *6... < 12-aastased lapsed*

Esmased ohutuse ja efektiivsuse andmed, mis toetavad omalizumabi kasutamist 6... < 12-aastastel lastel, pärinevad randomiseeritud, topeltpimedast, platseebokontrolliga, mitmekeskuselisest uuringust (uuring 7).

Uuring 7 oli platseebo- kontrolliga uuring, kuhu oli kaasatud spetsiifiline näidustustes kirjeldatud patsientide alagrupp (N=235), keda raviti kõrgete annuste inhaleeritavate kortikosteroididega ( $\geq 500 \mu\text{g}$  ööpäevas flutikasooni ekvivalent) pluss pikatoimeline  $\beta$ -agonist.

Kliiniliselt oluline ägenemine oli määratletud kui uurija kliinilise hinnangu alusel astma sümptomite halvenemine, mis vajas püsiravina kasutatava inhaleeritava glükokortikosteroidi annuse kahekordistamist vähemalt kolmel päeval ja/või päästvat ravi süsteemse (suukaudne või veenisine) glükokortikosteroidiga vähemalt 3 päeval.

Patsientide alagrupis, keda raviti kõrgete annuste inhaleeritavate kortikosteroididega, esines omalizumabi grupis statistiliselt oluliselt vähem astma ägenemisi, kui platseebo grupis. 24 nädala jooksul esines omalizumabi grupis 34% (määrade suhe 0,662;  $p = 0,047$ ) vähem astma ägenemisi kui platseebo grupis. Teise topeltpimedada 28-nädalase raviperioodi käigus ilmnes omalizumabi grupis 63% (määrade suhe 0,37;  $p < 0,001$ ) langus võrreldes platseebo grupiga.

52-nädalase topeltpimedada raviperioodi jooksul (sisaldas 24-nädalast fikseeritud annusega steroidide faasi ja 28-nädalast steroidide kohandamise faasi) esines ravigruppide vahel 50% (määrade suhe 0,504;  $p < 0,001$ ) erinevus ägenemiste suhtelise languse osas omalizumabi grupis.

52-nädalase raviperioodi lõpus esines omalizumabi grupis suurem langus  $\beta$ -agonistide esmaabi vajaduses kui platseebo grupis, kuigi erinevus ravigruppide vahel ei olnud statistiliselt oluline. Ravi efektiivsuse hindamine 52-nädalase topeltpimedada raviperioodi lõpus kõrgete annuste inhaleeritavate kortikosteroidide pluss pikatoimeliste  $\beta$ -agonistidega ravitud ägedalt haigestunud patsientide alagrupis näitas, et patsiente, kes hindasid ravi tulemusi „suurepäraseks“, oli proportsionaalselt rohkem ja patsiente, kes hindasid ravi tulemusi „mõõdukaks“ või „ebarahuldavaks“, oli proportsionaalselt vähem omalizumabi grupis kui platseebo grupis. Gruppidevaheline erinevus oli statistiliselt oluline, ( $p < 0,001$ ), kuid subjektiivse Elu Kvaliteedi (*Quality of Life*) hinnangul omalizumabi grupi ja platseebo grupi patsientide vahel ei olnud erinevusi.

#### *Ninapoliüüpiidega krooniline rinosinusiit (CRSwNP)*

Omalizumabi efektiivsust ja ohutust hinnati CRSwNP-ga patsientidel kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (tabel 8). Patsiendid said omalizumabi või platseebot nahaaluse süstena iga 2 või 4 nädala järel (vt lõik 4.2). Kõik patsiendid said tastraviks ninasisesel mometasooni kogu uuringu jooksul. Uuringuga liitumiseks ei olnud vajalik eelnev ninakõrvalkoobaste operatsioon ega eelnev süsteemne kortikosteroidide kasutamine. Patsiendid said omalizumabi või platseebot 24 nädalat, millele järgnes 4-nädalane jälgimisperiod. Demograafilised ja ravieelsed näitajad, sealhulgas allergilised kaasuvad haigused, on esitatud tabelis 7.

**Tabel 7 Ninapolüüpide uuringute demograafilised ja ravielised näitajad**

<b>Näitaja</b>	<b>1. ninapolüüpide uuring N=138</b>	<b>2. ninapolüüpide uuring N=127</b>
Keskmine vanus (aastad) (SD)	5,10 (13,2)	50,1 (11,9)
% meessoost	63,8	65,4
Eelneval aastal süsteemseid kortikosteroidide kasutanud patsiendid (%)	18,8	26,0
Kahepoolne endoskoopiline ninapolüübi skoor (NPS): keskmine (SD), vahemik 0...8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Ninakinnisuse skoor (NCS): keskmine (SD), vahemik 0...3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Lõhnataju skoor: keskmine (SD), vahemik 0...3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
SNOT-22 koguskoor: keskmine (SD), vahemik 0...110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Vere eosinofiilid (rakud/ $\mu$ l): keskmine (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Kogu IgE IU/ml: keskmine (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
Kerge (%)	37,8	32,5
Mõõdukas (%)	58,1	58,4
Raske (%)	4,1	9,1
Aspiriin-indutseeritud hingamisteede haigus (%)	19,6	35,4
Allergiline riniit	43,5	42,5

SD = standardhälve; SNOT-22 = siinuste-nina tulemustesti 22 küsimustik; IgE = immunoglobuliin E; IU = rahvusvaheline ühik. NPS, NCS ja SNOT-22 puhul tähendavad kõrgemad skoorid raskemat haigust.

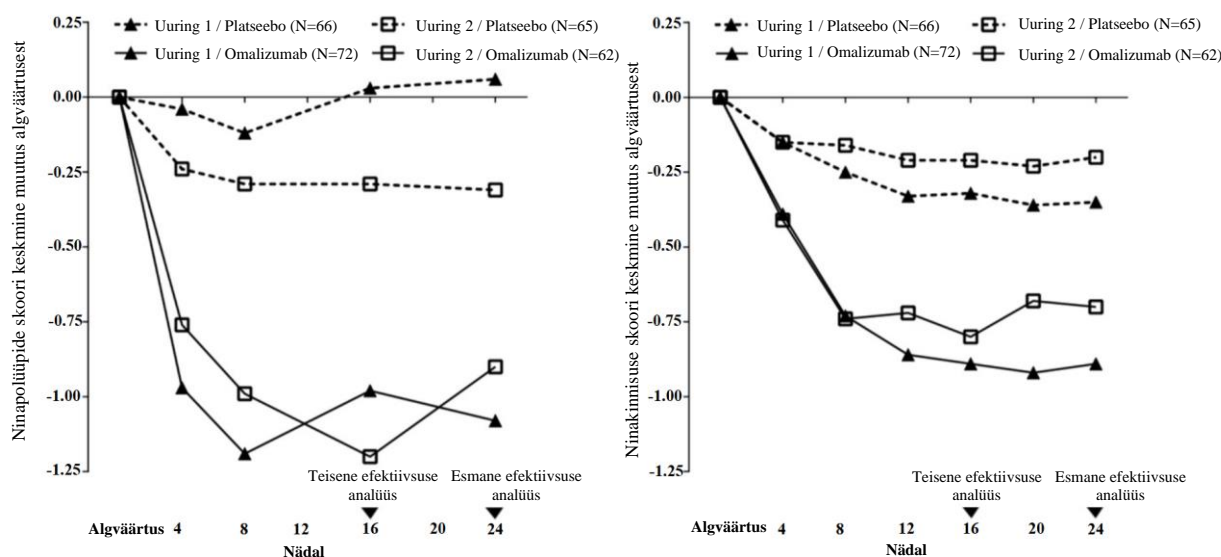
Peamised kaastulemusnäitajad olid kahepoolne ninapolüüpide skoor (NPS) ja igapäevane keskmine ninakinnisuse skoor (NCS) 24. nädalal. Mõlemas, nii 1. kui 2. ninapolüüpide uuringus täheldati omalzumabi saanud patsientidel 24. nädalal statistiliselt olulist tulemuste paranemist algväärtusest NPS-s ja nädala keskmises NCS-s, võrreldes platseebot saanud patsientidega. 1. ja 2. ninapolüüpide uuringu tulemused on toodud tabelis 8.

**Tabel 8 Kliiniliste skooride muutus algväärtusest 24. nädalal 1. ninapolüüpide uuringus, 2. ninapolüüpide uuringus ja koondandmetes**

	1. ninapolüüpide uuring		2. ninapolüüpide uuring		Ninapolüüpide koondtulemused	
	Platseebo	Omalizumab	Platseebo	Omalizumab	Platseebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
<b>Ninapolüüpide skoor</b>						
Algväärtuse keskmine	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
LS keskmine muutus 24. nädalal	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Muutus (95% CI)	-1,14 (-1,59...-0,69)		-0,59 (-1,05...-0,12)		-0,86 (-1,18...-0,54)	
p-väärtus	<0,0001		0,0140		<0,0001	
<b>7 päeva keskmine päevane ninakinnisuse skoor</b>						
Algväärtuse keskmine	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
LS keskmine muutus 24. nädalal	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Muutus (95% CI)	-0,55 (-0,84...-0,25)		-0,50 (-0,80...-0,19)		-0,52 (-0,73...-0,31)	
p-väärtus	0,0004		0,0017		<0,0001	
<b>TNSS</b>						
Algväärtuse keskmine	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
LS keskmine muutus 24. nädalal	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Muutus (95% CI)	-1,91 (-2,85...-0,96)		-2,09 (-3,00...-1,18)		-1,98 (-2,63...-1,33)	
p-väärtus	0,0001		<0,0001		<0,0001	
<b>SNOT-22</b>						
Algväärtuse keskmine	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
LS keskmine muutus 24. nädalal	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Muutus (95% CI)	-16,12 (-21,86...-10,38)		-15,04 (-21,26...-8,82)		-15,36 (-19,57...-11,16)	
p-väärtus (MID = 8.9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
<b>UPSIT</b>						
Algväärtuse keskmine	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
LS keskmine muutus 24. nädalal	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Muutus (95% CI)	3,81 (1,38...6,24)		3,86 (1,57...6,15)		3,84 (2,17...5,51)	
p-väärtus	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=vähimruut; CI = usaldusintervall; TNSS = kogu ninasümptomite skoor; SNOT-22 = siinuste-nina tulemustesti 22 küsimustik; UPSIT = Pennsylvania Ülikooli lõhna tuvastamise test; MID = minimaalne oluline erinevus.

## Joonis 1 Ninakinnisuse skoori ja ninapolüüpide skoori keskmine muutus algväärtusest ravirühmade lõikes 1. ja 2. ninapolüüpide uuringus



Päästeravimite (süsteemsed kortikosteroidid  $\geq 3$  järjestikuse päeva või nina polüpektomia) eelnevalt määratletud koondanalüüsis 24 ravinädala jooksul oli päästeravimit vajanud patsientide protsent madalam omalizumabi kui platseebo rühmas (vastavalt 2,3% ja 6,2%). Riskitiheduste suhe päästeravimi võtmise kohta oli omalizumabil võrreldes platseeboga 0,38 (95% CI: 0,10...1,49).

Kummaski uuringus ei teatud ninakõrvalkoobaste operatsioonidest.

Avatud rühmaga jätku-uuringus hinnati omalizumabi pikaajalist efektiivsust ja ohutust CRSwNP-ga patsientidel, kes osalesid ninapolüüpide 1. ja 2. uuringutes. Efektiivsuse andmed sellest uuringust viitavad, et 24. nädalal saavutatud kliiniline kasu püsis kuni 52. nädalani. Ohutusandmed ühtisid üldiselt omalizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

### Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Kahes randomiseeritud platseebokontrolliga III faasi kliinilises uuringus (uuring 1 ja 2) näidati omalizumabi ohutust ja efektiivsust CSUga patsientidel, kelle sümptomid püsisid hoolimata ravist H<sub>1</sub>-antihistamiinidega soovituslikus annuses. Kolmas uuring (uuring 3) hindas peamiselt omalizumabi ohutust CSUga patsientidel, kelle sümptomid püsisid hoolimata ravist H<sub>1</sub>-antihistamiinidega kuni neljakordses soovituslikus annuses ning ravist H<sub>2</sub>-antihistamiini ja/või LTRAg. Kolme uuringusse kaasati 975 patsienti vanuses 12...75 aastat (keskmine vanus 42,3 aastat; 39 patsienti 12...17 aastat, 54 patsienti  $\geq 65$  aasta; 259 meest ning 716 naist). Kõikide patsientide sümptomite kontroll pidi olema ebapiisav, milleks loeti nädalase urtikaaria aktiivsuse skoori (UAS7, vahemik 0...42)  $\geq 16$  ning 7 päeva jooksul enne randomiseerimist nädalase sügeluse tõsiduse skoori (mis on UAS7 komponent, vahemik 0...21)  $\geq 8$  hoolimata antihistamiinide kasutamisest vähemalt eelneval 2 nädalal.

Uuringutes 1 ja 2 oli patsientide keskmine nädalane sügeluse tõsiduse skoori algväärtus vahemikus 13,7 ja 14,5 ning keskmine UAS7 skoor vastavalt 29,5 ja 31,7. Ohutuse uuringus 3 oli algväärtusel keskmine nädalane sügeluse tõsiduse skoor 13,8 ja keskmine UAS7 skoor 31,2. Kõigi kolme uuringu lõikes teatasid patsiendid, et enne uuringusse kaasamist kasutasid nad CSU sümptomite leevendamiseks keskmiselt 4 kuni 6 ravimit (sealhulgas H<sub>1</sub>-antihistamiinid). Patsiendid said omalizumabi annustes 75 mg, 150 mg või 300 mg või platseebot subkutaanse süstena iga 4 nädala järel vastavalt 24 ja 12 nädalat uuringutes 1 ja 2 ning 300 mg või platseebot subkutaanse süstena iga 4 nädala järel 24 nädala jooksul uuringus 3. Kõikidele uuringutele järgnes 16-nädalane ravivaba jälgimisperiood.

Esmane tulemusnäitaja oli nädalase sügeluse tõsiduse skoori muutus algväärtusest. 300 mg omalizumabi vähendas nädalast sügeluse tõsiduse skoori 8,55 kuni 9,77 võrra ( $p < 0,0001$ ), platseeboga vähenes 3,63 kuni 5,14 võrra (vt tabel 9). Statistiliselt olulisi tulemusi saadi täiendavalt ravivastusega patsientide osakaalus  $UAS7 \leq 6$  (nädalal 12), mis oli suurem 300 mg ravirühmas, olles vahemikus 52...66% ( $p < 0,0001$ ) võrreldes platseeborühma 11...19%-ga ning täieliku ravivastuse ( $UAS7=0$ ) saavutas 34...44% patsientidest 300 mg rühmas võrreldes platseeborühma 5...9%-ga. Patsiendid 300 mg ravirühmas saavutasid suurima keskmise angioödeemi vabade päevade osakaalu nädalatel 4 kuni 12 (91,0...96,1%;  $p < 0,001$ ) võrreldes platseeborühmaga (88,1...89,2%). Nädalaks 12 oli üldise DLQI keskmine muutus algväärtusest 300 mg ravirühmas suurem ( $p < 0,001$ ) kui platseeborühmas, näidates paranemist vahemikus 9,7...10,3 punkti võrreldes vastavate platseeborühmade tulemustega 5,1...6,1 punkti.

**Tabel 9 Nädalase sügeluse tõsiduse skooris algväärtuse muutus nädalaks 12, uuringud 1, 2 ja 3 (mITT populatsioon\*)**

	Platseebo	Omalizumab 300 mg
<b>Uuring 1</b>		
N	80	81
Keskmine (SD)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Erinevus LS (vähimruutude) keskmised vs. platseebo <sup>1</sup>	-	-5,80
Erinevuse 95% CI	-	-7,49, -4,10
P-väärtus vs. platseebo <sup>2</sup>	-	< 0,0001
<b>Uuring 2</b>		
N	79	79
Keskmine (SD)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Erinevus LS keskmised vs. platseebo <sup>1</sup>	-	-4,81
Erinevuse 95% CI	-	-6,49, -3,13
P-väärtus vs. Platseebo <sup>2</sup>	-	< 0,0001
<b>Uuring 3</b>		
N	83	252
Keskmine (SD)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Erinevus LS keskmised vs. platseebo <sup>1</sup>	-	-4,52
Erinevuse 95% CI	-	-5,97, -3,08
P-väärtus vs. platseebo <sup>2</sup>	-	< 0,0001

\* Modifitseeritud kavatsusega-ravida (mITT - *Modified intent-to-treat*) populatsioon: sellesse kuuluvad kõik patsiendid, keda randomiseeriti ja kes said vähemalt ühte uuringuravimit. BOCF (*Baseline Observation Carried Forward* – algväärtuse jälgimine kantud edasi) kasutati puuduvate andmete omistamiseks.

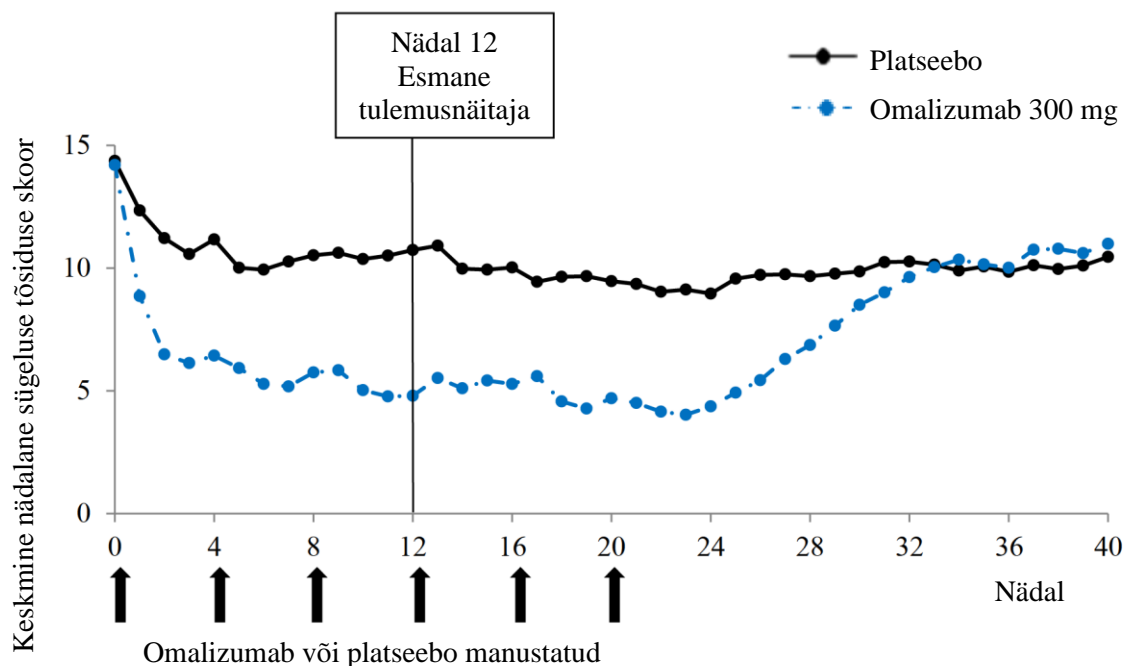
<sup>1</sup> LS keskmise hinnang saadi ANCOVA mudeliga. Kihtideks olid nädalase sügeluse tõsiduse skoori algväärtus ( $< 13$  vs.  $\geq 13$ ) ja kehakaalu algväärtus ( $< 80$  kg vs.  $\geq 80$  kg).

<sup>2</sup> p-väärtus on tuletatud ANCOVA t-testist.

Joonis 2 näitab uuringu 1 keskmist nädalast sügeluse tõsiduse skoori aja jooksul. Keskmine nädalase sügeluse tõsiduse skoor vähenes oluliselt, maksimaalne tulemus ilmnes ligikaudu nädalal 12 ning see säilis 24-nädalase perioodi jooksul. Uuringus 3 olid tulemused sarnased.

Kõigis kolmes uuringus suurenes keskmine nädalase sügeluse tõsiduse skoor järk-järgult 16-nädalase ravivaba jälgimisperioodi jooksul, mis ühtis sümptomite taastekkega. Keskmised väärtused jälgimisperioodi lõpus olid sarnased platseeborühmaga, kuid madalamad kui vastavad algväärtused.

**Joonis 2 Keskmine nädalane sügeluse tõsiduse skoor aja jooksul, uuring 1 (mITT populatsioon)**



BOCF= algväärtuse jälgimine kantud edasi; mITT= Modifitseeritud kavatsusega-ravida populatsioon

Nädalal 24 täheldatud efektiivsuse tulemusnäitajate ulatus oli võrreldav nädalaga 12:

300 mg puhul oli uuringutes 1 ja 3 keskmine algväärtuse vähenemine nädalases sügeluse tõsiduse skooris 9,8 ja 8,6 punkti, patsientide osakaal, kelle UAS7 $\leq$ 6 oli 61,7% ja 55,6% ning täieliku ravivastusega (UAS7=0) patsientide osakaal oli vastavalt 48,1% ja 42,5% (kõikidel p<0,0001 võrreldes platseeboga).

Noorukite (12...17 aastat) kliinilistesse uuringutesse oli kaasatud kokku 39 patsienti, kellest 11 said 300 mg-st annust. 300 mg kohta on andmed saadavad 9 patsiendi kohta nädalal 12 ja 6 patsiendi kohta nädalal 24 ja need tulemused näitavad sarnast ravivastust omalizumabile võrreldes täiskasvanutega. Keskmine muutus nädalase sügeluse tõsiduse skoori algväärtuselt oli vähenemine 8,25 võrra nädalal 12 ja 8,95 võrra nädalal 24. Ravivastuse määrad olid: UAS7=0 jaoks 33% nädalal 12 ja 67% nädalal 24 ning UAS7 $\leq$ 6 jaoks 56% nädalal 12 ja 67% nädalal 24.

48-nädalases uuringus kaasati uuringu esimesse, 24 nädalat kestnud avatud rühmadega faasi 206 patsienti vanuses 12...75 aastat, kes said iga nelja nädala tagant 300 mg omalizumabi. Tekkinud ravivastusega patsiendid randomiseeriti täiendavaks 24 nädalaks saama iga nelja nädala tagant vastavalt 300 mg omalizumabi (81 patsienti) või platseebot (53 patsienti).

48 nädalat omalizumabi ravil olnud patsientidest esines 21% kliinilise seisundi halvenemist (UAS7 skoor  $\geq$  12 vähemalt 2 järjestikusel nädalal 24.-48. nädalal randomiseerimise järgselt) võrreldes 60,4%-ga platseeborühmas olnud patsientidest (erinevus -39,4%, p<0,0001, 95% CI: -54,5%, -22,5%).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Omalizumabi farmakokineetikat on uuritud nii allergilise astmaga täiskasvanutel ja nooruki eas patsientidel kui ka CRSwNP-ga täiskasvanutel ja CSUga täiskasvanutel ja noorukitel. Üldised omalizumabi farmakokineetilised omadused olid nendes patsiendipopulatsioonides sarnased.

### Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist imendub omalizumab keskmise absoluutse biosaadavusega 62%. Pärast ühekordse subkutaanse annuse manustamist astma või CSUga täiskasvanud ja noorukieas patsientidele imendus omalizumab aeglaselt, maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabus



keskmiselt 6...8 päeva pärast. Astma patsientidel olid pärast omalizumabi korduvate annuste manustamist kontsentratsioonikõvera alused pindalad püsikontsentratsiooni faasis päevadel 0...14 kuni 6 korda suuremad kui pärast esimese annuse manustamist.

0,5 mg/kg ületavate annuste puhul on omalizumabi farmakokineetika lineaarne. 75 mg, 150 mg või 300 mg annuse manustamisel iga 4 nädala järel CSU patsientidele suurenesid minimaalsed seerumikontsentratsioonid proportsionaalselt annusega.

Lüofiliseeritud ja lahuse vormis manustatud omalizumab andis sarnased omalizumabi kontsentratsiooni-aja näitajad seerumis.

#### Jaotumine

*In vitro* moodustab omalizumab piiratud suurusega komplekse IgE-ga. *In vitro* või *in vivo* ei ole täheldatud pretsipiteerivaid komplekse ja komplekse molekulaaruga üle ühe miljoni daltoni. Populatsiooni farmakokineetika andmete kohaselt on omalizumabi jaotumine allergilise astma patsientidel ja CSU patsientidel sarnane. Subkutaanse manustamise järgselt oli astma patsientidel jaotusruumala  $78 \pm 32$  ml/kg.

#### Eritumine

Omalizumabi eliminatsioon hõlmab IgG kliirensi protsesse, samuti kliirensit spetsiifilise seonduvuse ja komplekside moodustumise kaudu sihtmärk-ligandi IgE-ga. IgG eliminatsioon maksa kaudu hõlmab lagunemist retikuloendoteliaalsüsteemis ja endoteelirakkudes. Intaktne IgG eritub ka sapiga. Astmaga patsientidel oli omalizumabi seerumi eliminatsiooni poolväärtusaeg keskmiselt 26 päeva, keskmine kliirens oli  $2,4 \pm 1,1$  ml/kg/ööpäevas. Kehakaalu kahekordistumine ligikaudu kahekordistas näivat kliirensit. Tuginedes populatsiooni farmakokineetika simulatsioonidele, on CSUga patsientidel omalizumabi seerumi eliminatsiooni poolväärtusaeg püsikontsentratsiooni faasis keskmiselt 24 päeva ning näiv kliirens püsikontsentratsiooni faasis üle 80 kg kaaluvatel patsientidel 3,0 ml/kg/päevas.

#### Patsientide erirühmad

##### Vanus, rass/etniline kuuluvus, sugu, kehamassiindeks

##### *Allergilise astma ja kroonilise ninapoliüüpidega rinosinusiidi (CRSwNP) patsiendid*

Analüüsi omalizumabi populatsiooni farmakokineetikat, et hinnata demograafiliste tunnuste mõju. Nende piiratud andmete analüüsid näitasid, et vanuse (6...76 aastat allergilise astmaga patsientidel; 18...75 aastat CRSwNP-ga patsientidel), rassi/etnilise kuuluvuse, soo või keha massiindeksi põhjal ei ole vaja astma patsientidel annust muuta (vt lõik 4.2).

##### *CSU patsiendid*

Populatsiooni farmakokineetika andmete põhjal analüüsi demograafiliste tunnuste ja muude faktorite mõju omalizumabi plasmakontsentratsioonile. Lisaks hinnati ühistegurite mõju omalizumabi kontsentratsiooni ja kliinilise vastuse suhte analüüsimisel. Need analüüsid näitasid, et vanuse (12...75 aastat), rassi/etnilise kuuluvuse, soo või kehamassi indeksi, IgE baasväärtuse, anti-FcεRI antikehade või H<sub>2</sub>-antihistamiinide või LTRAgA kooskasutamise põhjal ei ole vaja CSUga patsientidel annust kohandada.

##### Neeru- ja maksakahjustus

Puuduvad neeru- või maksakahjustusega allergilise astma või CSU patsientidelt saadud farmakokineetilised või farmakodünaamilised andmed (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Omalizumabi ohutust on uuritud makaakidel, kuna omalizumab seondub sarnase afiinsusega makaagi ja inimese IgE-ga. Pärast korduvat subkutaanset või intravenoosset manustamist avastati mõnel ahvil omalizumabi vastased antikehad. Samas ei täheldatud toksilisust, näiteks immuunkompleksi poolt

vahendatud haigust või komplemendist sõltuvat tsütotoksilisust. Makaakidel ei ilmnenud anafülaktilisi reaktsioone neumarakkude lagunemise tõttu.

Primaatidel oli omalizumabi kuni 250 mg/kg annuste (vastavalt annustamistabelile soovituslikust suurimast lubatavast mg/kg kliinilisest annusest vähemalt 14 korda rohkem) pikaajaline manustamine hästi talutav (nii täiskasvanutel kui noorloomadel), välja arvatud annusega seotud ja vanusest sõltuv trombotsüütide arvu langus, mille suhtes olid tundlikumad noorloomad. Kontsentratsioon seerumis, mis on vajalik trombotsüütide arvu 50% languseks algväärtusest, oli täiskasvanud makaakidel ligikaudu 4...20 korda suurem oodatavast maksimaalsest kliinilisest kontsentratsioonist seerumis. Lisaks täheldati makaakidel akuutset hemorraagiat ja põletikku süstekohas.

Omalizumabiga ei ole kartsinogeensusuuringuid teostatud.

Makaakidega läbiviidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei kutsunud subkutaansed annused kuni 75 mg/kg nädalas (4-nädalase perioodi vältel soovituslikust suurimast lubatavast mg/kg kliinilisest annusest vähemalt 8 korda rohkem) esile emaslooma mürgistust, embrüotoksilisust või teratogeensust, kui seda manustati kogu organogeneesi perioodi vältel, ega avaldanud ebasoodsat toimet loote või vastsündinu kasvule, kui seda manustati kogu gestatsiooni lõpuperioodi, poegimise ja imetamise vältel.

Omalizumab eritub makaakide rinnapiima. Omalizumabi sisaldus piimas moodustas 0,15% ravimi sisaldusest emaslooma seerumis.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Arginiinvesinikkloriid  
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat  
Histidiin  
Polüsorbaat 20  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

24 kuud.

Ravimpreparaati võib 25 °C juures hoida kokku kuni 7 päeva.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

1 ml lahust süstli silindris (I tüüpi klaas), mille külge on kinnitatud (roostevabast terasest) nõel, (I tüüpi) kolvi punnkork (elastomeer) ja nõelakate (elastomeer ja polüpropüleen).

Pakend, mis sisaldab 1 süstlit, ja mitmikpakendid, mis sisaldavad 6 (6 x 1) või 10 (10 x 1) süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Ühekordne süstel on mõeldud individuaalseks kasutamiseks. Selle peab külmikust välja võtma 30 minutit enne süstimist, et soojeneks toatemperatuurini.

### Hävitamise juhised

Visake kasutatud süstel kohe teravate esemete konteinerisse.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII  
KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

Bioloogilise toimeaine tootja(te) nimi ja aadress

CELLTRION INC.  
23, Academy-ro  
Yeonsu-gu  
Incheon, 22014  
Korea Vabariik

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA  
PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Omlyclo 75 mg süstelahus süstlis  
*omalizumabum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,5 ml süstel sisaldab 75 mg omalizumabi.

#### 3. ABIAINED

Abiained: arginiinvesinikkloriid, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, polüsorbaat 20, süstevesi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

1 nõelakaitsega süstel

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Subkutaanne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Ainult ühekordselt kasutatav.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida süstel originaalpakendis, valguse eest kaitstult.



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1817/001 1 nõelakaitsega süstel

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Omlyclo 75 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**SÜSTLI SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Omlyclo 75 mg süstevedelik  
*omalizumabum*  
s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

0,5 ml

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Omlyclo 150 mg süstelahus süstlis  
*omalizumabum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,5 ml süstel sisaldab 150 mg omalizumabi.

#### 3. ABIAINED

Abiained: arginiinvesinikkloriid, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, polüsorbaat 20, süstevesi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

1 nõelakaitsega süstel

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Subkutaanne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Ainult ühekordselt kasutatav.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida süstel originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1817/002 1 nõelakaitsega süstel

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Omlyclo 150 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MITMIKPAKENDITE VÄLISPAKEND (BLUE BOX'IGA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Omlyclo 150 mg süstelahus süstlis  
*omalizumabum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks 1 ml süstel sisaldab 150 mg omalizumabi.

**3. ABIAINED**

Abiained: arginiinvesinikkloriid, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, polüsorbaat 20, süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus süstlis

Mitmikpakend: 6 (6 x 1) nõelakaitsega süstlit

Mitmikpakend: 10 (10 x 1) nõelakaitsega süstlit

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordselt kasutatav.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida süstel originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1817/003 6 nõelakaitsega süstlit (6 x 1)  
EU/1/24/1817/004 10 nõelakaitsega süstlit (10 x 1)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Omlyclo 150 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  
**MITMIKPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA BLUE BOX'ITA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Omlyclo 150 mg süstelahus süstlis  
*omalizumabum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks 1 ml süstel sisaldab 150 mg omalizumabi.

**3. ABIAINED**

Abiained: arginiinvesinikkloriid, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, polüsorbaat 20, süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus süstlis

1 nõelakaitsega süstel. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Subkutaanne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Ainult ühekordselt kasutatav.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida süstel originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1817/003 6 nõelakaitsega süstlit (6 x 1)  
EU/1/24/1817/004 10 nõelakaitsega süstlit (10 x 1)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Omlyclo 150 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**SÜSTLI SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Omlyclo 150 mg süstevedelik  
*omalizumabum*  
s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1 ml

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Omlyclo 75 mg süstelahus süstlis omalizumab (*omalizumabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Omlyclo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Omlyclo kasutamist
3. Kuidas Omlyclot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Omlyclot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Omlyclo ja milleks seda kasutatakse

Omlyclo sisaldab toimeainet omalizumabi. Omalizumab on inimese poolt toodetud valk, mis sarnaneb naturaalse organismi poolt toodetavate valkudega. See kuulub ravimite klassi, mida nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks.

Omlyclot kasutatakse nende haiguste raviks:

- allergiline astma
- ninapolüüpidega krooniline rinosinusiit (nina ja ninakõrvalkoobaste põletik)

##### Allergiline astma

Seda ravimit kasutatakse astma süvenemise vältimiseks vähendades raske allergilise astma sümptomeid täiskasvanutel, noorukitel ja lastel (6-aastased ja vanemad), kes juba saavad astmaravimit, kuid kelle astmanähud ei allu hästi sellistele ravimitele nagu suures annuses inhaleeritavad ehk sissehingatavad hormoonid ja beeta-agonistid.

##### Ninapolüüpidega krooniline rinosinusiit

Seda ravimit kasutatakse ninapolüüpidega kroonilise rinosinusiidi raviks täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad), kes juba saavad ninasiseseid kortikosteroide (kortikosteroidi ninasprei), kuid kelle sümptomid ei allu hästi nendele ravimitele. Ninapolüübid on ninalimaskesta väikesed väljasopistused. Omlyclo aitab polüüptide suurust vähendada ja leevendab sümptomeid, sealhulgas ninakinnisust, lõhnataju kadumist, lima kogunemist kurgu tagaossa ja nohu.

Omlyclo blokeerib organismis toodetavat ainet nimetusega immunoglobuliin E (IgE). IgE soodustab teatud tüüpi põletiku teket, millel on tähtis roll allergilise astma ja ninapolüüpidega kroonilise rinosinusiidi kujunemises.

## 2. Mida on vaja teada enne Omlyclo kasutamist

### Omlyclot ei tohi kasutada

- kui olete omalizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te arvate, et võite olla allergiline mõne koostisosa suhtes, rääkige sellest oma arstile, sest sellisel juhul ei tohi te Omlyclot kasutada.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Omlyclo kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil esineb neeru- või maksaprobleeme;
- kui te põete haigust, mille korral teie oma immuunsüsteem võitleb teie oma keha vastu (autoimmuunhaigust);
- kui te reisite piirkonda, kus esineb sageli parasiitide poolt põhjustatud nakkusi - Omlyclo võib nõrgestada teie vastupanuvõimet nendele nakkustele;
- kui teil on olnud tõsine allergiline reaktsioon (anafülaksia), näiteks ravimile, putukahammustusele või toidule.

Omlyclo ei ravi ägedaid astmanähtusid, nagu äkki tekkivat astmahoogu. Sellest tulenevalt ei ole Omlyclot lubatud kasutada seesuguste sümptomite ravis.

Omlyclo ei ole ette nähtud teiste allergilist tüüpi haigusseisundite vältimiseks või raviks, nagu näiteks äkki tekkivad allergilised reaktsioonid, hüperimmunoglobuliin E sündroom (pärilik immuunsüsteemi häire), aspergilloos (kopsu seennakkus), toiduallergia, ekseem või heinapalavik, sest nende seisundite ravis ei ole Omlyclot uuritud.

### Olge tähelepanelik allergiliste reaktsioonide ja teiste tõsiste kõrvaltoimete nähtude suhtes

Omlyclo võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Omlyclo kasutamise ajal tuleb nende seisundite nähtusid jälgida. Pöörduge kohe arsti poole, kui märkate tõsisele allergilisele reaktsioonile või teistele tõsistele kõrvaltoimetele viitavaid märke. Need märgid on loetletud lõigus 4 „Tõsised kõrvaltoimed“.

On oluline, et teie arst õpetaks, kuidas tunda ära tõsise allergilise reaktsiooni varased sümptomid ja kuidas nende reaktsioonide tekkimise puhul tegutseda, enne kui ise Omlyclo süstite või kui mittevõimekask teie Omlyclot süstib (vt lõik 3 „Kuidas Omlyclot kasutada“). Enamus tõsistest allergilistest reaktsioonidest tekib Omlyclo esimese kolme annuse manustamise jooksul.

### Lapsed ja noorukid

#### Allergiline astma

Omlyclot ei soovitata kasutada alla 6-aastastel lastel. Selle kasutamist alla 6-aastastel lastel ei ole uuritud.

#### Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Omlyclot ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel. Selle kasutamist alla 18-aastastel patsientidel ei ole uuritud.

### Muud ravimid ja Omlyclo

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

See on eriti tähtis, kui te võtate:

- ravimeid, mida kasutatakse parasiitide poolt põhjustatud nakkuste raviks, sest Omlyclo mõjul võib väheneda nende ravimite toime;
- inhaleeritavaid kortikosteroide ja teisi allergilise astma ravimeid.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Arst arutab teiega selle ravimi raseduse ajal kasutamisest saadavat kasu ja sellega seotud võimalikke riske.

Kui te rasestute ravi ajal Omlycloga, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Omlyclo võib erituda rinnapiima. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

On ebatõenäoline, et Omlyclo avaldab toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

## **3. Kuidas Omlyclot kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

### **Kuidas Omlyclot kasutatakse**

Omlyclot süstitakse teile naha alla (nimetatakse subkutaanseks süsteks).

#### Omlyclo süstimine

- Teie ja teie arst otsustate, kas süstite ise Omlyclot. Esimesed 3 annust manustatakse alati tervishoiutöötaja poolt või tema juhendamisel (vt lõik 2).
- On oluline osata õiget süstimistehnikat enne kui iseenast süstida.
- Hooldaja (näiteks lapsevanem) võib teile pärast põhjalikku väljaõpet samuti Omlyclot süstida.

Rohkem teavet selle kohta, kuidas Omlyclot süstida, vaadake „Omlyclo süstli kasutusjuhend“ infolehe lõpus.

#### Koolitus tõsise allergilise reaktsiooni äratundmiseks

Samuti on oluline, et te ise ei süstiks Omlyclot enne, kuni arst või meditsiiniõde ei ole teid koolitanud:

- kuidas ära tunda tõsise allergilise reaktsiooni varased nähud ja sümptomid;
- mida teha siis, kui sümptomid tekivad.

Rohkem teavet tõsiste allergiliste reaktsioonide nähtude ja sümptomite kohta vaata lõik 4.

### **Kui palju ravimit kasutada**

Teie arst otsustab, kui palju Omlyclot ja kui tihti te seda vajate. See sõltub teie kehakaalust ja vereanalüüsi tulemusest, mis teostati enne ravi algust, et mõõta IgE hulka veres.

Te vajate 1...4 süsti korraga. Te vajate neid süste iga kahe või nelja nädala järel.

Jätkake ravi ajal Omlycloga oma praeguse astma- ja/või ninapolüüpide ravimi kasutamist. Ärge lõpetage ühegi astma- ja/või ninapolüüpide ravimi kasutamist ilma arstiga nõu pidamata.

Pärast ravi alustamist Omlycloga ei pruugi ilmnedagi kohest paranemist. Ninapolüüpidega patsientidel on toime teket täheldatud 4 nädalat pärast ravi algust. Astmaga patsientidel kulub täieliku toime avaldumiseks tavaliselt 12...16 nädalat.

### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

#### Allergiline astma

Omlyclot võib kasutada 6-aastastel ning vanematel lastel ja noorukitel, kes saavad astma ravi, kuid kelle astmanähud ei ole hästi kontrollitud ravimitega nagu näiteks suures annuses inhaleeritavad steroidid ja beeta-agonistid. Teie raviarst arvutab välja teie lapsele vajaliku Omlyclo annuse ning manustamise sageduse. Annustamine sõltub teie lapse kehakaalust ning enne ravi alustamist teostatud lapse vereanalüüsist tulenevatest IgE väärtustest.

Lastelt (vanuses 6...11 aastat) ei oodata Omlyclo isemanustamist. Siiski, arsti loal võib hooldaja pärast põhjalikku väljaõpet süstida neile Omlyclot.

#### Krooniline ninapoliüüridega rinosinusiit

Omlyclot ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

#### **Kui te unustate Omlyclot kasutada**

Kui unustasite visiidi ära, võtke niipea kui võimalik ühendust oma arsti või haiglaga, et uus aeg kokku leppida.

Kui unustasite endale Omlyclot manustada, süstige annus niipea kui meenub. Seejärel võtke ühendust oma arstiga, et arutada, millal uue annuse süstima peaks.

#### **Kui te lõpetate Omlyclo kasutamise**

Ärge katkestage ravi Omlycloga, välja arvatud arsti korraldusel. Omlycloga saadava ravi katkestamise või lõpetamise järgselt võivad haigusnähud taastuda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Omlyclo poolt põhjustatud kõrvaltoimed on tavaliselt kerged või möödukad, kuid mõnikord võivad need olla tõsised.

#### Tõsised kõrvaltoimed:

Pöörduge kohe arsti poole, kui täheldate mõnda nendest sümptomitest:

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas anafülaksia). Sümptomid võivad olla lööve, naha sügelus või nõgestõbi, näo, huulte, keele, kõri (häälleaparaat), hingetoru või teiste kehaosade turse, südamelöögisageduse kiirenemine, pearinglus ja tasakaalutus, segasus, õhupuudus, vilistav hingamine või hingamisraskus, sinakas nahk või huuled, kokkukukkumine või teadvuse kaotus. Kui teil on varem esinenud tõsiseid allergilisi reaktsioone (anafülaksia) sõltumata Omlyclo kasutamisest, võib teil olla suurem risk tõsise allergilise reaktsiooni tekkeks Omlyclo manustamise järgselt;
- Süsteemne erütematoosne luupus. Sümptomid võivad olla lihasvalu, liigesvalu ja –turse, lööve, palavik, kehakaalu langus ja väsimus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Churgi-Straussi sündroom või hüper eosinofiilne sündroom. Sümptomid võivad olla üks või mitu järgnevat: turse, valu või lööve vere- või lümfisoonte ümbruses, kõrge spetsiifiliste valgevererakkude tase (väljendunud eosinofiilia), hingamise halvenemine, ninakinnisus, probleemid südamega, valu, tuimus, kihelus kätel ja jalgadel;
- Trombotsüütide arvu vähenemine, millega kaasnevad normaalsest sagedamini esinevad sümptomid, nagu veritsemine ja verevalumid;
- Seerumtõbi. Sümptomid võivad olla üks või mitu järgnevat: liigesvalu koos või ilma turseta või liigesjäikuseta, lööve, palavik, suurenenud lümfisõlmed, lihasvalu.

#### Teised kõrvaltoimed on:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- palavik (lastel).

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- süstekoha reaktsioonid, sealhulgas valu, turse, sügelus ja punetus;
- valu kõhu ülaosas;
- peavalu (lastel väga sage);
- pearinglus;
- valu liigestes (artralgia).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- unisus või väsimus;
- käte või jalgade surisemine või tuimus;
- minestamine, vererõhu langus püstitõusmisel (posturaalne hüpotensioon), õhetus;
- kurguvalu, kõha, ägedad hingamisprobleemid;
- iiveldus, kõhulahtisus, seedehäire;
- sügelus, nõgestõbi, lööve, naha suurenenud valgustundlikkus;
- kehakaalu suurenemine;
- gripitaolised sümptomid;
- turses käed.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- parasiitnakkus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- lihasevalu ja liigeste tursed;
- juuste väljalangemine.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Omlyclot säilitada**

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Süstlit sisaldavat karpi võib enne kasutamist hoida toatemperatuuril (25 °C) kuni 7 päeva.
- Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Ärge kasutage ühtegi pakendit, mis on rikunud või avatud.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Omlyclo sisaldab**

- Toimeaine on omalizumab. Üks süstel 0,5 ml lahusega sisaldab 75 mg omalizumabi.
- Teised koostisosad on arginiinvesinikkloriid, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, polüisorbaat 20 ja süstevesi.

### **Kuidas Omlyclo välja näeb ja pakendi sisu**

Omlyclo süstelahus on selge kuni hägune, värvitu kuni kahvatupruunikaskollane lahus süstlis.

Omlyclo 75 mg süstelahus on saadaval pakendis, mis sisaldab 1 süstlit.

**Müügiloa hoidja**

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

**Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**España**

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

**Ελλάδα**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Mint Health Ltd.  
Tel: +356 2093 9800

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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



**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

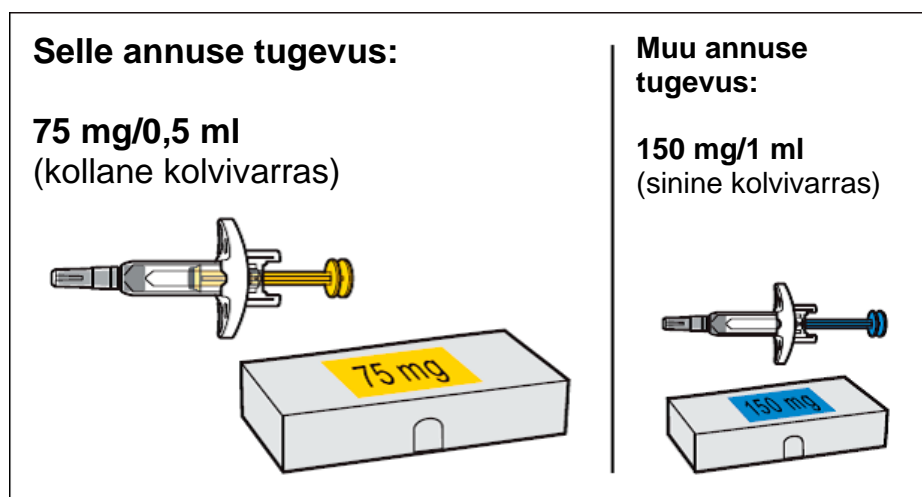
## OMLYCLO SÜSTLI KASUTUSJUHEND

Lugege läbi ja järgige Omlyclo süstliga kaasasolevaid kasutusjuhiseid, enne kui hakkate seda kasutama ning iga kord, kui saate uue süstli. Võib esineda uut teavet.

See teave ei asenda tervishoiuteenuse osutajaga teie tervislikust seisundist või ravist rääkimist.

Lapsed (vanuses 6...12 aastat) ei tohi Omlyclo süstliga ise süstida, kuid kui tervishoiuteenuse osutaja peab seda sobivaks, võib hooldaja neid süstida pärast korralikku väljaõpet.

Omlyclo süstlid on saadaval **2 annusetugevusega** (vt *joonis A*). Neid juhiseid tuleb kasutada 75 mg/0,5 ml annuse puhul. Teile antava süstli tüüp sõltub teie tervishoiuteenuse osutaja määratud annusest (vt *joonis C: Annustamistabel*). Kontrollige karbil olevat etiketti ja kolvivarda värvi, et veenduda, kas annuse tugevus on õige.



Joonis A

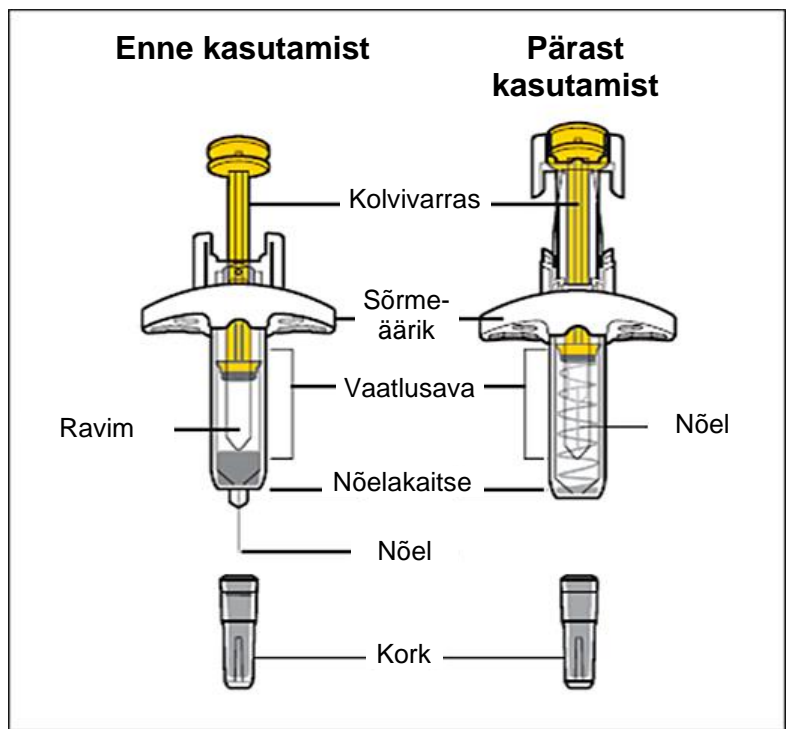
### Oluline ohutusteave

- **Hoidke süstlit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas. Süstel sisaldab väikseid osi.**
- **Ärge** avage suletud pappkarpi enne, kui olete valmis süstlit kasutama.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui karbi või plastaluse tihend on katki, kuna selle kasutamine ei pruugi olla teile ohutu.
- Ärge jätke süstlit kunagi kohta, kus teised võivad seda rikkuda.
- **Ärge** raputage süstlit.
- **Eemaldage** kork alles vahetult enne süstimist.
- Süstlit ei tohi uuesti kasutada. Visake kasutatud süstel kohe pärast kasutamist teravate esemete konteinerisse (vt **samm 13 Visake süstel ära**).

### Süstli säilitamine












- Hoidke süstlit külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C. Hoidke seda ravimit suletuna karbis, valguse eest kaitstult.
- **Ärge** külmutage süstlit.
- Ärge unustage enne süstimiseks ettevalmistamist süstlit külmkapist välja võtta ja lasta sel ligikaudu 30 minutit soojeneda toatemperatuurini (25 °C). Jätke süstel valguse eest kaitsmiseks karpi.
- Aeg, mille jooksul süstlit hoitakse toatemperatuuril (25 °C) enne kasutamist, ei tohi ületada 7 päeva.
- **Ärge** kasutage süstlit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstli etiketil. Kui see on aegunud, tagastage kogu pakend apteeki.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui see on maha kukkunud või kui see on nähtavalt kahjustatud.

Süstli osad (vt *joonis B*)



Joonis B

## Süstimiseks valmistumine

Annus (mg)	Vajalikud süstlid	
	Kollane (75 mg/0,5 ml)	Sinine (150 mg/1 ml)
75		
150		
225	 +	
300		
375	 +	
450		
525	 +	
600		

Joonis C

### 1. Pange valmis süstimiseks vajalikud tarvikud

- 1.a. Valmistage hästi valgustatud alal ette puhas sile pind, nt laud või töölaud.
- 1.b. Võtke külmkapist välja karbid, mis sisaldavad teile ettenähtud annuse manustamiseks vajalikku süstlit (süstleid).

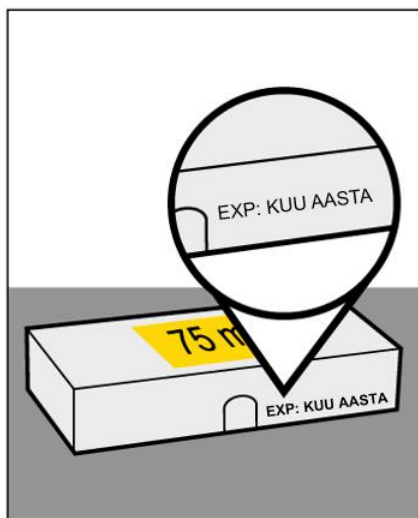
Märkus. Olenevalt tervishoiuteenuse osutaja poolt teile määratud annusest võib tekkida vajadus valmistada ette üks või mitu süstlit ja süstida nende kõigi sisu. Järgmine tabel näitab, mitu süsti iga annusetugevusega on teile määratud annuseks vaja (vt *joonis C: Annustamistabel*).

- 1.c. Veenduge, et teil oleks järgmised tarvikud:

– Karp, mis sisaldab süstlit

#### Karpi ei kuulu:

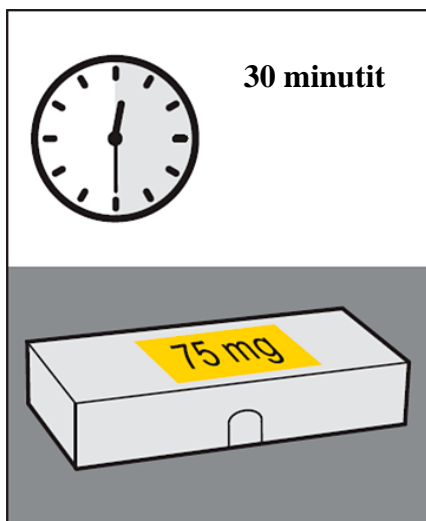
- 1 alkoholiga immutatud tampoon
- 1 vatitups või marli
- 1 plaaster
- Teravate esemete konteiner



Joonis D

### 2. Kontrollige karbil olevat aegumiskuupäeva (vt *joonis D*).

- Ärge kasutage seda, kui kõlblikusaeg on möödas. Kui kõlblikusaeg on möödas, tagastage kogu pakend apteeki.



Joonis E

### 3. Oodake 30 minutit

3.a. Jätke **avamata** süstli karp 30 minutiks toatemperatuurile (25 °C), et see soojeneks (vt *joonis E*).

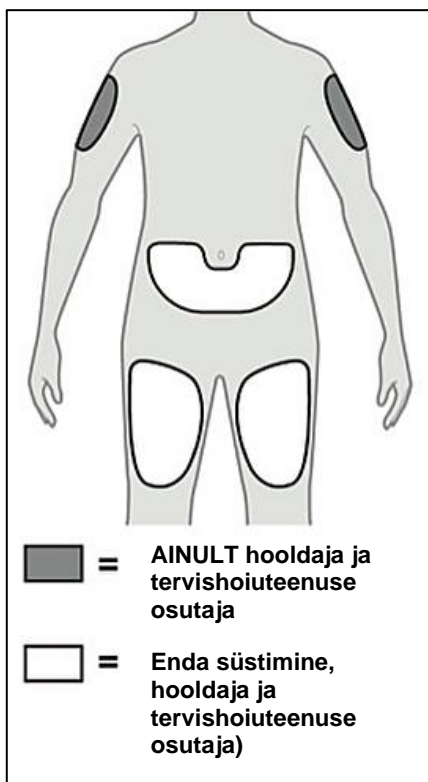
- **Ärge** soojendage süstlit soojusallikatega, nt kuum vesi või mikrolaineahi.
- Kui süstel ei saavuta toatemperatuuri, võib see põhjustada süstimisel ebamugavustunnet ja muuta kolvivarda vajutamise raskeks.



Joonis F

### 4. Peske käed.

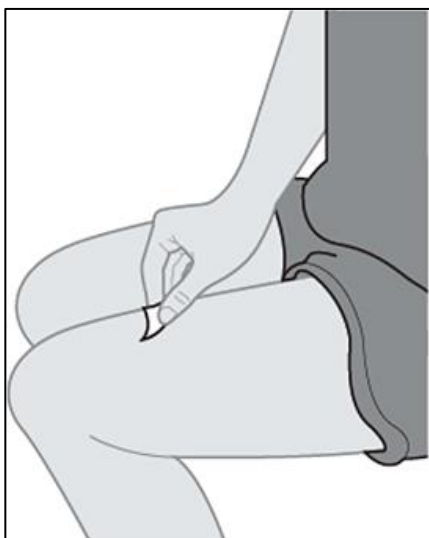
4.a. Peske käed seebi ja veega ning kuivatage need põhjalikult (vt *joonis F*).



Joonis G

## 5. Valige süstekoht (vt *joonis G*)

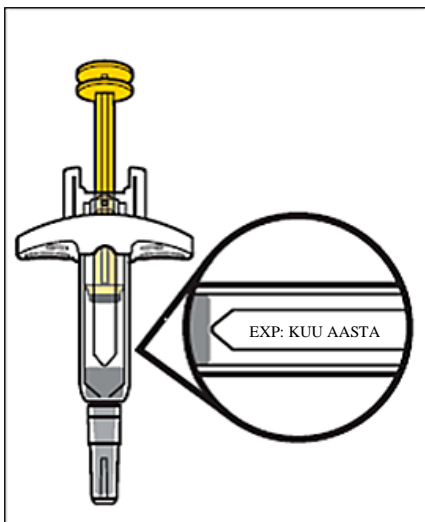
- 5.a. Võite süstida:
- Reite esiosasse.
  - Alakõhtu, välja arvatud 5 cm ümber naba.
  - Õlavarre välisküljele, kui olete hooldaja või tervishoiuteenuse osutaja.
- **Ärge** süstige sünnimärkidesse, armidesse, verevalumitesse ega kohtadesse, kus nahk on õrn, punetav, kõva või kui nahk on katki.
  - **Ärge** süstige läbi riiete.
- 5.b. Valige igaks uueks süstiks erinev süstekoht vähemalt 2,5 cm kaugusel viimaseks süstimiseks kasutatud alast.



Joonis H

## 6. Puhastage süstekoht.

- 6.a. Puhastage süstekoht ringjate liigutustega alkoholiga immutatud tampooniga (vt *joonis H*).
- 6.b. Enne süstimist laske nahal kuivada.
- **Ärge** puhuge süstekohale ega puudutage seda uuesti enne süstimist.



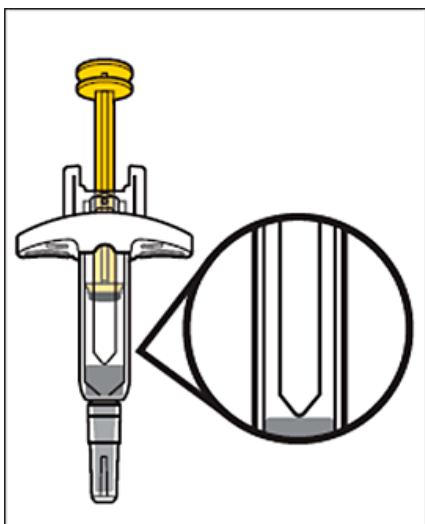
**Joonis I**

## **7. Kontrollige süstlit.**

- 7.a. Avage karp.  
Haarake süstli korpusest ja tõstke süstel aluselt.
- 7.b. Vaadake süstlit ja veenduge, et teil on õige ravim (Omlyclo) ja annus.
- 7.c. Vaadake süstlit ja veenduge, et see ei ole mõranenud ega kahjustatud.
- 7.d. Kontrollige kõlblikkusaega süstli etiketil (vt *joonis I*).

- **Ärge** kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.

*Märkus.* Kui aegumiskuupäev ei ole vaatlusavas nähtav, võite keerata süstli sisemist silindrit, kuni aegumiskuupäev ilmub nähtavale.

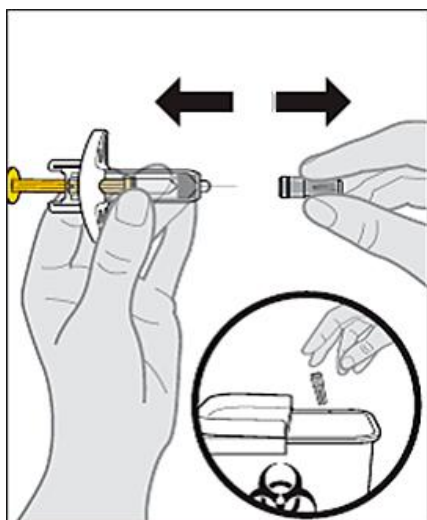


**Joonis J**

## **8. Kontrollige ravimit.**

- 8.a. Vaadake ravimit ja veenduge, et vedelik on selge kuni hägune, värvitu kuni kahvatupruunikaskollane ega sisalda osakesi (vt *joonis J*).
- **Ärge** kasutage süstlit, kui vedelik on värvi muutnud, selgelt hägune või sisaldab osakesi.
  - Võite vedelikus näha õhumulle. See on normaalne.

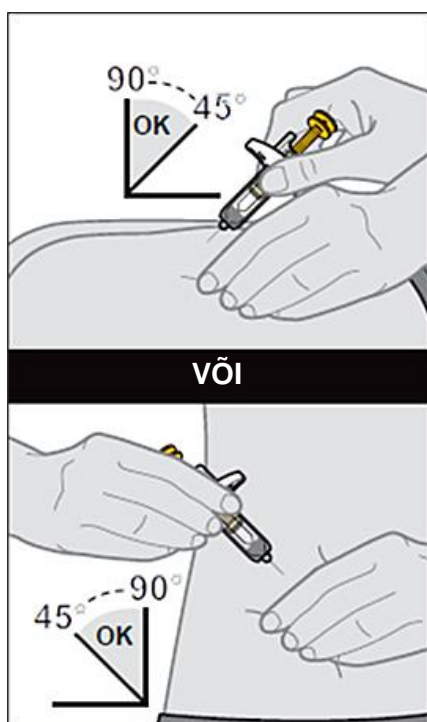
## Süstli manustamine



Joonis K

### 9. Eemaldage kate.

- 9.a. Hoidke ühes käes süstlit süstli korpusest. Tõmmake kork õrnalt teise käega otse ära.
- **Ärge** hoidke korki eemaldamise ajal kolvivardast kinni.
  - Nõela otsas võite näha vedelikutilka. See on normaalne.
- 9.b. Visake kork kohe teravate esemete konteinerisse (vt samm **13 Visake süstel ära ja joonist K**).
- **Ärge sulgege** süstlit uuesti korkiga.
  - **Ärge** eemaldage korki enne, kui olete süstimiseks valmis.
  - **Ärge** puudutage nõela. See võib põhjustada nõelatorkevigastuse.



Joonis L

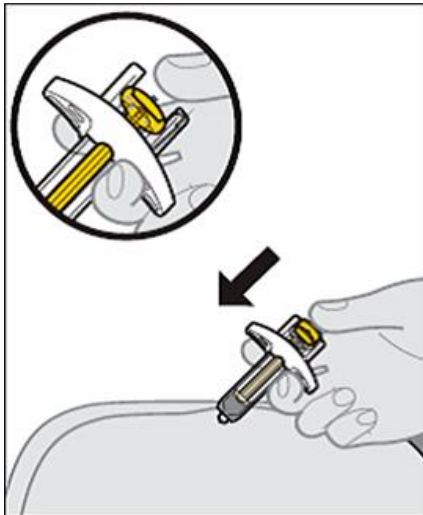
### 10. Sisestage süstel süstekohta.

- 10.a. Pigistage ühe käega õrnalt nahavolti süstekohal.

*Märkus.* Naha pigistamine on oluline veendumaks, et süstite naha alla (rasvapiirkonda), kuid mitte sügavamale (lihasesse).

- 10.b. Sisestage nõel kiire ja nooletaolise liigutusega täielikult nahavoldi sisse 45 kuni 90-kraadise nurga all (vt *joonis L*).
- **Ärge** puudutage kolvivarrast, kui sisestate nõela naha sisse.



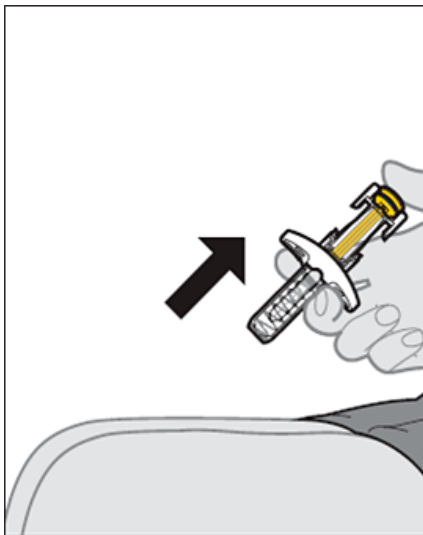


Joonis M

## 11. Pärast süstimist.

- 11.a. Pärast nõela sisestamist vabastage nahavolt.
- 11.b. Suruge kolvivarras aeglaselt **lõpuni alla**, kuni kogu ravimiannus on süstitud ja süstel on tühi (vt *joonis M*).

- **Ärge** muutke süstli asendit pärast süstimise algust.
- Kui kolvivarras ei ole lõpuni vajutatud, ei ulatu nõelakaitse selle eemaldamisel nõela katma.



Joonis N

## 12. Eemaldage süstel süstekohast.

- 12.a. Kui süstel on tühi, tõstke põial aeglaselt kolvivardalt üles, kuni nõel on täielikult nõelakaitsega kaetud (vt *joonis N*).

- Kui nõel ei ole kaetud, jätkake ettevaatlikult süstli hävitamisega (vt samm **13 Visake süstel ära**).
- Võib esineda mõningast verejooksu (vt samm **14 Süstekoha eest hoolitsemine**).
- Kui nahk puutub kokku ravimiga, peske ravimit puudutanud piirkonda veega.
- **Ärge** kasutage süstlit uuesti.
- **Ärge** hõõruge süstekohta.

## Pärast süstimist



Joonis O

### 13. Visake süstel ära.

13.a. Pange kasutatud süstel kohe pärast kasutamist teravate esemete konteinerisse (vt *joonis O*).

- **Ärge** visake (utiliseerige) süstlit majapidamisprügi hulka. Kui teil ei ole teravate esemete konteinerit, võite kasutada majapidamiskonteinerit, mis on suletav ja torkekindel. Teie ja teiste ohutuse ja tervise huvides ei tohi nõelu ega kasutatud süstleid kunagi uuesti kasutada. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.
- **Ärge** visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### 14. Süstekoha eest hoolitsemine.

14.a. Kui tekib veritsus, vajutage õrnalt süstekohtale, mitte hõõruda vati või marliga ja vajadusel asetage plaaster.

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Omlyclo 150 mg süstelahus süstlis** omalizumab (*omalizumabub*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Omlyclo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Omlyclo kasutamist
3. Kuidas Omlyclot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Omlyclot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Omlyclo ja milleks seda kasutatakse**

Omlyclo sisaldab toimeainet omalizumabi. Omalizumab on inimese poolt toodetud valk, mis sarnaneb naturaalse organismi poolt toodetavate valkudega. See kuulub ravimite klassi, mida nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks.

Omlyclot kasutatakse nende haiguste raviks:

- allergiline astma
- ninapolüüpidega krooniline rinosinusiit (nina ja ninakõrvalkoobaste põletik)
- krooniline spontaanne urtikaaria (*chronic spontaneous urticaria*, CSU).

##### Allergiline astma

Seda ravimit kasutatakse astma süvenemise vältimiseks vähendades raske allergilise astma sümptomeid täiskasvanutel, noorukitel ja lastel (6-aastased ja vanemad), kes juba saavad astmaravimit, kuid kelle astmanähud ei allu hästi sellistele ravimitele nagu suures annuses inhaleeritavad ehk sissehingatavad hormoonid ja beeta-agonistid.

##### Ninapolüüpidega krooniline rinosinusiit

Seda ravimit kasutatakse ninapolüüpidega kroonilise rinosinusiidi raviks täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad), kes juba saavad ninasiseseid kortikosteroidide (kortikosteroidi ninasprei), kuid kelle sümptomid ei allu hästi nendele ravimitele. Ninapolüübid on ninalimaskesta väikesed väljasopistused. Omlyclo aitab polüüptide suurust vähendada ja leevendab sümptomeid, sealhulgas ninakinnisust, lõhnataju kadumist, lima kogunemist kurgu tagaossa ja nohu.

##### Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Seda ravimit kasutatakse kroonilise spontaanse urtikaaria (CSU) raviks täiskasvanutel ja lastel (12-aastased ja vanemad), keda juba ravitakse antihistamiinidega, kuid kelle CSU sümptomid ei allu nendele ravimitele.

Omlyclo blokeerib organismis toodetavat ainet nimetusega immunoglobuliin E (IgE). IgE soodustab teatud tüüpi põletiku teket, millel on tähtis roll allergilise astma, kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi ja CSU kujunemises.

## 2. Mida on vaja teada enne Omlyclo kasutamist

### Omlyclod ei tohi kasutada

- kui olete omalizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te arvate, et võite olla allergiline mõne koostisosa suhtes, rääkige sellest oma arstile, sest sellisel juhul ei tohi te Omlyclot kasutada.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Omlyclo kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil esineb neeru- või maksaprobleeme;
- kui te põete haigust, mille korral teie oma immuunsüsteem võitleb teie oma keha vastu (autoimmuunhaigust);
- kui te reisite piirkonda, kus esineb sageli parasiitide poolt põhjustatud nakkusi - Omlyclo võib nõrgestada teie vastupanuvõimet nendele nakkustele;
- kui teil on olnud tõsine allergiline reaktsioon (anafülaksia), näiteks ravimile, putukahammustusele või toidule.

Omlyclo ei ravi ägedaid astmanähtusid, nagu äkki tekkivat astmahoogu. Sellest tulenevalt ei ole Omlyclod lubatud kasutada seesuguste sümptomite ravis.

Omlyclo ei ole ette nähtud teiste allergilist tüüpi haigusseisundite vältimiseks või raviks, nagu näiteks äkki tekkivad allergilised reaktsioonid, hüperimmunoglobuliin E sündroom (pärilik immuunsüsteemi häire), aspergilloos (kopsu seennakkus), toiduallergia, ekseem või heinapalavik, sest nende seisundite ravis ei ole Omlyclot uuritud.

### Olge tähelepanelik allergiliste reaktsioonide ja teiste tõsiste kõrvaltoimete nähtude suhtes

Omlyclo võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Omlyclo kasutamise ajal tuleb nende seisundite nähtusid jälgida. Pöörduge kohe arsti poole, kui märkate tõsisele allergilisele reaktsioonile või teistele tõsistele kõrvaltoimetele viitavaid märke. Need märgid on loetletud lõigus 4 „Tõsised kõrvaltoimed“.

On oluline, et saaksite oma arstilt koolituse, kuidas tunda ära tõsise allergilise reaktsiooni varased sümptomid ja kuidas nende reaktsioonide tekkimise puhul tegutseda, enne kui ise Omlyclot süstite või kui mitte-tervishoiutöötaja teile Omlyclot süstib (vt lõik 3 „Kuidas Omlyclot kasutada“). Enamus tõsistest allergilistest reaktsioonidest tekib Omlyclo esimese kolme annuse manustamise jooksul.

### Lapsed ja noorukid

#### Allergiline astma

Omlyclot ei soovitata kasutada alla 6-aastastel lastel. Selle kasutamist alla 6-aastastel lastel ei ole uuritud.

#### Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Omlyclot ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel. Selle kasutamist alla 18-aastastel patsientidel ei ole uuritud.

#### Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Omlyclod ei soovitata kasutada alla 12-aastastel lastel. Selle kasutamist alla 12-aastastel lastel ei ole uuritud.

### Muud ravimid ja Omlyclo

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

See on eriti tähtis, kui te võtate:

- ravimeid, mida kasutatakse parasiitide poolt põhjustatud nakkuste raviks, sest Omlyclo mõjul võib väheneda nende ravimite toime;
- inhaleeritavaid kortikosteroide ja teisi allergilise astma ravimeid.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Arst arutab teiega selle ravimi raseduse ajal kasutamisest saadavat kasu ja sellega seotud võimalikke riske.

Kui te rasestute ravi ajal Omlycloga, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Omlyclo võib erituda rinnapiima. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

On ebatõenäoline, et Omlyclo avaldab toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

## **3. Kuidas Omlyclot kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

### **Kuidas Omlyclot kasutatakse**

Omlyclot süstitakse teile naha alla (nimetatakse subkutaanseks süsteks).

#### Omlyclo süstimine

- Teie ja teie arst otsustate, kas süstite ise Omlyclot. Esimesed 3 annust manustatakse alati tervishoiutöötaja poolt või tema juhendamisel.
- On oluline osata õiget süstimistehnikat enne kui iseenast süstida.
- Hooldaja (näiteks lapsevanem) võib teile pärast põhjalikku väljaõpet samuti Omlyclot süstida.

Rohkem teavet selle kohta, kuidas Omlyclot süstida, vaadake „Omlyclo süstli kasutusjuhend“ infolehe lõpus.

#### Koolitus tõsise allergilise reaktsiooni äratundmiseks

Samuti on oluline, et te ise ei süstiks Omlyclot enne, kuni arst või meditsiiniõde ei ole teid koolitanud:

- kuidas ära tunda tõsise allergilise reaktsiooni varased nähud ja sümptomid;
- mida teha siis, kui sümptomid tekivad.

Rohkem teavet tõsiste allergiliste reaktsioonide nähtude ja sümptomite kohta vaata lõik 4.

### **Kui palju ravimit kasutada**

#### Allergiline astma ja krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Arst otsustab, kui palju Omlyclot ja kui tihti te seda vajate. See sõltub teie kehakaalust ja vereanalüüsi tulemustest, mis teostati enne ravi algust, et mõõta IgE hulka veres.

Te vajate 1...4 süsti korraga. Te vajate neid süste iga kahe või nelja nädala järel.

Jätkake ravi ajal Omlycloga oma praeguse astma- ja/või ninapolüüptide ravimi kasutamist. Ärge lõpetage ühegi astma- ja/või ninapolüüptide ravimi kasutamist ilma arstiga nõu pidamata.

Pärast ravi alustamist Omlycloga ei pruugi ilmnedagi kohest paranemist. Ninapolüüptidega patsientidel on toime teket täheldatud 4 nädalat pärast ravi algust. Astmaga patsientidel kulub täieliku toime avaldumiseks tavaliselt 12...16 nädalat.

### Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Te vajate korraga kaks Omlyclo 150 mg süsti iga nelja nädala järel.

Ravi ajal Omlycloga jätkake teiste ravimite võtmist, mida kasutate CSU raviks. Ärge lõpetage ühegi ravimi kasutamist ilma arstiga konsulteerimata.

### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

#### Allergiline astma

Omlyclot võib kasutada 6-aastastel ning vanematel lastel ja noorukitel, kes saavad astma ravi, kuid kelle astmanähud ei ole hästi kontrollitud ravimitega nagu näiteks suures annuses inhaleeritavad steroidid ja beeta-agonistid. Teie raviarst arvutab välja teie lapsele vajaliku Omlyclo annuse ning manustamise sageduse. Annustamine sõltub teie lapse kehakaalust ning enne ravi alustamist teostatud lapse vereanalüüsides tulenevatest IgE väärtustest.

Lastelt (vanuses 6...11 aastat) ei oodata Omlyclo isemanustamist. Siiski, arsti loal võib hooldaja pärast põhjalikku väljaõpet süstida neile Omlyclot.

#### Krooniline ninapolüüptidega rinosinusiit

Omlyclot ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

#### Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Omlyclot võib kasutada 12-aastastel ja vanematel lastel, kes juba kasutavad antihistamiine, kuid kelle CSU sümptomid ei allu nendele ravimitele. 12-aastaste ja vanemate laste annus on sama nagu täiskasvanutel.

### **Kui te unustate Omlyclot kasutada**

Kui unustasite visiidi ära, võtke niipea kui võimalik ühendust oma arsti või haiglaga, et uus aeg kokku leppida.

Kui unustasite endale Omlyclot manustada, süstige annus niipea kui meenub. Seejärel võtke ühendust oma arstiga, et arutada, millal uue annuse süstima peaks.

### **Kui te lõpetate Omlyclo kasutamise**

Ärge katkestage ravi Omlycloga, välja arvatud arsti korraldusel. Omlycloga saadava ravi katkestamise või lõpetamise järgselt võivad haigusnähud taastuda.

Kui teil aga ravitakse CSUd, võib arst sümptomite hindamiseks aeg-ajalt lõpetada ravi Omlycloga. Järgige arsti ettekirjutusi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Omlyclo poolt põhjustatud kõrvaltoimed on tavaliselt kerged või möödukad, kuid mõnikord võivad need olla tõsised.

#### Tõsised kõrvaltoimed:

Pöörduge kohe arsti poole, kui täheldate mõnda nendest sümptomitest:

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas anafülaksia). Sümptomid võivad olla lööve, naha sügelus või nõgestõbi, näo, huulte, keele, kõri (hääleaparaat), hingetoru või teiste kehaosade turse, südamelöögisageduse kiirenemine, pearinglus ja tasakaalutus, segasus, õhupuudus,

vilistav hingamine või hingamisraskus, sinakas nahk või huuled, kokkukukkumine või teadvuse kaotus. Kui teil on varem esinenud tõsiseid allergilisi reaktsioone (anafülaksia) sõltumata Omlyclo kasutamisest, võib teil olla suurem risk tõsise allergilise reaktsiooni tekkeks Omlyclo manustamise järgselt;

- Süsteemne erütematoosne luupus. Sümptomid võivad olla lihasvalu, liigesvalu ja –turse, lööve, palavik, kehakaalu langus ja väsimus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Churgi-Straussi sündroom või hüper eosinofiilne sündroom. Sümptomid võivad olla üks või mitu järgnevat: turse, valu või lööve vere- või lümfisoonte ümbruses, kõrge spetsiifiliste valgevererakkude tase (väljendunud eosinofiilia), hingamise halvenemine, ninakinnisus, probleemid südamega, valu, tuimus, kihelus kätel ja jalgadel;
- Trombotsüütide arvu vähenemine, millega kaasnevad normaalsest sagedamini esinevad sümptomid, nagu veritsemine ja verevalumid;
- Seerumtõbi. Sümptomid võivad olla üks või mitu järgnevat: liigesvalu koos või ilma turseta või liigesjäikuseta, lööve, palavik, suurenenud lümfisõlmed, lihasvalu.

Teised kõrvaltoimed on:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- palavik (lastel).

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- süstekoha reaktsioonid, sealhulgas valu, turse, sügelus ja punetus;
- valu kõhu ülaosas;
- peavalu (lastel väga sage);
- ülemiste hingamisteede infektsioon, nagu neelupõletik ja külmetus;
- survetunne või valu põskedes ja otsmikul (sinusiit, siinuse peavalu);
- valu liigestes (artralgia);
- pearinglus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- unisus või väsimus;
- käte või jalgade surisemine või tuimus;
- minestamine, vererõhu langus püstitõusmisel (posturaalne hüpotensioon), õhetus;
- kurguvalu, kõha, ägedad hingamisprobleemid;
- iiveldus, kõhulahtisus, seedehäire;
- sügelus, nõgestõbi, lööve, naha suurenenud valgustundlikkus;
- kehakaalu suurenemine;
- gripitaolised sümptomid;
- turses käed.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- parasiitnakkus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- lihasevalu ja liigeste tursed;
- juuste väljalangemine.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Omlyclot säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Süstlit sisaldavat karpi võib enne kasutamist hoida toatemperatuuril (25 °C) kuni 7 päeva.
- Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Ärge kasutage ühtegi pakendit, mis on rikunud või avatud.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Omlyclo sisaldab

- Toimeaine on omalizumab. Üks süstel 1 ml lahusega sisaldab 150 mg omalizumabi.
- Teised koostisosad on arginiinvesinikkloriid, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, polüisorbaat 20 ja süstevesi.

### Kuidas Omlyclo välja näeb ja pakendi sisu

Omlyclo süstelahus on selge kuni hägune, värvitu kuni kahvatupruunikaskollane lahus süstlis.

Omlyclo 150 mg süstelahus on saadaval pakendis, mis sisaldab 1 süstlit ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 6 (6 x 1) või 10 (10 x 1) süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja

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

### Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

### België/Belgique/Belgien

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

### България

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

### Česká republika

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

### Danmark

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

### Lietuva

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Magyarország

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

### Malta

Mint Health Ltd.  
Tel: +356 2093 9800



**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**España**

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

**Ελλάδα**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

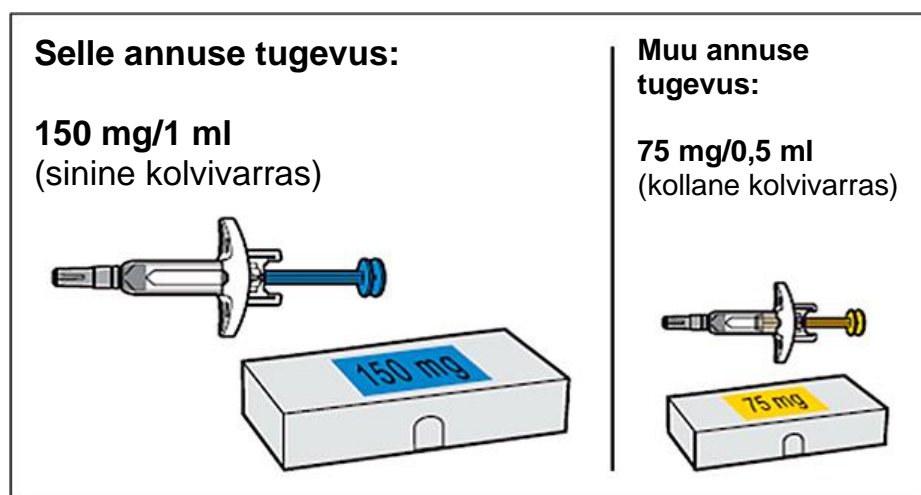
## OMLYCLO SÜSTLI KASUTUSJUHEND

Lugege läbi ja järgige Omlyclo süstliga kaasasolevaid kasutusjuhiseid, enne kui hakkate seda kasutama ning iga kord, kui saate uue süstli. Võib esineda uut teavet.

See teave ei asenda tervishoiuteenuse osutajaga teie tervislikust seisundist või ravist rääkimist.

Lapsed (vanuses 6...12 aastat) ei tohi Omlyclo süstliga ise süstida, kuid kui tervishoiuteenuse osutaja peab seda sobivaks, võib hooldaja neid süstida pärast korralikku väljaõpet.

Omlyclo süstlid on saadaval **2 annusetugevusega** (vt *joonis A*). Neid juhiseid tuleb kasutada 150 mg/1 ml annuse puhul. Teile antava süstli tüüp sõltub teie tervishoiuteenuse osutaja määratud annusest (vt *joonis C: Annustamistabel*). Kontrollige karbil olevat etiketti ja kolvivarda värvi, et veenduda, kas annuse tugevus on õige.



Joonis A

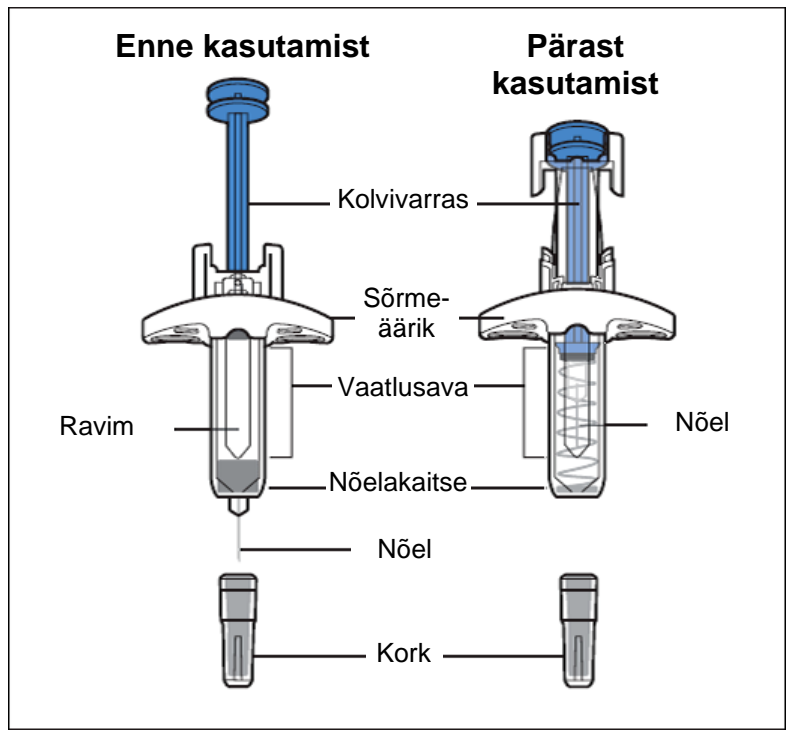
### Oluline ohutusteave

- **Hoidke süstlit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas. Süstel sisaldab väikseid osi.**
- **Ärge** avage suletud pappkarpi enne, kui olete valmis süstlit kasutama.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui karbi või plastaluse tihend on katki, kuna selle kasutamine ei pruugi olla teile ohutu.
- **Ärge** jätke süstlit kunagi kohta, kus teised võivad seda rikkuda.
- **Ärge** raputage süstlit.
- **Eemaldage** kork alles vahetult enne süstimist.
- Süstlit ei tohi uuesti kasutada. Visake kasutatud süstel kohe pärast kasutamist teravate esemete konteinerisse (vt **samm 13 Visake süstel ära**).

### Süstli säilitamine












- Hoidke süstlit külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C. Hoidke seda ravimit suletuna karbis, valguse eest kaitstult.
- **Ärge** külmutage süstlit.
- **Ärge** unustage enne süstimiseks ettevalmistamist süstlit külmkapist välja võtta ja lasta sel ligikaudu 30 minutit soojeneda toatemperatuurini (25 °C). Jätke süstel valguse eest kaitsmiseks karpi.
- Aeg, mille jooksul süstlit hoitakse toatemperatuuril (25 °C) enne kasutamist, ei tohi ületada 7 päeva.
- **Ärge** kasutage süstlit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstli etiketil. Kui see on aegunud, tagastage kogu pakend apteeki.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui see on maha kukkunud või kui see on nähtavalt kahjustatud.

Süstli osad (vt joonis B)



Joonis B

## Süstimiseks valmistumine

Annus (mg)	Vajalikud süstlid	
	Kollane (75 mg/0,5 ml)	Sinine (150 mg/1 ml)
75		
150		
225	 +	
300		
375	 +	
450		
525	 +	
600		

Joonis C

### 1. Võtke süstimiseks vajalikud tarvikud

- 1.a. Valmistage hästi valgustatud alal ette puhas sile pind, nt laud või töölaud.
- 1.b. Võtke külmkapist välja karbid, mis sisaldavad teile ettenähtud annuse manustamiseks vajalikku süstlit (süstleid).

Märkus. Olenevalt tervishoiuteenuse osutaja poolt teile määratud annusest võib tekkida vajadus valmistada ette üks või mitu süstlit ja süstida nende kõigi sisu. Järgmine tabel näitab, mitu süsti iga annusetugevusega on teile määratud annuseks vaja (vt *joonis C: Annustamistabel*).

- 1.c. Veenduge, et teil oleks järgmised tarvikud:

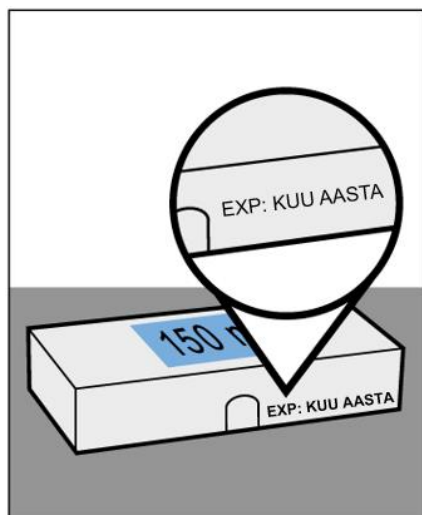
- Karp, mis sisaldab süstlit

#### Karpi ei kuulu:

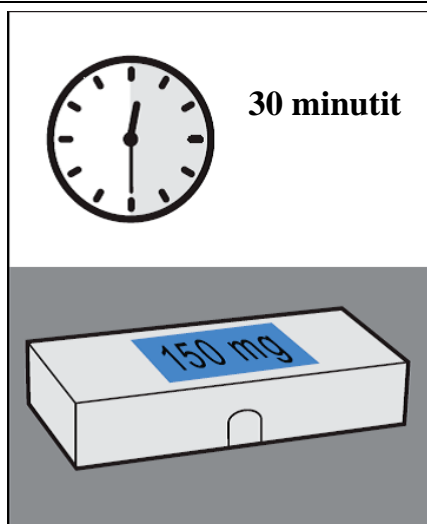
- 1 alkoholiga immutatud tampoon
- 1 vatitups või marli
- 1 plaaster
- Teravate esemete konteiner

### 2. Kontrollige karbil olevat aegumiskuupäeva (vt *joonis D*).

- Äрге kasutage seda, kui kõlblikkusaeg on möödas. Kui kõlblikkusaeg on möödas, tagastage kogu pakend apteeki.



Joonis D



Joonis E

### 3. Oodake 30 minutit

3.a. Jätke **avamata** süstli karp 30 minutiks toatemperatuurile (25 °C), et see soojeneks (vt *joonis E*).

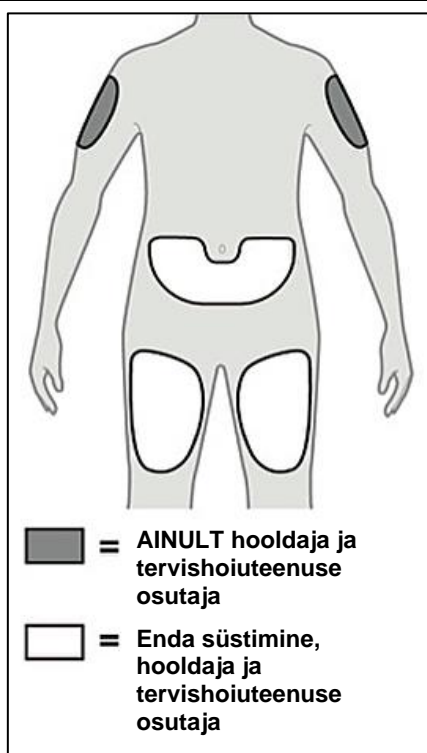
- **Ärge** soojendage süstlit soojusallikatega, nt kuum vesi või mikrolaineahi.
- Kui süstel ei saavuta toatemperatuuri, võib see põhjustada süstmisel ebamugavustunnet ja muuta kolvivarda vajutamise raskeks.



Joonis F

### 4. Peske käed.

4.a. Peske käed seebi ja veega ning kuivatage need põhjalikult (vt *joonis F*).



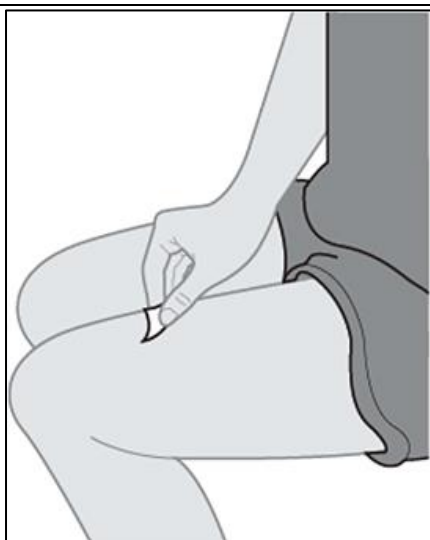
Joonis G

### 5. Valige süstekoht (vt *joonis G*)

5.a. Võite süstida:

- Reite esiosasse.
- Alakõhtu, välja arvatud 5 cm ümber naba.
- Õlavarre välisküljele, kui olete hooldaja või tervishoiuteenuse osutaja.
- **Ärge** süstige sünnimärkidesse, armidesse, verevalumitesse ega kohtadesse, kus nahk on õrn, punetav, kõva või kui nahk on katki.
- **Ärge** süstige läbi riiete.

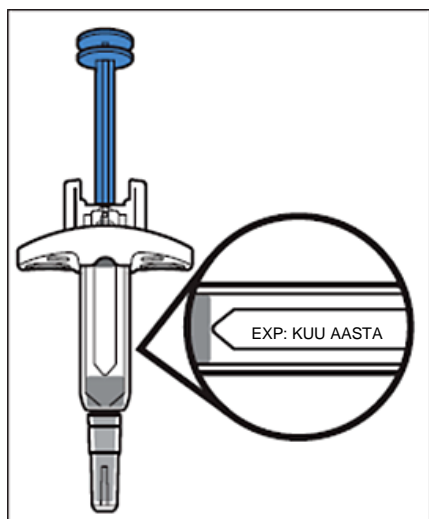
5.b. Valige igaks uueks süstiks erinev süstekoht vähemalt 2,5 cm kaugusel viimaseks süstimiseks kasutatud alast.



Joonis H

## 6. Puhastage süstekoht.

- 6.a. Puhastage süstekoht ringjate liigutustega alkoholiga immutatud tamponiga (vt *joonis H*).
- 6.b. Enne süstimist laske nahal kuivada.
  - **Ärge** puhuge süstekohale ega puudutage seda uuesti enne süstimist.



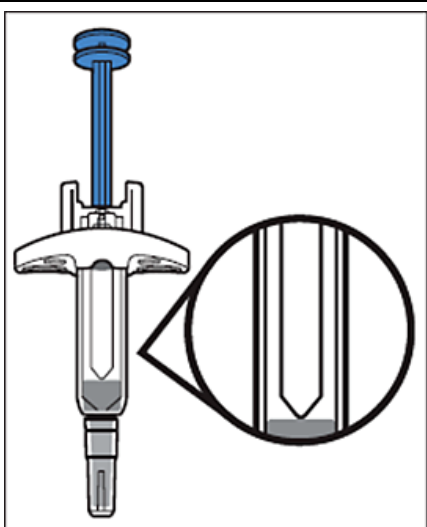
Joonis I

## 7. Kontrollige süstlit.

- 7.a. Avage karp. Haarake süstli korpusest ja tõstke süstel aluselt.
- 7.b. Vaadake süstlit ja veenduge, et teil on õige ravim (Omlyclo) ja annus.
- 7.c. Vaadake süstlit ja veenduge, et see ei ole mõranenud ega kahjustatud.
- 7.d. Kontrollige kõlblikkusaega süstli etiketil (vt *joonis I*).

- **Ärge** kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.

*Märkus.* Kui aegumiskuupäev ei ole vaatlusavas nähtav, võite keerata süstli sisemist silindrit, kuni aegumiskuupäev ilmub nähtavale.



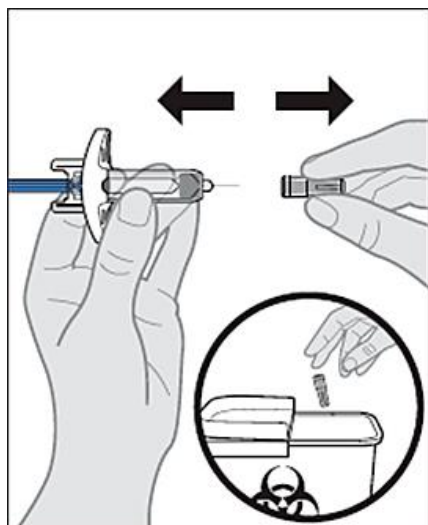
Joonis J

## 8. Kontrollige ravimit.

- 8.a. Vaadake ravimit ja veenduge, et vedelik on selge kuni hägune, värvitu kuni kahvatupruunikaskollane ega sisalda osakesi (vt *joonis J*).

- **Ärge** kasutage süstlit, kui vedelik on värvi muutnud, selgelt hägune või sisaldab osakesi.
- Võite vedelikus näha õhumulle. See on normaalne.

## Süsti manustamine



Joonis K

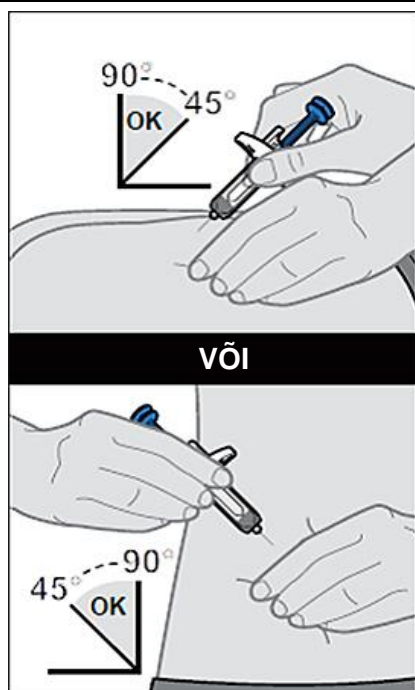
### 9. Eemaldage kate.

9.a. Hoidke ühes käes süstlit süstli korpusest. Tõmmake kork õrnalt teise käega otse ära.

- **Ärge** hoidke korki eemaldamise ajal kolvivardast kinni.
- Nõela otsas võite näha vedelikutilka. See on normaalne.

9.b. Visake kork kohe teravate esemete konteinerisse (vt sammu **13 Visake süstel ära ja joonist K**).

- **Ärge sulgege** süstlit uuesti korkiga.
- **Ärge** eemaldage korki enne, kui olete süstimiseks valmis.
- **Ärge** puudutage nõela. See võib põhjustada nõelatorkevigastuse.



Joonis L

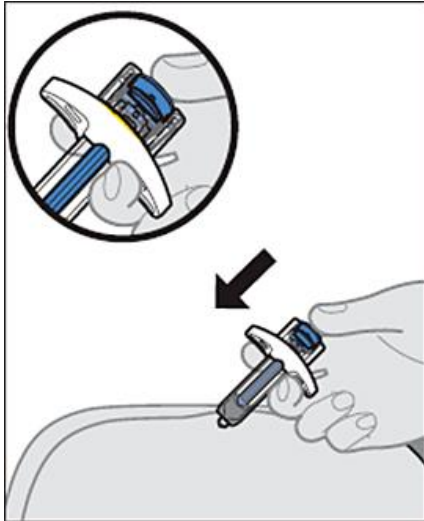
### 10. Sisestage süstel süstekohta.

10.a. Pigistage ühe käega õrnalt nahavolti süstekohal.

*Märkus.* Naha pigistamine on oluline veendumaks, et süstite naha alla (rasvapiirkonda), kuid mitte sügavamale (lihasesse).

10.b. Sisestage nõel kiire ja nooletaolise liigutusega täielikult nahavoldi sisse 45 kuni 90-kraadise nurga all (vt *joon L*).

- **Ärge** puudutage kolvivarrast, kui sisestate nõela naha sisse.

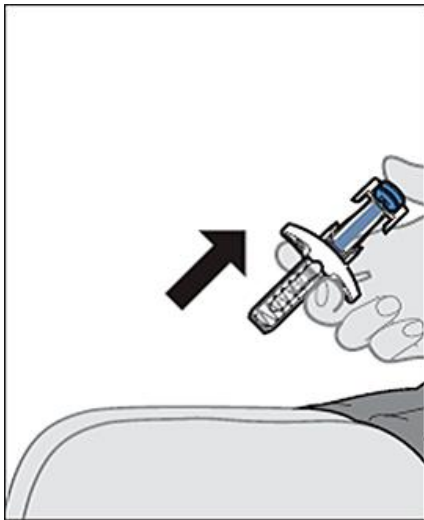


Joonis M

## 11. Pärast süstimist.

- 11.a. Pärast nõela sisestamist vabastage nahavolt.
- 11.b. Suruge kolvivarras aeglaselt **lõpuni alla**, kuni kogu ravimiannus on süstitud ja süstel on tühi (vt *joonis M*).

- **Ärge** muutke süstli asendit pärast süstimise algust.
- Kui kolvivarras ei ole lõpuni vajutatud, ei ulatu nõelakaitse selle eemaldamisel nõela katma.



Joonis N

## 12. Eemaldage süstel süstekohast.

- 12.a. Kui süstel on tühi, tõstke põial aeglaselt kolvivardalt üles, kuni nõel on täielikult nõelakaitsega kaetud (vt *joonis N*).

- Kui nõel ei ole kaetud, jätkake ettevaatlikult süstli hävitamisega (vt samm **13 Visake süstel ära**).
- Võib esineda mõningast verejooksu (vt samm **14 Süstekoha eest hoolitsemine**).
- Kui nahk puutub kokku ravimiga, peske ravimit puudutanud piirkonda veega.
- **Ärge** kasutage süstlit uuesti.
- **Ärge** hõõruge süstekohta.



## Pärast süstimist



Joonis O

### 13. Visake süstel ära.

13.a. Pange kasutatud süstel kohe pärast kasutamist teravate esemete konteinerisse (vt *joonis O*).

- **Ärge** visake (utiliseerige) süstlit majapidamisprügi hulka. Kui teil ei ole teravate esemete konteinerit, võite kasutada majapidamiskonteinerit, mis on suletav ja torkekindel. Teie ja teiste ohutuse ja tervise huvides ei tohi nõelu ega kasutatud süstleid kunagi uuesti kasutada. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.
- **Ärge** visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### 14. Süstekoha eest hoolitsemine.

14.a. Kui tekib veritsus, vajutage õrnalt süstekohtale, mitte hõõruda vati või marliga ja vajadusel asetage plaaster.