

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Omlyclo 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka s 0,5 ml otopine sadrži 75 mg omalizumaba*.

*Omalizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNA iz stanične linije jajnika sisavca kineskog hrčka (CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (injekcija)

Bistra do opalescentna, bezbojna do blijedo smečkasto-žute boje otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Alergijska astma

Omlyclo je indiciran u odraslih, adolescenata i djece (6 do <12 godina).

Liječenje lijekom Omlyclo treba razmotriti samo kod bolesnika s dokazanom IgE (imunoglobulin E) posredovanom astmom (vidjeti dio 4.2).

Odrasli i adolescenti (12 godina i više)

Omlyclo je indiciran kao dodatna terapija za poboljšanje kontrole astme u bolesnika s teškom perzistentnom alergijskom astmom koji imaju pozitivan kožni test ili *in vitro* reaktivnost na cjelogodišnji inhalacijski alergen te koji imaju smanjenu funkciju pluća ($FEV_1 < 80\%$) kao i česte simptome tijekom dana ili buđenja tijekom noći i koji imaju višestruke dokumentirane teške egzacerbacije astme, usprkos visokim dnevnim dozama inhalacijskih kortikosteroida uz dugodjelujući inhalacijski beta2-agonist.

Djeca (6 do <12 godina)

Omlyclo je indiciran kao dodatna terapija za poboljšanje kontrole astme u bolesnika s teškom perzistentnom alergijskom astmom koji imaju pozitivan kožni test ili *in vitro* reaktivnost na cjelogodišnji inhalacijski alergen, kao i česte simptome tijekom dana ili buđenja tijekom noći i koji imaju višestruke dokumentirane teške egzacerbacije astme, usprkos visokim dnevnim dozama inhalacijskih kortikosteroida uz dugodjelujući inhalacijski beta2-agonist.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Omlyclo je indiciran kao dodatak terapiji intranazalnim kortikosteroidima za liječenje odraslih bolesnika (18 godina i više) s teškim KRSsNP-om kod kojih se terapijom intranazalnim kortikosteroidima ne postiže odgovarajuća kontrola bolesti.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju teške perzistentne astme ili kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima (KRSsNP).

Doziranje

Ista pravila doziranja vrijede za alergijsku astmu i kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP). Odgovarajuća doza i učestalost doziranja omalizumaba za ova stanja uvjetovana je početnom IgE vrijednošću (IU/ml) izmjerenom prije početka liječenja, kao i tjelesnom težinom (kg). Bolesnicima treba, prije primjene inicijalne doze, odrediti razinu IgE pomoću bilo kojeg komercijalnog testa za ukupni IgE u serumu kako bi im se utvrdila doza. Na temelju ovih rezultata, za svaku primjenu može biti potrebno 75 do 600 mg omalizumaba u 1 do 4 injekcije.

Bolesnici s alergijskom astmom s početnim IgE nižim od 76 IU/ml imaju manju vjerojatnost koristi liječenja (vidjeti dio 5.1). Kod odraslih bolesnika i adolescenata s IgE nižim od 76 IU/ml te kod djece (6 do <12 godina) s IgE nižim od 200 IU/ml liječnici propisivači moraju nedvojbeno utvrditi *in vitro* reaktivnost (RAST) na cjelogodišnji alergen prije početka terapije.

Pogledati Tablicu 1 za shemu konverzije te Tablice 2 i 3 za sheme određivanja doze.

Omalizumab se ne smije davati bolesnicima čije su početne IgE vrijednosti ili tjelesna težina u kilogramima izvan granica tablice za doziranje.

Najveća preporučena doza iznosi 600 mg omalizumaba svaka dva tjedna.

Tablica 1 Konverzija doze u broj štrcaljki, broj injekcija i ukupni injekcijski volumen za svaku primjenu

Doza (mg)	Broj štrcaljki		Broj injekcija	Ukupni injekcijski volumen (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Tablica 2 PRIMJENA SVAKA 4 TJEDNA. Doze omalizumaba (miligrami po dozi) koje se primjenjuju supkutanom injekcijom svaka 4 tjedna

Početni IgE (IU/ml)	Tjelesna težina (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										

PRIMJENA SVAKA 2 TJEDNA
VIDJETI TABLICU 3

*Tjelesne težine ispod 30 kg nisu bile ispitivane u pivotalnim ispitivanjima za KRSsNP.

Tablica 3 PRIMJENA SVAKA 2 TJEDNA. Doze omalizumaba (miligrami po dozi) koje se primjenjuju supkutanim injekcijama svaka 2 tjedna

Početni IgE (IU/ml)	Tjelesna težina (kg)									
	≥ 20–25*	> 25–30*	> 30–40	> 40–50	> 50–60	> 60–70	> 70–80	> 80–90	> 90–125	> 125–150
≥ 30–100	PRIMJENA SVAKA 4 TJEDNA									
> 100–200	VIDJETI TABLICU 2									
> 200–300										375
> 300–400								450	525	
> 400–500						375	375	525	600	
> 500–600					375	450	450	600		
> 600–700		225			375	450	450	525		
> 700–800	225	225	300	375	450	450	525	600		
> 800–900	225	225	300	375	450	525	600			
> 900–1000	225	300	375	450	525	600				
> 1000–1100	225	300	375	450	600					
> 1100–1200	300	300	450	525	600	Nema dovoljno podataka za preporuku doze				
> 1200–1300	300	375	450	525						
> 1300–1500	300	375	525	600						

* Tjelesne težine ispod 30 kg nisu bile ispitivane u pivotalnim ispitivanjima za KRSsNP.

Trajanje liječenja, praćenje i prilagođavanje doze

Alergijska astma

Omlyclo je namijenjen za dugotrajnu terapiju. Klinička ispitivanja su pokazala kako je potrebno najmanje 12-16 tjedana da se terapija omalizumabom pokaže učinkovitom. U 16. tjednu nakon uvođenja terapije lijekom Omlyclo, a prije nastavka primjene injekcija, učinkovitost liječenja bolesnika treba procijeniti njegov liječnik. Odluku o nastavku primjene nakon 16. tjedna, ili u sljedećim prilikama, treba temeljiti na tome je li uočeno značajno poboljšanje u ukupnoj kontroli astme (vidjeti dio 5.1, Ukupna liječnička procjena učinkovitosti liječenja).

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

U kliničkim ispitivanjima za KRSsNP, u 4. tjednu opažene su promjene rezultata za nosne polipe (engl. *nasal polyps score*, NPS) i rezultata za kongestiju nosa (engl. *nasal congestion score*, NCS). Potreba za nastavkom terapije treba se periodički ponovno procijeniti na temelju bolesnikove težine bolesti i razine kontrole simptoma.

Alergijska astma i kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Prekid liječenja općenito rezultira povratom povišenih razina slobodnog IgE i povezanih simptoma. Razine ukupnog IgE su povišene tijekom liječenja i ostaju povišene sve do godinu dana nakon prekida

liječenja. Stoga se ponovno određivanje razine IgE tijekom liječenja lijekom Omlyclo ne može koristiti kao pokazatelj za određivanje doze. Određivanje doze nakon prekida liječenja, koje traje manje od godinu dana treba se temeljiti na razinama IgE u serumu koje su dobivene prilikom određivanja početne doze. Ukoliko je liječenje lijekom Omlyclo bilo prekinuto godinu dana ili više, razine ukupnog IgE u serumu mogu se ponovno odrediti radi određivanja doze.

Doze treba prilagođavati uslijed značajnih promjena tjelesne težine (vidjeti Tablice 2 i 3).

Posebne populacije

Starije osobe (65 godina i više)

Postojeći podaci o primjeni omalizumaba u bolesnika starijih od 65 godina su ograničeni, ali ne postoje podaci koji bi upućivali da stariji bolesnici zahtijevaju različito doziranje od mlađih odraslih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nisu provedena ispitivanja učinka oštećenja funkcije bubrega ili jetre na farmakokinetiku omalizumaba. Budući da u klirensu omalizumaba pri kliničkim dozama dominira retikuloendotelni sustav (RES), nije vjerojatno da će se klirens promijeniti zbog oštećenja funkcije bubrega ili jetre. Iako se kod ovih bolesnika ne preporučuje posebno prilagođavanje doze, omalizumab se treba davati s oprezom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

U alergijskoj astmi, sigurnost i djelotvornost omalizumaba u bolesnika ispod 6 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

U KRSsNP-u, sigurnost i djelotvornost omalizumaba u bolesnika ispod 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo za supkutanu primjenu. Omalizumab se ne smije primjenjivati intravenskim ili intramuskularnim putem.

Ako je za postizanje potrebne doze potrebno više od jedne injekcije, injekcije je potrebno podijeliti na dva ili više mjesta primjene (Tablica 1).

Bolesnici bez anafilaksije u anamnezi mogu si sami ubrizgati Omlyclo ili im injekciju može davati njegovatelj od četvrte doze nadalje ako liječnik utvrdi da je to primjereno (vidjeti dio 4.4). Bolesnik ili njegovatelj moraju prethodno biti educirani o pravilnoj tehnici primjene injekcije te prepoznavanja ranih znakova i simptoma ozbiljnih alergijskih reakcija.

Bolesnike ili njegovatelje potrebno je uputiti da ubrizgaju cjelokupnu količinu lijeka Omlyclo prema uputama za primjenu navedenima u uputi o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Općenito

Omalizumab nije indiciran za liječenje akutnih egzacerbacija astme, akutnog bronhospazma ili astmatskog statusa.

Omalizumab nije ispitivan u bolesnika sa sindromom hiperimunoglobulinemije E ili alergijskom bronhopulmonalnom aspergilozom, kao ni za prevenciju anafilaktičkih reakcija, uključujući one izazvane alergijom na hranu, atopijskog dermatitisa ili alergijskog rinitisa. Omalizumab nije indiciran za liječenje ovih stanja.

Terapija omalizumabom nije ispitivana u bolesnika s autoimunim bolestima, stanjima koja su posredovana imunokompleksom, kao ni u bolesnika s prethodno postojećim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.2). Prilikom primjene omalizumaba u ovim populacijama bolesnika potreban je oprez.

Ne preporučuje se nagli prekid primjene sistemskih ili inhalacijskih kortikosteroida nakon uvođenja terapije omalizumabom kod alergijske astme ili KRSsNP-a. Smanjenje doze kortikosteroida treba se obavljati pod izravnim nadzorom liječnika te, po potrebi, postupno provoditi.

Poremećaji imunološkog sustava

Alergijske reakcije tipa I

Lokalne ili sustavne alergijske reakcije tipa I, uključujući anafilaksiju i anafilaktički šok, mogu se javiti pri uzimanju omalizumaba, čak i nakon dugotrajnog liječenja. Međutim, većina tih reakcija javila se unutar 2 sata nakon prve i sljedećih injekcija omalizumaba, no neke su započele nakon više od 2 sata, pa čak i nakon više od 24 sata nakon injekcije. Većina anafilaktičkih reakcija javila se uz prve 3 doze omalizumaba. Zato prve 3 doze moraju biti primijenjene ili od strane zdravstvenog radnika ili pod njegovim nadzorom. Anamneza anafilaksije koja nije bila povezana s omalizumabom može biti čimbenik rizika za pojavu anafilaksije nakon primjene omalizumaba. Stoga bolesnicima s anafilaksijom u anamnezi omalizumab mora primijeniti zdravstveni radnik koji uvijek treba imati dostupne lijekove za liječenje anafilaktičke reakcije za slučaj da je potrebna njihova hitna primjena nakon davanja omalizumaba. Ako dođe do anafilaktičke ili druge ozbiljne alergijske reakcije, mora se prekinuti primjena omalizumaba i započeti odgovarajuća terapija. Bolesnike treba obavijestiti da su takve reakcije moguće i da je potrebno zatražiti hitnu liječničku pomoć ukoliko se jave alergijske reakcije.

Protutijela na omalizumab otkrivena su u malom broju bolesnika u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Klinički značaj protutijela na omalizumab nije dobro poznat.

Serumska bolest

Serumska bolest i reakcije poput serumske bolesti, koje su odgođene alergijske reakcije tipa III, uočene su kod bolesnika liječenih humaniziranim monoklonskim protutijelima uključujući i omalizumab. Predloženi patofiziološki mehanizam uključuje stvaranje imunokompleksa i njihovo taloženje uslijed razvoja protutijela na omalizumab. Početak je obično nastupio 1-5 dana nakon primjene prve ili sljedećih injekcija, a također i nakon dugotrajnog liječenja. Simptomi koji upućuju na serumsku bolest uključuju artritis/artralgije, osip (urtikarija ili drugi oblici), vrućicu i limfadenopatiju. Antihistaminici i kortikosteroidi mogu biti korisni u prevenciji ili liječenju ovog poremećaja, a bolesnike treba uputiti da prijavljuju bilo koje sumnjive simptome.

Churg-Straussov sindrom i hipereozinofilni sindrom

Bolesnici s teškom astmom mogu rijetko oboljeti od sistemskog hipereozinofilnog sindroma ili alergijskog eozinofilnog granulomatoznog vaskulitisa (Churg-Straussov sindrom), a oba se uglavnom liječe sistemskim kortikosteroidima.

U rijetkim slučajevima bolesnici na terapiji antiastmoticima, uključujući omalizumab, mogu dobiti ili razviti sistemsku eozinofiliju i vaskulitis. Ovi događaji su često povezani sa smanjenjem doze oralnih kortikosteroida.

U tih bolesnika liječnici trebaju pripaziti na razvoj izražene eozinofilije, vaskulitičnog osipa, pogoršanja plućnih simptoma, abnormalnosti paranazalnih sinusa, srčanih komplikacija i/ili neuropatije.

Kod svih teških slučajeva s gore navedenim poremećajima imunološkog sustava treba razmotriti prekid liječenja omalizumabom.

Parazitske infekcije (helmintima)

IgE može biti uključen u imunološki odgovor kod nekih helmintijaza. U bolesnika s kroničnim visokim rizikom od helmintijaze placebo kontrolirano ispitivanje je pokazalo blago povećanje stope infekcija uz omalizumab, iako su tijekom, težina i odgovor na liječenje infekcije ostali nepromijenjeni. Stopa helmintijaza u ukupnom kliničkom programu, koji nije bio dizajniran za otkrivanje takvih infekcija, bila je manja od 1 na 1000 bolesnika. Međutim, potreban je oprez kod bolesnika s visokim rizikom od helmintijaza, posebno u slučaju putovanja u područja s endemskim helmintijazama. Ukoliko bolesnici ne reagiraju na preporučeno liječenje antihelminthicima, potrebno je razmotriti prekid primjene omalizumaba.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da IgE mogu biti uključeni u imunološki odgovor na neke infekcije helmintima, omalizumab može posredno smanjiti djelotvornost lijekova koji se koriste za liječenje helmintijaza ili drugih infekcija parazitima (vidjeti dio 4.4).

U klirens omalizumaba nisu uključeni citokrom P450 enzimi, pumpe za izbacivanje i mehanizmi vezanja proteina, stoga ima malo mogućnosti za interakcije. Ispitivanja interakcija omalizumaba s lijekovima ili cjepivima nisu provedena. Ne postoji farmakološki razlog zbog kojeg bi se mogle očekivati interakcije omalizumaba s lijekovima koji se obično propisuju za liječenje astme ili KRSsNP-a.

Alergijska astma

U kliničkim ispitivanjima omalizumab se obično primjenjivao zajedno s inhalacijskim i oralnim kortikosteroidima, inhalacijskim kratkodjelujućim i dugodjelujućim beta-agonistima, leukotrienskim modifikatorima, teofilinima i oralnim antihistaminicima. Nije bilo pokazatelja da su ovi drugi, često korišteni lijekovi za astmu promijenili sigurnost omalizumaba. Postoje ograničeni podaci o uporabi omalizumaba u kombinaciji sa specifičnom imunoterapijom (terapija hiposenzibilizacije). U kliničkom ispitivanju u kojem je omalizumab primijenjen uz imunoterapiju nisu nađene razlike u sigurnosti i djelotvornosti omalizumaba u kombinaciji sa specifičnom imunoterapijom u odnosu na primjenu samog omalizumaba.

Kronični rinosinuzitis s nosnim polipima (KRSsNP)

U kliničkim ispitivanjima, prema planu ispitivanja, omalizumab se primjenjivao s intranazalnim mometazonom u spreju. Drugi lijekovi koji se često istodobno primjenjuju uključivali su druge intranazalne kortikosteroide, bronhodilatatore, antihistaminike, antagoniste leukotrienskih receptora, adrenergike/simpatomimetike i lokalne nazalne anestetike. Nije bilo naznaka da je sigurnost omalizumaba promijenjena istodobnom primjenom ovih drugih često primjenjivanih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci u trudnica (između 300–1000 trudnoća) na temelju registra trudnoće i spontanijih prijava nakon stavljanja lijeka u promet, ne ukazuju na malformacije ili fetoneonatalnu toksičnost. Prospektivno ispitivanje registra trudnoće (EXPECT) u 250 trudnica s astmom izloženih omalizumabu

pokazalo je da je prevalencija velikih urođenih anomalija bila slična (8,1% u odnosu na 8,9%) između bolesnica u ispitivanju EXPECT i usporednih bolesnica s istom bolešću (umjerenom i teškom astmom). Na interpretaciju podataka mogu utjecati metodološka ograničenja ispitivanja koja uključuju malu veličinu uzorka i nerandomizirani dizajn.

Omalizumab prelazi placentnu barijeru. Međutim, ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

U nehumanih primata omalizumab je povezan sa smanjenjem broja trombocita u krvi ovisnim o dobi, pri čemu su relativno osjetljivije bile mlađe životinje (vidjeti dio 5.3).

Ako je klinički potrebno, može se razmotriti primjena omalizumaba tijekom trudnoće.

Dojenje

Imunoglobulini G (IgG) su prisutni u majčinom mlijeku i stoga se očekuje da će omalizumab biti prisutan u majčinom mlijeku. Dostupni podaci u nečovjekolikih primata pokazuju da se omalizumab izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ispitivanje EXPECT, sa 154 dojenčadi koja su bila izložena omalizumabu tijekom trudnoće i dojenja, nije ukazivalo na štetne učinke na dojeno dijete. Na interpretaciju podataka mogu utjecati metodološka ograničenja ispitivanja koja uključuju malu veličinu uzorka i nerandomizirani dizajn.

Dan oralno, imunoglobulin G proteini prolaze intestinalnu proteolizu i imaju slabu bioraspoloživost. Ne očekuju se učinci u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Zbog toga, ako je klinički potrebno, može se razmotriti primjena omalizumaba tijekom dojenja.

Plodnost

Ne postoje podaci o plodnosti kod ljudi za omalizumab. U specifično dizajniranim nekliničkim ispitivanjima plodnosti u nečovjekolikih primata, koja su uključivala ispitivanja parenja, nije bilo uočeno smanjenje plodnosti u mužjaka i ženki nakon ponavljanih doza omalizumaba pri razinama do 75 mg/kg. Nadalje, nisu bili uočeni genotoksični učinci u zasebnom nekliničkom ispitivanju genotoksičnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Omalizumab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Alergijska astma i kronični rinosinuitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom kliničkih ispitivanja za alergijsku astmu u odraslih bolesnika i adolescenata 12 godina i više, najčešće zabilježene nuspojave bile su glavobolje i reakcije na mjestu injiciranja, uključujući bol na mjestu injiciranja, oteklinu, eritem i svrbež. U kliničkim ispitivanjima u djece od 6 do <12 godina najčešće zabilježene nuspojave bile su glavobolja, vrućica i bol u gornjem dijelu abdomena. Većina reakcija bile su blage ili umjerene jačine. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika ≥ 18 godina s KRSsNP-om, najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja, omaglica, artralgija, bol u gornjem dijelu abdomena i reakcije na mjestu primjene injekcije.

Tablični popis nuspojava

Tablica 4 navodi nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u ukupnoj populaciji s alergijskom astmom i KRSsNP-om liječenoj omalizumabom u kojoj je ispitivana sigurnost, prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i

<1/10), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Nuspojave zabilježene u post-marketinškom okruženju navedeni su s učestalošću nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 4 Nuspojave kod alergijske astme i KRSsNP-a

Infekcije i infestacije	
Manje često	faringitis
Rijetko	infekcija parazitima
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Nepoznato	idiopatska trombocitopenija, uključujući teške slučajeve
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko	anafilaktička reakcija, druga ozbiljna alergijska stanja, stvaranje antiomalizumab protutijela
Nepoznato	serumska bolest, može uključivati vrućicu i limfadenopatiju
Poremećaji živčanog sustava	
Često	glavobolja*
Manje često	sinkopa, parestezija, somnolencija, omaglica [#]
Krvožilni poremećaji	
Manje često	posturalna hipotenzija, navale crvenila
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	
Manje često	alergijski bronhospazam, kašalj
Rijetko	laringealni edem
Nepoznato	alergijski granulomatozni vaskulitis (tj. Churg-Straussov sindrom)
Poremećaji probavnog sustava	
Često	bol u gornjem dijelu abdomena ^{**,#}
Manje često	znakovi i simptomi dispepsije, proljev, mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često	fotosenzibilnost, urtikarija, osip, svrbež
Rijetko	angioedem
Nepoznato	alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	artralgija [†]
Rijetko	sistemske eritemski lupus (SLE)
Nepoznato	mialgija, oticanje zglobova
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	pireksija ^{**}
Često	reakcije na mjestu injiciranja poput otekline, eritema, boli, svrbeža
Manje često	bolest nalik gripi, oticanje ruku, povećanje tjelesne težine, umor

*: vrlo često u djece od 6 do <12 godina

** : u djece od 6 do <12 godina

[#]: često u ispitivanjima za nosni polip

[†]: nepoznato u ispitivanjima za alergijsku astmu

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji imunološkog sustava

Za daljnje informacije vidjeti dio 4.4.

Anafilaksija

Anafilaktičke reakcije su bile rijetke u kliničkim ispitivanjima. Ipak, nakon kumulativne pretrage sigurnosnih baza podataka, post-marketinški podaci ukazali su na ukupno 898 slučajeva anafilaksije. Na temelju procijenjene izloženosti od 566 923 bolesnik-godina liječenja, ovo dovodi do izvještajne stope od oko 0,20%.

Arterijski tromboembolijski događaji (ATE)

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima i tijekom privremenih analiza opažajnog ispitivanja, uočila se brojčana neravnoteža u ATE. Definicija kompozitnih mjera ishoda ATE obuhvaćaju moždani udar, tranzitornu ishemijsku ataku, infarkt miokarda, nestabilnu anginu te kardiovaskularnu smrt (uključujući smrt nepoznatog uzroka). U završnoj analizi opažajnog ispitivanja, stopa ATE-a na 1000 bolesnik-godina bila je 7,52 (115/15 286 bolesnik-godina) za bolesnike liječene omalizumabom te 5,12 (51/9963 bolesnik-godina) za kontrolne bolesnike. U multivarijantnoj analizi uz kontroliranje dostupnih početnih čimbenika kardiovaskularnog rizika, omjer hazarda bio je 1,32 (95%-tni interval pouzdanosti 0,91-1,91). U odvojenim analizama objedinjenih kliničkih ispitivanja, koja su uključivala sva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja koja su trajala 8 ili više tjedana, stopa ATE-a na 1000 bolesnik-godina bila je 2,69 (5/1856 bolesnik-godina) za bolesnike liječene omalizumabom te 2,38 (4/1680 bolesnik-godina) za bolesnike koji su dobivali placebo (omjer stopa 1,13, 95%-tni interval pouzdanosti 0,24-5,71).

Trombociti

U kliničkim ispitivanjima nekoliko bolesnika imalo je broj trombocita ispod donje granice normalnog laboratorijskog raspona. U post-marketinškim uvjetima zabilježeni su izolirani slučajevi idiopatske trombocitopenije, uključujući teške slučajeve.

Parazitske infekcije

U bolesnika s kroničnim visokim rizikom od helmintijaze placebo kontrolirano ispitivanje je pokazalo blago brojčano povećanje stope infekcija uz omalizumab, koje nije bilo statistički značajno. Tijek, težina i odgovor na liječenje infekcije ostali su nepromijenjeni (vidjeti dio 4.4).

Sistemska eritemski lupus

Slučajevi sistemskog eritemskog lupusa (SLE) iz kliničkog ispitivanja i nakon stavljanja lijeka na tržište bili su prijavljeni u bolesnika s umjerenom do teškom astmom i kroničnom spontanom urtikarijom (KSU). Patogeneza SLE još nije dobro poznata.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Maksimalno podnošljiva doza lijeka Omlyclo nije utvrđena. Pojedinačne intravenske doze do 4000 mg primjenjivane su bolesnicima bez znakova toksičnosti koje bi ograničavale doziranje. Najviša kumulativna doza primijenjena bolesnicima bila je 44 000 mg tijekom 20-tjednog perioda i ova doza nije rezultirala nikakvim akutnim neželjenim učincima.

U slučaju sumnje na predoziranje, bolesnika treba nadzirati radi pojave bilo kakvih abnormalnih znakova ili simptoma. Potrebno je zatražiti liječničku pomoć i započeti odgovarajuće liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva, ostali sustavni lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva, ATK oznaka: R03DX05.

Omlyclo je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

Mehanizam djelovanja

Omalizumab je DNA-rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo koje se selektivno veže na humani imunoglobulin E (IgE) i sprječava vezanje IgE na FcεRI (IgE receptor visokog afiniteta) na bazofilima i mastocitima, smanjujući pri tome količinu slobodnog IgE koji je na raspolaganju za pokretanje alergijske kaskade. To je protutijelo IgG1 kapa koje sadrži ljudske osnovne regije, dok su regije koje određuju komplementarnost dobivene iz mišjeg ishodišnog protutijela koje se veže za IgE.

Liječenje atopičara omalizumabom rezultiralo je izrazitim smanjenjem aktivnosti FcεRI receptora na bazofilima. Omalizumab inhibira upalu posredovanu s IgE, što se očituje smanjenjem eozinofila u krvi i tkivu i smanjenjem posrednika upale, uključujući IL-4, IL-5 i IL-13, prirođenim i stečenim imunološkim i neimunološkim stanicama.

Farmakodinamički učinci

Alergijska astma

In vitro oslobađanje histamina iz bazofila izoliranih iz osoba liječenih omalizumabom bilo je smanjeno za približno 90% nakon stimulacije alergenom u usporedbi s vrijednostima prije liječenja.

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s alergijskom astmom, razine slobodnog IgE u serumu su se smanjile, u ovisnosti o dozi, unutar jednog sata nakon primjene prve doze te su se održavale između doza. Jednu godinu nakon prekida primjene omalizumaba IgE razine su se vratile na razine prije liječenja, bez uočenog odskoka u IgE razinama nakon uklanjanja lijeka iz organizma.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s KRSsNP-om, liječenje omalizumabom dovelo je do smanjenja slobodnog IgE u serumu (pribl. 95%) i povećanja ukupnih razina IgE u serumu, u sličnoj mjeri kao što je opaženo u bolesnika s alergijskom astmom. Ukupne razine IgE u serumu povećale su se zbog stvaranja kompleksa omalizumab-IgE koji imaju sporiju stopu eliminacije u usporedbi sa slobodnim IgE.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Alergijska astma

Odrasli i adolescenti ≥12 godina

Djelotvornost i sigurnost omalizumaba dokazani su u 28-tjednom dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (studija 1) koje je uključivalo 419 bolesnika s teškom alergijskom astmom, starosti 12-79 godina, koji su imali smanjenu funkciju pluća (FEV₁ 40-80% predviđenoga) i slabu kontrolu simptoma astme usprkos primanju visokih doza inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućih beta2-agonista. Prikadni bolesnici imali su višestruke egzacerbacije astme koje su zahtijevale liječenje sistemskim kortikosteroidima, ili su bili hospitalizirani, ili primljeni na odjel hitne pomoći zbog teške egzacerbacije astme u prošloj godini, usprkos kontinuiranom liječenju visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućim beta2-agonistom. Supkutani omalizumab ili placebo primjenjivani su kao dodatna terapija uz >1000 mikrograma beklometazon-dipropionata (ili ekvivalenta) s dugodjelujućim beta2-agonistom. Terapije održavanja oralnim kortikosteroidima, teofilinom i leukotrienskim modifikatorima bile su dopuštene (22%, 27%, odnosno 35% bolesnika).

Stopa egzacerbacija astme koje su zahtijevale liječenje visokim dozama sistemskih kortikosteroida bila je primarni cilj ispitivanja. Omalizumab je smanjio stopu egzacerbacija astme za 19% (p = 0,153). Ostala ispitivanja koja su pokazala statističku značajnost (p<0,05) u korist omalizumaba uključivala su smanjenje teških egzacerbacija (kada je funkcija pluća bolesnika bila smanjena na ispod 60% osobne najbolje vrijednosti te je bilo potrebno uvesti sistemske kortikosteroide) te u hitnim prijemima vezanim uz astmu (objedinjuju hospitalizacije, odjel hitne pomoći i neplanirane posjete liječniku), kao i poboljšanje u Ukupnoj liječničkoj procjeni učinkovitosti liječenja, kvaliteti života u odnosu na astmu (engl. *Asthma-related Quality of Life*, AQL), simptomima astme i funkciji pluća.

U analizi podskupine bolesnici s ukupnim IgE ≥ 76 IU/ml prije liječenja imali su veću vjerojatnost klinički značajne koristi od omalizumaba. Omalizumab je kod tih bolesnika u studiji 1 smanjio stopu egzacerbacija astme za 40% ($p=0,002$). Osim toga, u populaciji s ukupnim IgE ≥ 76 IU/ml više bolesnika je imalo klinički značajne odgovore u cijelom omalizumab programu ispitivanja teške astme. Tablica 5 uključuje rezultate iz populacije studije 1.

Tablica 5 Rezultati studije 1

	Cijela populacija studije 1	
	Omalizumab N=209	Placebo N=210
Egzacerbacije astme		
Stopa tijekom 28-tjednog perioda	0,74	0,92
% smanjenja, p-vrijednost za omjer stopa	19,4%, $p = 0,153$	
Egzacerbacije teške astme		
Stopa tijekom 28-tjednog perioda	0,24	0,48
% smanjenja, p-vrijednost za omjer stopa	50,1%, $p = 0,002$	
Odlasci u hitnu pomoć		
Stopa tijekom 28-tjednog perioda	0,24	0,43
% smanjenja, p-vrijednost za omjer stopa	43,9%, $p = 0,038$	
Ukupna liječnička procjena		
% bolesnika s odgovorom*	60,5%	42,8%
p-vrijednost**	$< 0,001$	
AQL poboljšanje		
% bolesnika s $\geq 0,5$ poboljšanja	60,8%	47,8%
p-vrijednost	0,008	

* značajno poboljšanje ili potpuna kontrola

** p-vrijednost za ukupnu raspodjelu procjena

Ispitivanje 2 procjenjivalo je djelotvornost i sigurnost omalizumaba u populaciji od 312 bolesnika s teškom alergijskom astmom koji su bili podudarni s populacijom iz studije 1. U ovom otvorenom ispitivanju liječenje omalizumabom dovelo je do 61% smanjenja stope klinički značajne egzacerbacije astme u usporedbi sa samo uobičajenom postojećom terapijom astme.

Četiri dodatna, velika, placebo kontrolirana, suportivna ispitivanja, s trajanjem od 28 do 52 tjedna na 1722 odrasle osobe i adolescenta (studije 3, 4, 5, 6) procjenjivala su djelotvornost i sigurnost omalizumaba u bolesnika s teškom perzistentnom astmom. Većina bolesnika nije bila odgovarajuće kontrolirana, no primali su manje istodobne terapije za astmu nego bolesnici u studijama 1 ili 2. Studije 3-5 su kao primarni ishod ispitivanja imale egzacerbacije, dok je studija 6 primarno ispitivala uštedu inhalacijskih kortikosteroida.

U ispitivanjima 3, 4 i 5 bolesnici liječeni omalizumabom imali su smanjenja u stopama egzacerbacija astme od 37,5% ($p=0,027$), 40,3% ($p<0,001$), odnosno 57,6% ($p<0,001$) u usporedbi s placebo.

U ispitivanju 6 značajno više bolesnika s teškom alergijskom astmom liječenih omalizumabom bilo je u mogućnosti smanjiti dozu flutikazona na ≤ 500 mikrograma/dan bez pogoršanja kontrole astme (60,3%) u usporedbi s placebo skupinom (45,8%, $p<0,05$).

Upitnik Juniper Asthma-related Quality of Life korišten je za mjerenje bodova kvalitete života. U svih šest ispitivanja primijećeno je statistički značajno povećanje bodova kvalitete života od početnih vrijednosti kod bolesnika liječenih omalizumabom u odnosu na placebo ili kontrolnu skupinu.

Ukupna liječnička procjena učinkovitosti liječenja:

Ukupna liječnička procjena je provedena u pet od gore navedenih ispitivanja kao opsežno mjerenje kontrole astme koje je provodio liječnik. Liječnik je mogao uzeti u obzir PEF (engl. *peak expiratory*

flow; vršni ekspiracijski protok), simptome tijekom dana i noći, primjenu lijeka za hitne slučajeve, spirometriju i egzacerbacije. U svih pet ispitivanja utvrđeno je da je značajno veći udio bolesnika liječenih omalizumabom postigao ili značajno poboljšanje ili potpunu kontrolu astme u usporedbi s bolesnicima na placebo.

Djeca od 6 do <12 godina

Primarni podaci koji podupiru sigurnost i djelotvornost omalizumaba u skupini od 6 do <12 godina dolaze iz jednog randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog multicentričnog ispitivanja (studija 7).

Studija 7 bila je placebo kontrolirano ispitivanje koje je uključivalo specifičnu podskupinu bolesnika (n=235), kao što je definirano u trenutnoj indikaciji, koji su bili liječeni visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida (što odgovara ≥ 500 $\mu\text{g/dan}$ flutikazona) i dugodjelujućim beta-agonistom.

Klinički značajna egzacerbacija definirana je kao pogoršanje simptoma astme prema kliničkoj procjeni ispitivača koje zahtijeva udvostručenje doze inhalacijskih kortikosteroida s početka ispitivanja tijekom najmanje 3 dana i/ili liječenje sistemskim (oralnim ili intravenskim) kortikosteroidima za hitne slučajeve tijekom najmanje 3 dana.

U specifičnoj podskupini bolesnika na visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida skupina liječena omalizumabom imala je statistički značajno nižu stopu klinički značajnih egzacerbacija astme u odnosu na placebo skupinu. U 24. tjednu razlika u stopama između terapijskih skupina bila je 34%-tno smanjenje (omjer stopa 0,662, $p=0,047$) kod bolesnika liječenih omalizumabom u odnosu na placebo. U drugom dvostruko slijepom 28-tjednom razdoblju liječenja razlika u stopama između terapijskih skupina bila je 63%-tno smanjenje (omjer stopa 0,37, $p<0,001$) kod bolesnika liječenih omalizumabom u odnosu na placebo.

Tijekom 52-tjednog razdoblja dvostruko slijepo terapije (uključujući 24-tjednu fazu primjene steroida u fiksnoj dozi i 28-tjednu fazu prilagođavanja doze steroida) razlika u stopama između terapijskih skupina bila je 50%-tno (omjer stopa 0,504, $p<0,001$) relativno smanjenje egzacerbacija kod bolesnika liječenih omalizumabom.

Skupina liječena omalizumabom pokazala je veća smanjenja u uporabi beta-agonista za hitne slučajeve u odnosu na placebo skupinu na kraju 52-tjednog razdoblja liječenja, iako razlika između terapijskih skupina nije bila statistički značajna. U globalnoj procjeni učinkovitosti terapije na kraju 52-tjednog razdoblja dvostruko slijepo terapije u podskupini teških bolesnika na visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida s dugo-djelujućim beta-agonistima udio bolesnika kod kojih je učinkovitost liječenja ocijenjena „odličnom“ bio je veći, a udjeli kod kojih je učinkovitost liječenja ocijenjena „umjerenom“ ili „slabom“ bili su manji u skupini liječenoj omalizumabom u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Razlika između skupina bila je statistički značajna ($p<0,001$) dok nije bilo razlike između skupina koje su primale omalizumab i placebo u bolesnikovoj subjektivnoj procjeni na upitnicima kvalitete života.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Sigurnost i djelotvornost omalizumaba ocijenjene su u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u bolesnika s KRSsNP-om (Tablica 7). Bolesnici su primali omalizumab ili placebo supkutano svaka 2 ili 4 tjedna (vidjeti dio 4.2). Svi bolesnici primali su osnovnu terapiju intranazalnim mometazonom tijekom ispitivanja. Prethodna sinonazalna operacija ili prethodna uporaba sistemskih kortikosteroida nisu bile nužne za uključivanje u ispitivanja. Bolesnici su primali omalizumab ili placebo tijekom 24 tjedna, nakon čega je slijedilo 4-tjedno razdoblje praćenja. Demografski podaci i početna obilježja, uključujući alergijske komorbiditete, opisani su u Tablici 6.

Tablica 6 Demografski podaci i početna obilježja ispitivanja nosnih polipa

Parametar	Ispitivanje nosnih polipa 1 N=138	Ispitivanje nosnih polipa 2 N=127
Srednja vrijednost dobi (godine) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% muškaraca	63,8	65,4
Bolesnici koji su primjenjivali sistemske kortikosteroide u prethodnoj godini (%)	18,8	26,0
Rezultat bilateralne endoskopije nosnih polipa (NPS): srednja vrijednost (SD), raspon 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Rezultat za nazalnu kongestiju (NCS): srednja vrijednost (SD), raspon 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Rezultat za osjet mirisa: srednja vrijednost (SD), raspon 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Ukupni rezultat SNOT-22: srednja vrijednost (SD) raspon 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Eozinofili u krvi (stanice/ μ l): srednja vrijednost (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Ukupni IgE IU/ml: srednja vrijednost (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
Blaga (%)	37,8	32,5
Umjerena (%)	58,1	58,4
Teška (%)	4,1	9,1
Respiratorna bolest pogoršana aspirinom (%)	19,6	35,4
Alergijski rinitis	43,5	42,5

SD = standardna devijacija; SNOT-22 = upitnik za procjenu 22 sinonazalna simptoma; IgE = imunoglobulin E; IU = međunarodne jedinice. Kod NPS-a, NCS-a i SNOT-22, viši rezultati ukazuju na veću težinu bolesti.

Mjere ko-primarnih ishoda bile su rezultat bilateralne endoskopije nosnih polipa (NPS) i prosječni dnevni rezultat za nazalnu kongestiju (NCS) u 24. tjednu. U oba ispitivanja nosnih polipa 1 i 2, bolesnici koji su primali omalizumab imali su statistički značajno veća poboljšanja NPS-a i prosječnog tjednog NCS-a u 24. tjednu u odnosu na početak praćenja, u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Rezultati ispitivanja nosnih polipa 1 i 2 prikazani su u Tablici 7.

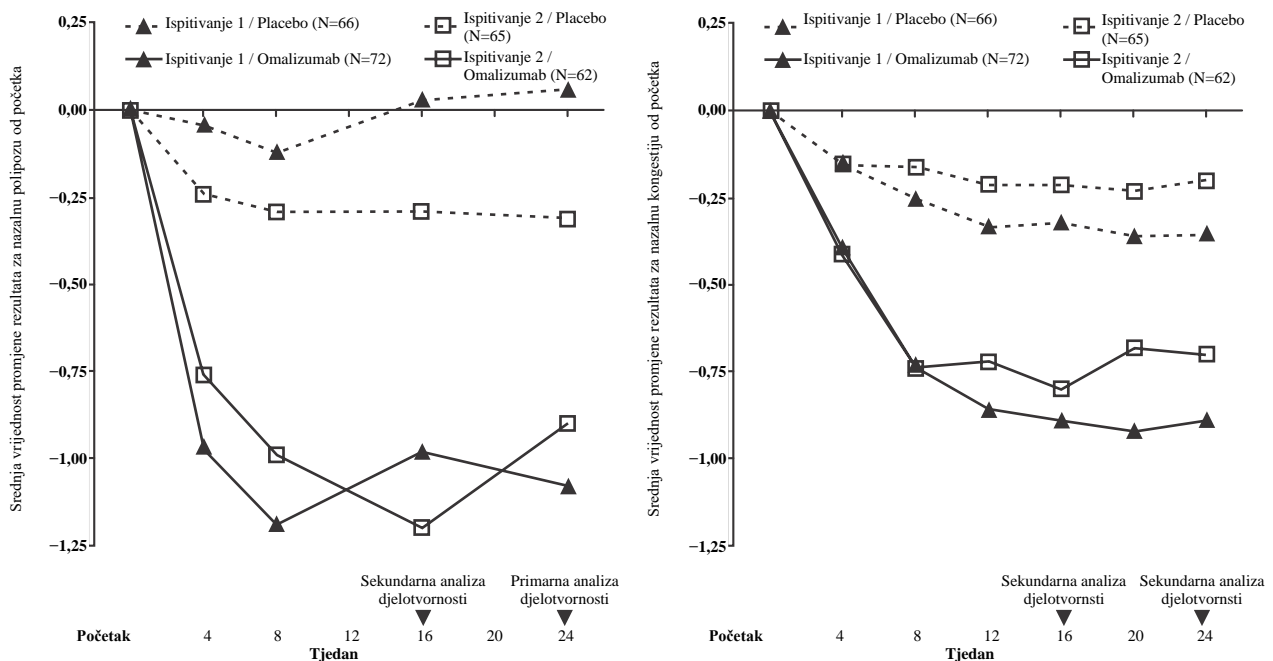
Tablica 7 Promjena u kliničkim rezultatima u 24. tjednu u odnosu na početne vrijednosti u ispitivanju nosnih polipa 1, ispitivanju nosnih polipa 2 i objedinjenim podacima oba ispitivanja

	Ispitivanje nosnih polipa 1		Ispitivanje nosnih polipa 2		Objedinjeni rezultati za nosne polipe	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Rezultat za nošne polipe (NPS)						
Početna srednja vrijednost	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Razlika (95% CI)	-1,14 (-1,59; -0,69)		-0,59 (-1,05; -0,12)		-0,86 (-1,18; -0,54)	
p-vrijednost	< 0,0001		0,0140		< 0,0001	
7-dnevni prosjek dnevnog rezultata za nazalnu kongestiju						
Početna srednja vrijednost	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Razlika (95% CI)	-0,55 (-0,84; -0,25)		-0,50 (-0,80; -0,19)		-0,52 (-0,73; -0,31)	
p-vrijednosti	0,0004		0,0017		< 0,0001	
TNSS						
Početna srednja vrijednost	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Razlika (95% CI)	-1,91 (-2,85; -0,96)		-2,09 (-3,00; -1,18)		-1,98 (-2,63; -1,33)	
p-vrijednost	0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
SNOT-22						
Početna srednja vrijednost	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Razlika (95% CI)	-16,12 (-21,86; -10,38)		-15,04 (-21,26; -8,82)		-15,36 (-19,57; -11,16)	
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
(MID = 8.9)						
UPSIT						
Početna srednja vrijednost	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38

	Ispitivanje nosnih polipa 1		Ispitivanje nosnih polipa 2		Objedinjeni rezultati za nosne polipe	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
Razlika (95% CI)	3,81 (1,38; 6,24)		3,86 (1,57; 6,15)		3,84 (2,17; 5,51)	
p-vrijednost	0,0024		0,0011		< 0,0001	

LS=dobiveno metodom najmanjih kvadrata; CI = interval pouzdanosti; TNSS = ukupni rezultat za nosne simptome; SNOT-22 = upitnik za procjenu 22 sinonazalna simptoma; UPSIT = test prepoznavanja mirisa prema Sveučilištu u Pennsylvaniji; MID = minimalna važna razlika.

Slika 1 Srednja vrijednost promjene rezultata za nazalnu kongestiju od početka i srednja vrijednost promjene rezultata za nosne polipe od početka praćenja, prema liječenoj skupini u ispitivanjima nosnih polipa 1 i 2



U unaprijed određenoj objedinjenoj analizi liječenja za hitno ublažavanje simptoma (sistemski kortikosteroidi tijekom ≥ 3 uzastopna dana ili nazalna polipektomija) tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja, udio bolesnika kojima je bilo potrebno liječenje za hitno ublažavanje simptoma bio je niži kod onih koji su primali omalizumab u usporedbi s onima koji su primali placebo (2,3% u odnosu na 6,2%). Omjer izgleda za uzimanje lijeka za hitno ublažavanje simptoma kod bolesnika koji su primali omalizumab u usporedbi s onima koji su primali placebo bio je 0,38 (95% CI: 0,10; 1,49). Nije bilo prijavljenih sinonazalnih operacija ni u jednom ispitivanju.

U otvorenom nastavku ispitivanja ocijenjena je dugotrajna djelotvornost i sigurnost omalizumab u bolesnika s KRSsNP-om koji su sudjelovali u ispitivanjima nosnih polipa 1 i 2. Podaci o djelotvornosti iz ovog ispitivanja upućuju da se klinička korist navedena u 24. tjednu održala do 52. tjedna. Sigurnosni podaci su općenito bili u skladu s poznatim sigurnosnim profilom omalizumaba.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika omalizumaba ispitivana je u odraslih bolesnika i adolescenata s alergijskom astmom te odraslih bolesnika s KRSsNP-om. Opće farmakokinetičke karakteristike omalizumaba slične su u ovim populacijama bolesnika.

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene omalizumab je apsorbiran s prosječnom apsolutnom bioraspoloživošću od 62%. Nakon pojedinačne supkutane doze u odraslih bolesnika i adolescenata s astmom omalizumab se

apsorbirao polako, postižući vršne koncentracije u serumu nakon prosječno 7-8 dana. Farmakokinetika omalizumaba je linearna u dozama većim od 0,5 mg/kg. Nakon višekratnih doza omalizumaba površine ispod krivulje ovisnosti koncentracije u serumu o vremenu, od dana 0 do dana 14, u stanju dinamičke ravnoteže bile su do 6 puta veće od onih nakon prve doze.

Primjena omalizumaba proizvedenog u liofiliziranoj ili tekućoj formulaciji rezultirala je sličnim profilima koncentracije u serumu u ovisnosti o vremenu za omalizumab.

Distribucija

In vitro omalizumab stvara komplekse s IgE ograničene veličine. Precipitirajući kompleksi i kompleksi molekulske mase veće od milijun daltona nisu opaženi *in vitro* niti *in vivo*. Pravidni volumen distribucije u bolesnika nakon supkutane primjene iznosio je 78 ± 32 ml/kg.

Eliminacija

Klirens omalizumaba uključuje procese IgG klirensa, kao i klirens putem specifičnog vezanja i stvaranja kompleksa s njegovim ciljnim ligandom, IgE. Eliminacija IgG u jetri uključuje razgradnju u retikuloendotelnom sustavu i stanicama endotela. Nerazgrađeni IgG se isto tako izlučuje putem žuči. U bolesnika s astmom poluvrijeme eliminacije omalizumaba iz seruma prosječno je iznosilo 26 dana, s prividnim klirensom od prosječno $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dan. Osim toga, udvostručenje tjelesne težine približno je udvostručilo prividni klirens.

Karakteristike po populacijama bolesnika

Starost, rasa/etnička pripadnost, spol, indeks tjelesne mase

Populacijska farmakokinetika omalizumaba analizirana je radi procjene učinaka demografskih karakteristika. Analize ovih ograničenih podataka upućuju da nije potrebno prilagođavanje doze glede životne dobi (6-76 godina za bolesnike s alergijskom astmom, 18 do 75 godina za bolesnike s KRSsNP-om), rase/etničke pripadnosti, spola ili indeksa tjelesne mase (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nema podataka o farmakokinetici i farmakodinamici u bolesnika s bubrežnim ili jetrenim oštećenjem (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnost omalizumaba ispitivana je u cynomolgus majmuna, budući da se omalizumab veže na IgE cynomolgusa i ljudi sa sličnim afinitetom. Protutijela na omalizumab otkrivena su u nekih majmuna nakon ponovljane supkutane ili intravenske primjene. Očigledna toksičnost, poput bolesti posredovane imunokompleksima ili citotoksičnosti ovisne o komplementu nije, međutim, uočena. Nije bilo dokaza o anafilaktičkom odgovoru zbog degranulacije mastocita u cynomolgus majmuna.

Nečovjekolike vrste primata (i odrasle i mlađe životinje) dobro su podnosile kroničnu primjenu omalizumaba u visokim dozama (sve do 250 mg/kg) (barem 14 puta veće od najveće preporučene kliničke doze u mg/kg prema tablici s preporučenim dozama) uz izuzetak smanjenja broja trombocita u krvi povezanog s dozom i ovisnog o dobi, uz veću osjetljivost u mlađih životinja. Koncentracija u serumu potrebna za postizanje 50%-tnog pada trombocita prema početnoj vrijednosti u odraslih cynomolgus majmuna bila je otprilike 4 do 20 puta više od očekivanih najviših kliničkih koncentracija u serumu. Osim toga, u cynomolgus majmuna su primijećeni akutno krvarenje i upala na mjestu injekcije.

S omalizumabom nisu provedena formalna ispitivanja karcinogenosti.

U reprodukcijским studijama cynomolgus majmuna supkutane doze do 75 mg/kg tjedno (najmanje 8 puta veća od najveće preporučene kliničke doze u mg/kg tijekom 4 tjedna) nisu izazvale toksičnost kod majke, embriotoksičnost ili teratogenost tijekom primjene kroz period organogeneze te nisu

izazvale nuspojave vezane uz fetalni i neonatalni rast tijekom primjene kroz period kasne trudnoće, porođaja i dojenja.

Omalizumab se u cynomolgus majmuna izlučuje u mlijeku. Razine omalizumaba u mlijeku su iznosile 0,15% koncentracije u serumu majke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-argininklorid
L-histidinklorid hidrat
L-histidin
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseca
Na temperaturi od 25°C ovaj se lijek može čuvati ukupno 7 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka (staklo tip I) s 0,5 ml otopine u cilindru, s pričvršćenom iglom (nehrđajući čelik), (tip I) čepom klipa (elastomer) i kapičicom za iglu (elastomer i polipropilen).

Pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Jednokratna napunjena štrcaljka je za pojedinačnu uporabu. Potrebno ju je izvaditi iz hladnjaka 30 minuta prije ubrizgavanja kako bi mogla postići sobnu temperaturu.

Upute za zbrinjavanje

Upotrijebljenu štrcaljku odmah bacite u spremnik za oštre predmete.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1817/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Omlyclo 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka s 1 ml otopine sadrži 150 mg omalizumaba*.

*Omalizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNA iz stanične linije jajnika sisavca kineskog hrčka (CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (injekcija)

Bistra do opalescentna, bezbojna do blijedo smečkasto-žute boje otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Alergijska astma

Omlyclo je indiciran u odraslih, adolescenata i djece (6 do <12 godina).

Liječenje lijekom Omlyclo treba razmotriti samo kod bolesnika s dokazanom IgE (imunoglobulin E) posredovanom astmom (vidjeti dio 4.2).

Odrasli i adolescenti (12 godina i više)

Omlyclo je indiciran kao dodatna terapija za poboljšanje kontrole astme u bolesnika s teškom perzistentnom alergijskom astmom koji imaju pozitivan kožni test ili *in vitro* reaktivnost na cjelogodišnji inhalacijski alergen te koji imaju smanjenu funkciju pluća ($FEV_1 < 80\%$) kao i česte simptome tijekom dana ili buđenja tijekom noći i koji imaju višestruke dokumentirane teške egzacerbacije astme, usprkos visokim dnevnim dozama inhalacijskih kortikosteroida uz dugodjelujući inhalacijski beta2-agonist.

Djeca (6 do <12 godina)

Omlyclo je indiciran kao dodatna terapija za poboljšanje kontrole astme u bolesnika s teškom perzistentnom alergijskom astmom koji imaju pozitivan kožni test ili *in vitro* reaktivnost na cjelogodišnji inhalacijski alergen, kao i česte simptome tijekom dana ili buđenja tijekom noći i koji imaju višestruke dokumentirane teške egzacerbacije astme, usprkos visokim dnevnim dozama inhalacijskih kortikosteroida uz dugodjelujući inhalacijski beta2-agonist.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Omyclo je indiciran kao dodatak terapiji intranazalnim kortikosteroidima za liječenje odraslih bolesnika (18 godina i više) s teškim KRSsNP-om kod kojih se terapijom intranazalnim kortikosteroidima ne postiže odgovarajuća kontrola bolesti.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Omyclo je indiciran kao dodatna terapija za liječenje kronične spontane urtikarije u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 i više godina) s neodgovarajućim odgovorom na liječenje antagonistima H1 histaminskih receptora.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju teške perzistentne astme, kroničnog rinosinusitisa s nosnim polipima (KRSsNP) ili kronične spontane urtikarije.

Doziranje

Alergijska astma i kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Ista pravila doziranja vrijede za alergijsku astmu i kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP). Odgovarajuća doza i učestalost doziranja omalizumaba za ova stanja uvjetovana je početnom IgE vrijednošću (IU/ml) izmjerenom prije početka liječenja, kao i tjelesnom težinom (kg). Bolesnicima treba, prije primjene inicijalne doze, odrediti razinu IgE pomoću bilo kojeg komercijalnog testa za ukupni IgE u serumu kako bi im se utvrdila doza. Na temelju ovih rezultata, za svaku primjenu može biti potrebno 75 do 600 mg omalizumaba u 1 do 4 injekcije.

Bolesnici s alergijskom astmom s početnim IgE nižim od 76 IU/ml imaju manju vjerojatnost koristi liječenja (vidjeti dio 5.1). Kod odraslih bolesnika i adolescenata s IgE nižim od 76 IU/ml te kod djece (6 do <12 godina) s IgE nižim od 200 IU/ml liječnici propisivači moraju nedvojbeno utvrditi *in vitro* reaktivnost (RAST) na cjelogodišnji alergen prije početka terapije.

Pogledati Tablicu 1 za shemu konverzije te Tablice 2 i 3 za sheme određivanja doze.

Omalizumab se ne smije davati bolesnicima čije su početne IgE vrijednosti ili tjelesna težina u kilogramima izvan granica tablice za doziranje.

Najveća preporučena doza iznosi 600 mg omalizumaba svaka dva tjedna.

Tablica 1 Konverzija doze u broj štrcaljki, broj injekcija i ukupni injekcijski volumen za svaku primjenu

Doza (mg)	Broj štrcaljki		Broj injekcija	Ukupni injekcijski volumen (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Tablica 2 PRIMJENA SVAKA 4 TJEDNA. Doze omalizumaba (miligrami po dozi) koje se primjenjuju supkutanom injekcijom svaka 4 tjedna

Početni IgE (IU/ml)	Tjelesna težina (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										

PRIMJENA SVAKA 2 TJEDNA
VIDJETI TABLICU 3

*Tjelesne težine ispod 30 kg nisu bile ispitivane u pivotalnim ispitivanjima za KRSsNP.

Tablica 3 PRIMJENA SVAKA 2 TJEDNA. Doze omalizumaba (miligrami po dozi) koje se primjenjuju supkutanom injekcijom svaka 2 tjedna

Početni IgE (IU/ml)	Tjelesna težina (kg)																			
	≥ 20–25*	> 25–30*	> 30–40	> 40–50	> 50–60	> 60–70	> 70–80	> 80–90	> 90–125	> 125–150										
≥ 30–100	PRIMJENA SVAKA 4 TJEDNA VIDJETI TABLICU 2																			
> 100–200	PRIMJENA SVAKA 4 TJEDNA VIDJETI TABLICU 2																			
> 200–300																				
> 300–400																				
> 400–500																				
> 500–600																				
> 600–700																				
> 700–800																				
> 800–900																				
> 900–1000																				
> 1000–1100																				
> 1100–1200																				
> 1200–1300																				
> 1300–1500																				

*Tjelesne težine ispod 30 kg nisu bile ispitivane u pivotalnim ispitivanjima za KRSsNP.

Trajanje liječenja, praćenje i prilagođavanje doze

Alergijska astma

Omlyclo je namijenjen za dugotrajnu terapiju. Klinička ispitivanja su pokazala kako je potrebno najmanje 12-16 tjedana da se terapija omalizumabom pokaže učinkovitom. U 16. tjednu nakon uvođenja terapije lijekom Omlyclo, a prije nastavka primjene injekcija, učinkovitost liječenja bolesnika treba procijeniti njegov liječnik. Odluku o nastavku primjene nakon 16. tjedna, ili u sljedećim prilikama, treba temeljiti na tome je li uočeno značajno poboljšanje u ukupnoj kontroli astme (vidjeti dio 5.1, Ukupna liječnička procjena učinkovitosti liječenja).

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

U kliničkim ispitivanjima za KRSsNP, u 4. tjednu opažene su promjene rezultata za nosne polipe (engl. *nasal polyps score*, NPS) i rezultata za nazalnu kongestiju (engl. *nasal congestion score*, NCS). Potreba za nastavkom terapije treba se periodički ponovno procijeniti na temelju bolesnikove težine bolesti i razine kontrole simptoma.

Alergijska astma i kronični rinosinitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Prekid liječenja općenito rezultira povratom povišenih razina slobodnog IgE i povezanih simptoma. Razine ukupnog IgE su povišene tijekom liječenja i ostaju povišene sve do godinu dana nakon prekida liječenja. Stoga se ponovno određivanje razine IgE tijekom liječenja ne može koristiti kao pokazatelj za određivanje doze. Određivanje doze nakon prekida liječenja, koje traje manje od godinu dana treba se temeljiti na razinama IgE u serumu koje su dobivene prilikom određivanja početne doze. Ukoliko je liječenje bilo prekinuto godinu dana ili više, razine ukupnog IgE u serumu mogu se ponovno odrediti radi određivanja doze.

Doze treba prilagođavati uslijed značajnih promjena tjelesne težine (vidjeti Tablice 2 i 3).

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Preporučena doza je 300 mg supkutanom injekcijom svaka četiri tjedna.

Liječnicima koji propisuju lijek savjetuje se da periodički ponovno procijene potrebu za nastavkom terapije.

Iskustva iz kliničkih ispitivanja s dugoročnim liječenjem u ovoj indikaciji opisana su u dijelu 5.1.

Posebne populacije

Starije osobe (65 godina i više)

Postojeći podaci o primjeni omalizumaba u bolesnika starijih od 65 godina su ograničeni, ali ne postoje podaci koji bi upućivali da stariji bolesnici zahtijevaju različito doziranje od mlađih odraslih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nisu provedena ispitivanja učinka oštećenja funkcije bubrega ili jetre na farmakokinetiku omalizumaba. Budući da u klirensu omalizumaba pri kliničkim dozama dominira retikuloendotelni sustav (RES), nije vjerojatno da će se klirens promijeniti zbog oštećenja funkcije bubrega ili jetre. Iako se kod ovih bolesnika ne preporučuje posebno prilagođavanje doze, omalizumab se treba davati s oprezom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

U alergijskoj astmi, sigurnost i djelotvornost omalizumaba u bolesnika ispod 6 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

U KRSsNP-u, sigurnost i djelotvornost omalizumaba u bolesnika ispod 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Kod kronične spontane urtikarije, sigurnost i djelotvornost omalizumaba u bolesnika ispod 12 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo za supkutanu primjenu. Omalizumab se ne smije primjenjivati intravenskim ili intramuskularnim putem.

Ako je za postizanje potrebne doze potrebno više od jedne injekcije, injekcije je potrebno podijeliti na dva ili više mjesta primjene (Tablica 1).

Bolesnici bez anafilaksije u anamnezi mogu si sami ubrizgati Omlyclo ili im injekciju može davati njegovatelj od četvrte doze nadalje ako liječnik utvrdi da je to primjereno (vidjeti dio 4.4). Bolesnik ili njegovatelj moraju prethodno biti educirani o pravilnoj tehnici primjene injekcije te prepoznavanja ranih znakova i simptoma ozbiljnih alergijskih reakcija.

Bolesnike ili njegovatelje potrebno je uputiti da ubrizgaju cjelokupnu količinu lijeka Omlyclo prema uputama za primjenu navedenima u uputi o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Općenito

Omalizumab nije indiciran za liječenje akutnih egzacerbacija astme, akutnog bronhospazma ili astmatskog statusa.

Omalizumab nije ispitivan u bolesnika sa sindromom hiperimunoglobulinemije E ili alergijskom bronhopulmonalnom aspergilozom, kao ni za prevenciju anafilaktičkih reakcija, uključujući one izazvane alergijom na hranu, atopijskog dermatitisa ili alergijskog rinitisa. Omalizumab nije indiciran za liječenje ovih stanja.

Terapija omalizumabom nije ispitivana u bolesnika s autoimunim bolestima, stanjima koja su posredovana imunokompleksom, kao ni u bolesnika s prethodno postojećim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.2). Prilikom primjene omalizumaba u ovim populacijama bolesnika potreban je oprez.

Ne preporučuje se nagli prekid primjene sistemskih ili inhalacijskih kortikosteroida nakon uvođenja terapije omalizumabom kod alergijske astme ili KRSsNP-a. Smanjenje doze kortikosteroida treba se obavljati pod izravnim nadzorom liječnika te, po potrebi, postupno provoditi.

Poremećaji imunološkog sustava

Alergijske reakcije tipa I

Lokalne ili sustavne alergijske reakcije tipa I, uključujući anafilaksiju i anafilaktički šok, mogu se javiti pri uzimanju omalizumaba, čak i nakon dugotrajnog liječenja. Međutim, većina tih reakcija javila se unutar 2 sata nakon prve i sljedećih injekcija omalizumaba, no neke su započele nakon više od 2 sata, pa čak i nakon više od 24 sata nakon injekcije. Većina anafilaktičkih reakcija javila se uz prve 3 doze omalizumaba. Zato prve 3 doze moraju biti primijenjene ili od strane zdravstvenog radnika ili pod njegovim nadzorom. Anamneza anafilaksije koja nije bila povezana s omalizumabom može biti čimbenik rizika za pojavu anafilaksije nakon primjene omalizumaba. Stoga bolesnicima s anafilaksijom u anamnezi omalizumab mora primijeniti zdravstveni radnik koji uvijek treba imati dostupne lijekove za liječenje anafilaktičke reakcije za slučaj da je potrebna njihova hitna primjena nakon davanja lijeka Omlyclo. Ako dođe do anafilaktičke ili druge ozbiljne alergijske reakcije, mora se prekinuti primjena omalizumaba i započeti odgovarajuća terapija. Bolesnike treba obavijestiti da su takve reakcije moguće i da je potrebno zatražiti hitnu liječničku pomoć ukoliko se jave alergijske reakcije.

Protutijela na omalizumab otkrivena su u malom broju bolesnika u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Klinički značaj protutijela na omalizumab nije dobro poznat.

Serumska bolest

Serumska bolest i reakcije poput serumske bolesti, koje su odgođene alergijske reakcije tipa III, uočene su kod bolesnika liječenih humaniziranim monoklonskim protutijelima uključujući i omalizumab. Predloženi patofiziološki mehanizam uključuje stvaranje imunokompleksa i njihovo taloženje uslijed razvoja protutijela na omalizumab. Početak je obično nastupio 1-5 dana nakon primjene prve ili sljedećih injekcija, a također i nakon dugotrajnog liječenja. Simptomi koji upućuju na

serumsku bolest uključuju artritis/artralgijske, osip (urtikarija ili drugi oblici), vrućicu i limfadenopatiju. Antihistaminici i kortikosteroidi mogu biti korisni u prevenciji ili liječenju ovog poremećaja, a bolesnike treba uputiti da prijavljuju bilo koje sumnjive simptome.

Churg-Straussov sindrom i hipereozinofilni sindrom

Bolesnici s teškom astmom mogu rijetko oboljeti od sistemskog hipereozinofilnog sindroma ili alergijskog eozinofilnog granulomatoznog vaskulitisa (Churg-Straussov sindrom), a oba se uglavnom liječe sistemskim kortikosteroidima.

U rijetkim slučajevima bolesnici na terapiji antiastmoticima, uključujući omalizumab, mogu dobiti ili razviti sistemsku eozinofiliju i vaskulitis. Ovi događaji su često povezani sa smanjenjem doze oralnih kortikosteroida.

U tih bolesnika liječnici trebaju pripaziti na razvoj izražene eozinofilije, vaskulitičnog osipa, pogoršanja plućnih simptoma, abnormalnosti paranazalnih sinusa, srčanih komplikacija i/ili neuropatije.

Kod svih teških slučajeva s gore navedenim poremećajima imunološkog sustava treba razmotriti prekid liječenja omalizumabom.

Parazitske infekcije (helmintima)

IgE može biti uključen u imunološki odgovor kod nekih helmintijaza. U bolesnika s kroničnim visokim rizikom od helmintijaze placebo kontrolirano ispitivanje u bolesnika s alergijom pokazalo je blago povećanje stope infekcija uz omalizumab, iako su tijekom, težina i odgovor na liječenje infekcije ostali nepromijenjeni. Stopa helmintijaza u ukupnom kliničkom programu, koji nije bio dizajniran za otkrivanje takvih infekcija, bila je manja od 1 na 1000 bolesnika. Međutim, potreban je oprez kod bolesnika s visokim rizikom od helmintijaza, posebno u slučaju putovanja u područja s endemskim helmintijazama. Ukoliko bolesnici ne reagiraju na preporučeno liječenje antihelminthicima, potrebno je razmotriti prekid primjene omalizumaba.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da IgE mogu biti uključeni u imunološki odgovor na neke infekcije helmintima, omalizumab može posredno smanjiti djelotvornost lijekova koji se koriste za liječenje helmintijaza ili drugih infekcija parazitima (vidjeti dio 4.4).

U klirens omalizumaba nisu uključeni citokrom P450 enzimi, pumpe za izbacivanje i mehanizmi vezanja proteina, stoga ima malo mogućnosti za interakcije. Ispitivanja interakcija omalizumaba s lijekovima ili cjepivima nisu provedena. Ne postoji farmakološki razlog zbog kojeg bi se mogle očekivati interakcije omalizumaba s lijekovima koji se obično propisuju za liječenje astme, KRSsNP-a ili KSU-a.

Alergijska astma

U kliničkim ispitivanjima omalizumab se obično primjenjivao zajedno s inhalacijskim i oralnim kortikosteroidima, inhalacijskim kratkodjelujućim i dugodjelujućim beta-agonistima, leukotrienskim modifikatorima, teofilinima i oralnim antihistaminicima. Nije bilo pokazatelja da su ovi drugi, često korišteni lijekovi za astmu promijenili sigurnost omalizumaba. Postoje ograničeni podaci o uporabi omalizumaba u kombinaciji sa specifičnom imunoterapijom (terapija hiposenzibilizacije). U kliničkom ispitivanju u kojem je omalizumab primijenjen uz imunoterapiju nisu nađene razlike u sigurnosti i djelotvornosti omalizumaba u kombinaciji sa specifičnom imunoterapijom u odnosu na primjenu samog omalizumaba.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

U kliničkim ispitivanjima, prema planu ispitivanja, omalizumab se primjenjivao s intranazalnim mometazonom u spreju. Drugi lijekovi koji se često istodobno primjenjuju uključivali su druge intranazalne kortikosteroide, bronhodilatatore, antihistaminike, antagoniste leukotrienskih receptora, adrenergike/simpatomimetike i lokalne nazalne anestetike. Nije bilo naznaka da je sigurnost omalizumaba promijenjena istodobnom primjenom ovih drugih često primjenjivanih lijekova.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

U kliničkim ispitivanjima KSU-a, omalizumab se primjenjivao zajedno s antihistaminicima (anti-H1, anti-H2) i antagonistima leukotrienskih receptora. Nije bilo dokaza da je sigurnost omalizumaba bila promijenjena kada se koristio s tim lijekovima u odnosu na njegov poznati sigurnosni profil kod alergijske astme. Nadalje, populacijska farmakokinetička analiza nije pokazala nikakav relevantan učinak H2 antihistaminika i antagonista leukotrienskih receptora na farmakokinetiku omalizumaba (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Klinička ispitivanja KSU-a uključivala su neke bolesnike u dobi od 12 do 17 godina koji su uzimali omalizumab zajedno s antihistaminicima (anti-H1, anti-H2) i antagonistima leukotrienskih receptora. Nisu provedena ispitivanja u djece mlađe od 12 godina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci u trudnica (između 300–1000 trudnoća) na temelju registra trudnoće i spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, ne ukazuju na malformacije ili fetoneonatalnu toksičnost. Prospektivno ispitivanje registra trudnoće (EXPECT) u 250 trudnica s astmom izloženih omalizumabu pokazalo je da je prevalencija velikih urođenih anomalija bila slična (8,1% u odnosu na 8,9%) između bolesnica u ispitivanju EXPECT i usporednih bolesnica s istom bolešću (umjerenom i teškom astmom). Na interpretaciju podataka mogu utjecati metodološka ograničenja ispitivanja koja uključuju malu veličinu uzorka i nerandomizirani dizajn.

Omalizumab prelazi placentnu barijeru. Međutim, ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

U nehumanijh primata omalizumab je povezan sa smanjenjem broja trombocita u krvi ovisnim o dobi, pri čemu su relativno osjetljivije bile mlađe životinje (vidjeti dio 5.3).

Ako je klinički potrebno, može se razmotriti primjena omalizumaba tijekom trudnoće.

Dojenje

Imunoglobulini G (IgG) su prisutni u majčinom mlijeku i stoga se očekuje da će omalizumab biti prisutan u majčinom mlijeku. Dostupni podaci u nečovjekolikih primata pokazuju da se omalizumab izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ispitivanje EXPECT, sa 154 dojenčadi koja su bila izložena omalizumabu tijekom trudnoće i dojenja, nije ukazivalo na štetne učinke na dojeno dijete. Na interpretaciju podataka mogu utjecati metodološka ograničenja ispitivanja koja uključuju malu veličinu uzorka i nerandomizirani dizajn.

Dan oralno, imunoglobulin G proteini prolaze intestinalnu proteolizu i imaju slabu bioraspoloživost. Ne očekuju se učinci u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Zbog toga, ako je klinički potrebno, može se razmotriti primjena omalizumaba tijekom dojenja.

Plodnost

Ne postoje podaci o plodnosti kod ljudi za omalizumab. U specifično dizajniranim nekliničkim ispitivanjima plodnosti u nečovjekolikih primata, koja su uključivala ispitivanja parenja, nije bilo uočeno smanjenje plodnosti u mužjaka i ženki nakon ponavljanih doza omalizumaba pri razinama do 75 mg/kg. Nadalje, nisu bili uočeni genotoksični učinci u zasebnom nekliničkom ispitivanju genotoksičnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Omalizumab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Alergijska astma i kronični rinosinuitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom kliničkih ispitivanja za alergijsku astmu u odraslih bolesnika i adolescenata 12 godina i više, najčešće zabilježene nuspojave bile su glavobolje i reakcije na mjestu injiciranja, uključujući bol na mjestu injiciranja, oteklinu, eritem, svrbež. U kliničkim ispitivanjima u djece od 6 do <12 godina najčešće zabilježene nuspojave bile su glavobolja, vrućica i bol u gornjem dijelu abdomena. Većina reakcija bile su blage ili umjerene jačine. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika ≥ 18 godina s KRSsNP-om, najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja, omaglica, artralgiya, bol u gornjem dijelu abdomena i reakcije na mjestu primjene injekcije.

Tablični popis nuspojava

Tablica 4 navodi nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u ukupnoj populaciji s alergijskom astmom i KRSsNP-om liječenoj omalizumabom u kojoj je ispitivana sigurnost, prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Nuspojave zabilježene u post-marketinškom okruženju navedene su s učestalošću nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 4 Nuspojave kod alergijske astme i KRSsNP-a

Infekcije i infestacije	
Manje često	faringitis
Rijetko	infekcija parazitima
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Nepoznato	idiopatska trombocitopenija, uključujući teške slučajeve
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko	anafilaktička reakcija, druga ozbiljna alergijska stanja, stvaranje antiomalizumab protutijela
Nepoznato	serumska bolest, može uključivati vrućicu i limfadenopatiju
Poremećaji živčanog sustava	
Često	glavobolja*
Manje često	sinkopa, parestezija, somnolencija, omaglica [#]
Krvožilni poremećaji	
Manje često	posturalna hipotenzija, navale crvenila
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Manje često	alergijski bronhospazam, kašalj
Rijetko	laringealni edem
Nepoznato	alergijski granulomatozni vaskulitis (tj. Churg-Straussov sindrom)

Poremećaji probavnog sustava	
Često	bol u gornjem dijelu abdomena**.#
Manje često	znakovi i simptomi dispepsije, proljev, mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često	fotosenzibilnost, urtikarija, osip, svrbež
Rijetko	angioedem
Nepoznato	alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	artralgija†
Rijetko	sistemska eritematski lupus (SLE)
Nepoznato	mialgija, oticanje zglobova
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	pireksija**
Često	reakcije na mjestu injiciranja poput otekline, eritema, boli, svrbeža
Manje često	bolest nalik gripi, oticanje ruku, povećanje tjelesne težine, umor

*: vrlo često u djece od 6 do <12 godina

** : u djece od 6 do <12 godina

#: često u ispitivanjima za nosni polip

†: nepoznato u ispitivanjima za alergijsku astmu

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost i podnošljivost omalizumaba ispitivane su s dozama od 75 mg, 150 mg i 300 mg svaka četiri tjedna u 975 oboljelih od KSU-a, od kojih je 242 primalo placebo. Ukupno je 733 bolesnika bilo liječeno omalizumabom tijekom do 12 tjedana, a 490 bolesnika do 24 tjedna. Od njih, 412 bolesnika bilo je liječeno do 12 tjedana, a 333 bolesnika bilo je liječeno do 24 tjedna dozom od 300 mg.

Tablični popis nuspojava

Zasebna tablica (Tablica 5) navodi nuspojave za indikaciju KSU-a koje su bile rezultat razlika u dozi i među liječenim populacijama (sa značajno različitim rizičnim čimbenicima, komorbiditetima, istodobno primjenjivanim lijekovima i dobi [npr. ispitivanja astme uključivala su djecu u dobi od 6-12 godina]).

Tablica 5 navodi nuspojave (događaje koji se javljaju u $\geq 1\%$ bolesnika u bilo kojoj terapijskoj skupini i $\geq 2\%$ češće u bilo kojoj terapijskoj skupini koja je primala omalizumab nego uz placebo (nakon medicinske revizije)) zabilježene uz 300 mg u tri objedinjena ispitivanja faze III. Navedene nuspojave podijeljene su u dvije skupine: one uočene u 12-tjednom i one uočene u 24-tjednom razdoblju liječenja.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava po MedDRA-i. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su poredane po učestalosti, počevši od najučestalijih. Odgovarajuće kategorije učestalosti za svaku nuspojavu temelje se na sljedećem načelu: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 5 Nuspojave iz objedinjene baze sigurnosnih podataka o KSU-u (od 1. dana do 24. tjedna) uz omalizumab 300 mg

12-tjedno	1., 2. i 3. ispitivanje omalizumaba objedinjeno		Kategorija učestalosti
	Placebo N=242	300 mg N=412	
Infekcije i infestacije			
Sinusitis	5 (2,1 %)	20 (4,9 %)	Često
Poremećaji živčanog sustava			
Glavobolja	7 (2,9 %)	25 (6,1 %)	Često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Artralgija	1 (0,4 %)	12 (2,9 %)	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Reakcije na mjestu primjene injekcije*	2 (0,8 %)	11 (2,7 %)	Često
24-tjedno	1. i 3. ispitivanje omalizumaba objedinjeno		Kategorija učestalosti
	Placebo N=163	300 mg N=333	
Infections and infestations			
Upper respiratory tract infection	5 (3,1 %)	19 (5,7 %)	Često

* Usprkos tome što ne pokazuju razliku od 2% u odnosu na placebo, reakcije na mjestu primjene injekcije bile su uključene budući da se za sve slučajeve procijenilo da su uzročno povezani s ispitivanim lijekom.

U 48-tjednom ispitivanju, 81 bolesnik s KSU-om primao je omalizumab 300 mg svaka 4 tjedna (vidjeti dio 5.1). Sigurnosni profil dugotrajnog liječenja bio je sličan sigurnosnom profilu opaženom u 24-tjednim ispitivanjima KSU-a.

Opis sigurnosnih odabranih nuspojava

Poremećaji imunološkog sustava

Za daljnje informacije vidjeti dio 4.4.

Anafilaksija

Anafilaktičke reakcije su bile rijetke u kliničkim ispitivanjima. Ipak, nakon kumulativne pretrage sigurnosnih baza podataka, post-marketinški podaci ukazali su na ukupno 898 slučajeva anafilaksije. Na temelju procijenjene izloženosti od 566 923 bolesnik-godina liječenja, ovo dovodi do izvještajne stope od oko 0,20%.

Arterijski tromboembolijski događaji (ATE)

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima i tijekom privremenih analiza opazajnog ispitivanja, uočila se brojčana neravnoteža u ATE. Definicija kompozitnih mjera ishoda ATE obuhvaćaju moždani udar, tranzitornu ishemijsku ataku, infarkt miokarda, nestabilnu anginu te kardiovaskularnu smrt (uključujući smrt nepoznatog uzroka). U završnoj analizi opazajnog ispitivanja, stopa ATE-a na 1000 bolesnik-godina bila je 7,52 (115/15 286 bolesnik-godina) za bolesnike liječene omalizumabom te 5,12 (51/9963 bolesnik-godina) za kontrolne bolesnike. U multivarijantnoj analizi uz kontroliranje dostupnih početnih čimbenika kardiovaskularnog rizika, omjer hazarda bio je 1,32 (95%-tni interval pouzdanosti 0,91-1,91). U odvojenim analizama objedinjenih kliničkih ispitivanja, koja su uključivala sva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja koja su trajala 8 ili više tjedana, stopa ATE-a na 1000 bolesnik-godina bila je 2,69 (5/1856 bolesnik-godina) za bolesnike liječene omalizumabom te 2,38 (4/1680 bolesnik-godina) za bolesnike koji su dobivali placebo (omjer stopa 1,13, 95%-tni interval pouzdanosti 0,24-5,71).

Trombociti

U kliničkim ispitivanjima nekoliko bolesnika imalo je broj trombocita ispod donje granice normalnog laboratorijskog raspona. U post-marketinškim uvjetima zabilježeni su izolirani slučajevi idiopatske trombocitopenije, uključujući teške slučajeve.

Parazitske infekcije

U bolesnika s alergijom i kroničnim visokim rizikom od helmintijaze placebo kontrolirano ispitivanje je pokazalo blago broičano povećanje stope infekcija uz omalizumab, koje nije bilo statistički značajno. Tijek, težina i odgovor na liječenje infekcije ostali su nepromijenjeni (vidjeti dio 4.4).

Sistemska eritemski lupus

Slučajevi sistemskog eritemskog lupusa (SLE) iz kliničkog ispitivanja i nakon stavljanja lijeka na tržište bili su prijavljeni u bolesnika s umjerenom do teškom astmom i kroničnom spontanom urtikarijom (KSU). Patogeneza SLE još nije dobro poznata.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Maksimalno podnošljiva doza lijeka Omlyclo nije utvrđena. Pojedinačne intravenske doze do 4000 mg primjenjivane su bolesnicima bez znakova toksičnosti koje bi ograničavale doziranje. Najviša kumulativna doza primijenjena bolesnicima bila je 44 000 mg tijekom 20-tjednog perioda i ova doza nije rezultirala nikakvim akutnim neželjenim učincima.

U slučaju sumnje na predoziranje, bolesnika treba nadzirati radi pojave bilo kakvih abnormalnih znakova ili simptoma. Potrebno je zatražiti liječničku pomoć i započeti odgovarajuće liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva, ostali sustavni lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva, ATK oznaka: R03DX05.

Omlyclo je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

Alergijska astma i kronični rinosinuitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Mehanizam djelovanja

Omalizumab je DNA-rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo koje se selektivno veže na humani imunoglobulin E (IgE) i sprječava vezanje IgE na FcεRI (IgE receptor visokog afiniteta) na bazofilima i mastocitima, smanjujući pri tome količinu slobodnog IgE koji je na raspolaganju za pokretanje alergijske kaskade. To je protutijelo IgG1 kapa koje sadrži ljudske osnovne regije, dok su regije koje određuju komplementarnost dobivene iz mišjeg ishodišnog protutijela koje se veže za IgE.

Liječenje atopičara omalizumabom rezultiralo je izrazitim smanjenjem aktivnosti FcεRI receptora na bazofilima. Omalizumab inhibira upalu posredovanu s IgE, što se očituje smanjenjem eozinofila u krvi i tkivu i smanjenjem posrednika upale, uključujući IL-4, IL-5 i IL-13, prirođenim i stečenim imunološkim i neimunološkim stanicama.

Farmakodinamički učinci

Alergijska astma

In vitro oslobađanje histamina iz bazofila izoliranih iz osoba liječenih omalizumabom bilo je smanjeno za približno 90% nakon stimulacije alergenom u usporedbi s vrijednostima prije liječenja.

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s alergijskom astmom, razine slobodnog IgE u serumu su se smanjile, u ovisnosti o dozi, unutar jednog sata nakon primjene prve doze te su se održavale između doza. Jednu godinu nakon prekida primjene omalizumaba IgE razine su se vratile na razine prije liječenja, bez uočenog odskoka u IgE razinama nakon uklanjanja lijeka iz organizma.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s KRSsNP-om, liječenje omalizumabom dovelo je do smanjenja slobodnog IgE u serumu (pribl. 95%) i povećanja ukupnih razina IgE u serumu, u sličnoj mjeri kao što je opaženo u bolesnika s alergijskom astmom. Ukupne razine IgE u serumu povećale su se zbog stvaranja kompleksa omalizumab-IgE koji imaju sporiju stopu eliminacije u usporedbi sa slobodnim IgE.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Mehanizam djelovanja

Omalizumab je DNA-rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo koje se selektivno veže na humani imunoglobulin E (IgE) i smanjuje razine slobodnog IgE-a. To je protutijelo IgG1 kapa koje sadrži ljudske osnovne regije, dok su regije koje određuju komplementarnost dobivene iz mišjeg ishodišnog protutijela koje se veže za IgE. Posljedično tome, dolazi do „regulacije prema dolje“ (down-regulation) IgE receptora (FcεRI) na stanicama. Nije potpuno jasno kako to rezultira poboljšanjem simptoma KSU-a.

Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s KSU-om najveća supresija slobodnog IgE-a bila je uočena 3 dana nakon prve supkutane doze. Nakon opetovanog doziranja jednom svaka 4 tjedna razine slobodnog IgE-a u serumu prije doze ostale su stabilne između 12 i 24 tjedana liječenja. Nakon prekida primjene omalizumaba razine slobodnog IgE-a povećale su se prema razinama prije liječenja tijekom 16-tjednog razdoblja praćenja bez terapije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Alergijska astma

Odrasli i adolescenti ≥12 godina

Djelotvornost i sigurnost omalizumaba dokazani su u 28-tjednom dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (studija 1) koje je uključivalo 419 bolesnika s teškom alergijskom astmom, starosti 12-79 godina, koji su imali smanjenu funkciju pluća (FEV₁ 40-80% predviđenoga) i slabu kontrolu simptoma astme usprkos primanju visokih doza inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućih beta2-agonista. Prikladni bolesnici imali su višestruke egzacerbacije astme koje su zahtijevale liječenje sistemskim kortikosteroidima, ili su bili hospitalizirani, ili primljeni na odjel hitne pomoći zbog teške egzacerbacije astme u prošloj godini, usprkos kontinuiranom liječenju visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućim beta2-agonistom. Supkutani omalizumab ili placebo primjenjivani su kao dodatna terapija uz >1000 mikrograma beklometazon-dipropionata (ili ekvivalenta) s dugodjelujućim beta2-agonistom. Terapije održavanja oralnim kortikosteroidima, teofilinom i leukotrienskim modifikatorima bile su dopuštene (22%, 27%, odnosno 35% bolesnika).

Stopa egzacerbacija astme koje su zahtijevale liječenje visokim dozama sistemskih kortikosteroida bila je primarni cilj ispitivanja. Omalizumab je smanjio stopu egzacerbacija astme za 19% (p = 0,153). Ostala ispitivanja koja su pokazala statističku značajnost (p<0,05) u korist omalizumaba uključivala su smanjenje teških egzacerbacija (kada je funkcija pluća bolesnika bila smanjena na ispod 60% osobne najbolje vrijednosti te je bilo potrebno uvesti sistemske kortikosteroide) te u hitnim prijemima vezanim uz astmu (objedinjuju hospitalizacije, odjel hitne pomoći i neplanirane posjete liječniku), kao

i poboljšanje u Ukupnoj liječničkoj procjeni učinkovitosti liječenja, kvaliteti života u odnosu na astmu (engl. *Asthma-related Quality of Life*, AQL), simptomima astme i funkciji pluća.

U analizi podskupine bolesnici s ukupnim IgE ≥ 76 IU/ml prije liječenja imali su veću vjerojatnost klinički značajne koristi od omalizumaba. Omalizumab je kod tih bolesnika u studiji 1 smanjio stopu egzacerbacija astme za 40% ($p=0,002$). Osim toga, u populaciji s ukupnim IgE ≥ 76 IU/ml više bolesnika je imalo klinički značajne odgovore u cijelom omalizumab programu ispitivanja teške astme.

Tablica 6 uključuje rezultate iz populacije studije 1.

Tablica 6 Rezultati studije 1

	Cijela populacija studije 1	
	Omalizumab N=209	Placebo N=210
Egzacerbacije astme		
Stopa tijekom 28-tjednog perioda	0,74	0,92
% smanjenja, p-vrijednost za omjer stopa	19,4 %, $p = 0,153$	
Egzacerbacije teške astme		
Stopa tijekom 28-tjednog perioda	0,24	0,48
% smanjenja, p-vrijednost za omjer stopa	50,1 %, $p = 0,002$	
Odlasci u hitnu pomoć		
Stopa tijekom 28-tjednog perioda	0,24	0,43
% smanjenja, p-vrijednost za omjer stopa	43,9 %, $p = 0,038$	
Ukupna liječnička procjena		
% bolesnika s odgovorom *	60,5 %	42,8 %
p-vrijednost **	< 0,001	
AQL poboljšanje		
% bolesnika s $\geq 0,5$ poboljšanja	60,8 %	47,8 %
p-vrijednost	0,008	
* značajno poboljšanje ili potpuna kontrola		
** p-vrijednost za ukupnu raspodjelu procjena		

Ispitivanje 2 procjenjivalo je djelotvornost i sigurnost omalizumaba u populaciji od 312 bolesnika s teškom alergijskom astmom koji su bili podudarni s populacijom iz studije 1. U ovom otvorenom ispitivanju liječenje omalizumabom dovelo je do 61% smanjenja stope klinički značajne egzacerbacije astme u usporedbi sa samo uobičajenom postojećom terapijom astme.

Četiri dodatna, velika, placebom kontrolirana, suportivna ispitivanja, s trajanjem od 28 do 52 tjedna na 1722 odrasle osobe i adolescenta (studije 3, 4, 5, 6) procjenjivala su djelotvornost i sigurnost omalizumaba u bolesnika s teškom perzistentnom astmom. Većina bolesnika nije bila odgovarajuće kontrolirana, no primali su manje istodobne terapije za astmu nego bolesnici u studijama 1 ili 2. Studije 3-5 su kao primarni ishod ispitivanja imale egzacerbacije, dok je studija 6 primarno ispitivala uštedu inhalacijskih kortikosteroida.

U ispitivanjima 3, 4 i 5 bolesnici liječeni omalizumabom imali su smanjenja u stopama egzacerbacija astme od 37,5% ($p=0,027$), 40,3% ($p<0,001$), odnosno 57,6% ($p<0,001$) u usporedbi s placebo.

U ispitivanju 6 značajno više bolesnika s teškom alergijskom astmom liječenih omalizumabom bilo je u mogućnosti smanjiti dozu flutikazona na ≤ 500 mikrograma/dan bez pogoršanja kontrole astme (60,3%) u usporedbi s placebo skupinom (45,8%, $p<0,05$).

Upitnik Juniper Asthma-related Quality of Life korišten je za mjerenje bodova kvalitete života. U svih šest ispitivanja primijećeno je statistički značajno povećanje bodova kvalitete života od početnih vrijednosti kod bolesnika liječenih omalizumabom u odnosu na placebo ili kontrolnu skupinu.

Ukupna liječnička procjena učinkovitosti liječenja:

Ukupna liječnička procjena je provedena u pet od gore navedenih ispitivanja kao opsežno mjerenje kontrole astme koje je provodio liječnik. Liječnik je mogao uzeti u obzir PEF (engl. *peak expiratory flow*; vršni ekspiracijski protok), simptome tijekom dana i noći, primjenu lijeka za hitne slučajeve, spirometriju i egzacerbacije. U svih pet ispitivanja utvrđeno je da je značajno veći udio bolesnika liječenih omalizumabom postigao ili značajno poboljšanje ili potpunu kontrolu astme u usporedbi s bolesnicima na placebo.

Djeca od 6 do <12 godina

Primarni podaci koji podupiru sigurnost i djelotvornost omalizumaba u skupini od 6 do <12 godina dolaze iz jednog randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog multicentričnog ispitivanja (studija 7).

Studija 7 bila je placebo kontrolirano ispitivanje koje je uključivalo specifičnu podskupinu bolesnika (n=235), kao što je definirano u trenutnoj indikaciji, koji su bili liječeni visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida (što odgovara ≥ 500 $\mu\text{g/dan}$ flutikazona) i dugodjelujućim beta-agonistom.

Klinički značajna egzacerbacija definirana je kao pogoršanje simptoma astme prema kliničkoj procjeni ispitivača koje zahtijeva udvostručenje doze inhalacijskih kortikosteroida s početka ispitivanja tijekom najmanje 3 dana i/ili liječenje sistemskim (oralnim ili intravenskim) kortikosteroidima za hitne slučajeve tijekom najmanje 3 dana.

U specifičnoj podskupini bolesnika na visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida skupina liječena omalizumabom imala je statistički značajno nižu stopu klinički značajnih egzacerbacija astme u odnosu na placebo skupinu. U 24. tjednu razlika u stopama između terapijskih skupina bila je 34%-tno smanjenje (omjer stopa 0,662, $p=0,047$) kod bolesnika liječenih omalizumabom u odnosu na placebo. U drugom dvostruko slijepom 28-tjednom razdoblju liječenja razlika u stopama između terapijskih skupina bila je 63%-tno smanjenje (omjer stopa 0,37, $p<0,001$) kod bolesnika liječenih omalizumabom u odnosu na placebo.

Tijekom 52-tjednog razdoblja dvostruko slijepe terapije (uključujući 24-tjednu fazu primjene steroida u fiksnoj dozi i 28-tjednu fazu prilagođavanja doze steroida) razlika u stopama između terapijskih skupina bila je 50%-tno (omjer stopa 0,504, $p<0,001$) relativno smanjenje egzacerbacija kod bolesnika liječenih omalizumabom.

Skupina liječena omalizumabom pokazala je veća smanjenja u uporabi beta-agonista za hitne slučajeve u odnosu na placebo skupinu na kraju 52-tjednog razdoblja liječenja, iako razlika između terapijskih skupina nije bila statistički značajna. U globalnoj procjeni učinkovitosti terapije na kraju 52-tjednog razdoblja dvostruko slijepe terapije u podskupini teških bolesnika na visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida s dugo-djelujućim beta-agonistima udio bolesnika kod kojih je učinkovitost liječenja ocijenjena „odličnom“ bio je veći, a udjeli kod kojih je učinkovitost liječenja ocijenjena „umjerenom“ ili „slabom“ bili su manji u skupini liječenoj omalizumabom u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Razlika između skupina bila je statistički značajna ($p<0,001$) dok nije bilo razlike između skupina koje su primale omalizumab i placebo u bolesnikovoj subjektivnoj procjeni na upitnicima kvalitete života.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Sigurnost i djelotvornost omalizumaba ocijenjene su u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u bolesnika s KRSsNP-om (Tablica 8). Bolesnici su primali omalizumab ili placebo supkutano svaka 2 ili 4 tjedna (vidjeti dio 4.2). Svi bolesnici primali su osnovnu terapiju intranazalnim mometazonom tijekom ispitivanja. Prethodna sinonazalna operacija ili prethodna uporaba sistemskih kortikosteroida nisu bile nužne za uključivanje u ispitivanja. Bolesnici su primali omalizumab ili placebo tijekom 24 tjedna, nakon čega je slijedilo 4-tjedno razdoblje praćenja. Demografski podaci i početna obilježja, uključujući alergijske komorbiditete, opisani su u Tablici 7.

Tablica 7 Demografski podaci i početna obilježja ispitivanja nosnih polipa

Parametar	Ispitivanje nosnih polipa 1 N=138	Ispitivanje nosnih polipa 2 N=127
Srednja vrijednost dobi (godine) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% muškaraca	63,8	65,4
Bolesnici koji su primjenjivali sistemske kortikosteroide u prethodnoj godini (%)	18,8	26,0
Rezultat bilateralne endoskopije nosnih polipa (NPS): srednja vrijednost (SD), raspon 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Rezultat za nazalnu kongestiju (NCS): srednja vrijednost (SD), raspon 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Rezultat za osjet mirisa: srednja vrijednost (SD), raspon 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Ukupni rezultat SNOT-22: srednja vrijednost (SD) raspon 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Eozinofili u krvi (stanice/ μ l): srednja vrijednost (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Ukupni IgE IU/ml: srednja vrijednost (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
blaga (%)	37,8	32,5
umjerena (%)	58,1	58,4
teška (%)	4,1	9,1
Respiratorna bolest pogoršana aspirinom (%)	19,6	35,4
Alergijski rinitis	43,5	42,5

SD = standardna devijacija; SNOT-22 = upitnik za procjenu 22 sinonazalna simptoma; IgE = imunoglobulin E; IU = međunarodne jedinice. Kod NPS-a, NCS-a i SNOT-22, viši rezultati ukazuju na veću težinu bolesti.

Mjere ko-primarnih ishoda bile su rezultat bilateralne endoskopije nosnih polipa (NPS) i prosječni dnevni rezultat za nazalnu kongestiju (NCS) u 24. tjednu. U oba ispitivanja nosnih polipa 1 i 2, bolesnici koji su primali omalizumab imali su statistički značajno veća poboljšanja NPS-a i prosječnog tjednog NCS-a u 24. tjednu u odnosu na početak praćenja, u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Rezultati ispitivanja nosnih polipa 1 i 2 prikazani su u Tablici 8.

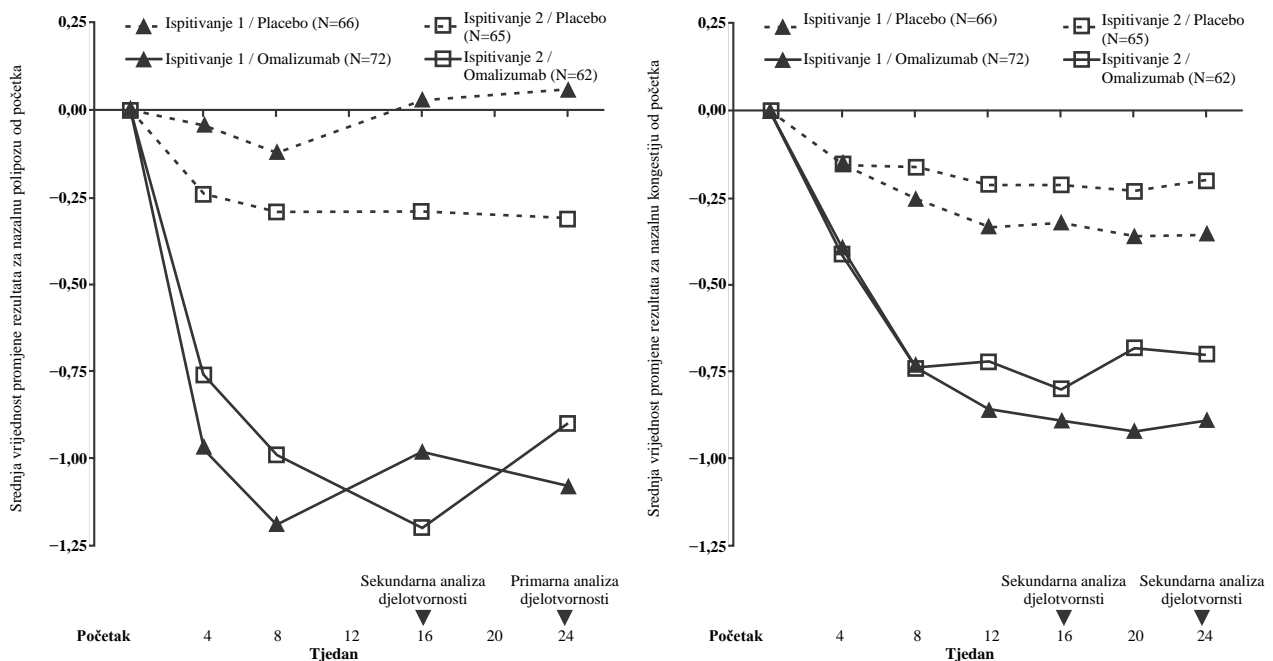
Tablica 8 Promjena u kliničkim rezultatima u 24. tjednu u odnosu na početne vrijednosti u ispitivanju nosnih polipa 1, ispitivanju nosnih polipa 2 i objedinjenim podacima oba ispitivanja

	Ispitivanje nosnih polipa 1		Ispitivanje nosnih polipa 2		Objedinjeni rezultati za nosne polipe	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Rezultat za nošne polipe (NPS)						
Početna srednja vrijednost	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Razlika (95% CI)	-1,14 (-1,59; -0,69)		-0,59 (-1,05; -0,12)		-0,86 (-1,18; -0,54)	
p-vrijednost	< 0,0001		0,0140		< 0,0001	
7-dnevni prosjek dnevnog rezultata za nazalnu kongestiju						
Početna srednja vrijednost	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Razlika (95% CI)	-0,55 (-0,84; -0,25)		-0,50 (-0,80; -0,19)		-0,52 (-0,73; -0,31)	
p-vrijednosti	0,0004		0,0017		< 0,0001	
TNSS						
Početna srednja vrijednost	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Razlika (95% CI)	-1,91 (-2,85; -0,96)		-2,09 (-3,00; -1,18)		-1,98 (-2,63; -1,33)	
p-vrijednost	0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
SNOT-22						
Početna srednja vrijednost	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Razlika (95% CI)	-16,12 (-21,86; -10,38)		-15,04 (-21,26; -8,82)		-15,36 (-19,57; -11,16)	
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
(MID = 8.9)						
UPSIT						
Početna srednja vrijednost	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38

	Ispitivanje nosnih polipa 1		Ispitivanje nosnih polipa 2		Objedinjeni rezultati za nosne polipe	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
Razlika (95% CI)	3,81	(1,38; 6,24)	3,86	(1,57; 6,15)	3,84	(2,17; 5,51)
p-vrijednost	0,0024		0,0011		< 0,0001	

LS=dobiveno metodom najmanjih kvadrata; CI = interval pouzdanosti; TNSS = ukupni rezultat za nosne simptome; SNOT-22 = upitnik za procjenu 22 sinonazalna simptoma; UPSIT = test prepoznavanja mirisa prema Sveučilištu u Pennsylvaniji; MID = minimalna važna razlika.

Slika 1 Srednja vrijednost promjene rezultata za nazalnu kongestiju od početka i srednja vrijednost promjene rezultata za nosne polipe od početka praćenja, prema liječenoj skupini u ispitivanjima nosnih polipa 1 i 2



U unaprijed određenoj objedinjenoj analizi liječenja za hitno ublažavanje simptoma (sistemski kortikosteroidi tijekom ≥ 3 uzastopna dana ili nazalna polipektomija) tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja, udio bolesnika kojima je bilo potrebno liječenje za hitno ublažavanje simptoma bio je niži kod onih koji su primali omalizumab u usporedbi s onima koji su primali placebo (2,3% u odnosu na 6,2%). Omjer izgleda za uzimanje lijeka za hitno ublažavanje simptoma kod bolesnika koji su primali omalizumab u usporedbi s onima koji su primali placebo bio je 0,38 (95% CI: 0,10; 1,49). Nije bilo prijavljenih sinonazalnih operacija ni u jednom ispitivanju.

U otvorenom nastavku ispitivanja ocijenjena je dugotrajna djelotvornost i sigurnost omalizumaba u bolesnika s KRSsNP-om koji su sudjelovali u ispitivanjima nosnih polipa 1 i 2. Podaci o djelotvornosti iz ovog ispitivanja upućuju da se klinička korist navedena u 24. tjednu održala do 52. tjedna. Sigurnosni podaci su općenito bili u skladu s poznatim sigurnosnim profilom omalizumaba.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Djelotvornost i sigurnost omalizumaba bile su dokazane u dva randomizirana, placebo kontrolirana ispitivanja faze III (ispitivanje 1 i 2) u bolesnika s KSU-om koji su i dalje imali simptome unatoč terapiji H1 antihistaminikom u odobrenoj dozi. Treće ispitivanje (ispitivanje 3) primarno je ocjenjivalo sigurnost omalizumaba u bolesnika s KSU-om koji su i dalje imali simptome unatoč liječenju H1 antihistaminicima u dozi koja je bila do četiri puta veća od odobrene doze i H2 antihistaminikom i/ili terapijom antagonistom leukotrienskih receptora. U ta tri ispitivanja bilo je uključeno 975 bolesnika u dobi od 12 do 75 godina (srednja dob 42,3 godine; 39 bolesnika 12-17 godina, 54 bolesnika ≥ 65 godina; 259 muškaraca i 716 žena). Svi su bolesnici trebali imati neodgovarajuću kontrolu simptoma,

ocijenjenu tjednim rezultatom za aktivnost urtikarije (UAS7, engl. *weekly urticaria activity score*, raspon 0-42) od ≥ 16 , te tjednim rezultatom za težinu svrbeža (koji je komponenta UAS7; raspon 0-21) od ≥ 8 tijekom 7 dana prije randomizacije, unatoč tome što su uzimali antihistaminik najmanje 2 tjedna prije toga.

U ispitivanjima 1 i 2 bolesnici su imali srednji tjedni rezultat za težinu svrbeža između 13,7 i 14,5 na početku te srednji UAS7 rezultat od 29,5 odnosno 31,7. Bolesnici u ispitivanju sigurnosti 3 imali su srednji tjedni rezultat za težinu svrbeža od 13,8 te srednji UAS7 rezultat od 31,2 na početku. U sva tri ispitivanja bolesnici su prijavili primanje prosječno 4 do 6 lijekova (uključujući H1 antihistaminike) za simptome KSU-a prije uključivanja u ispitivanje. Bolesnici su primali omalizumab u dozi od 75 mg, 150 mg ili 300 mg ili placebo supkutanom injekcijom svaka 4 tjedna tijekom 24 tjedna u ispitivanju 1 i tijekom 12 tjedana u ispitivanju 2, te 300 mg ili placebo supkutanom injekcijom svaka 4 tjedna tijekom 24 tjedna u ispitivanju 3. Sva su ispitivanja imala 16-tjedno razdoblje naknadnog praćenja bez liječenja.

Primarna mjera ishoda bila je promjena od početne vrijednosti do 12. tjedna u tjednom rezultatu za težinu svrbeža. Omalizumab u dozi od 300 mg smanjio je tjedni rezultat za težinu svrbeža za 8,55, do 9,77 ($p < 0,0001$) u usporedbi sa smanjenjem od 3,63, do 5,14, za placebo (vidjeti Tablicu 9). Statistički značajni rezultati bili su nadalje uočeni u stopama osoba s odgovorom $UAS7 \leq 6$ (u 12. tjednu) koje su bile više za terapijske skupine koje su primale 300 mg, s rasponom od 52-66% ($p < 0,0001$) u usporedbi s 11-19% za placebo skupine, a kompletan odgovor ($UAS7 = 0$) postiglo je 34-44% ($p < 0,0001$) bolesnika liječenih dozom od 300 mg u usporedbi s 5-9% bolesnika u placebo skupinama. Bolesnici u terapijskoj skupini koja je primala 300 mg postigli su najviši srednji udio dana bez angioedema od 4. do 12. tjedna, (91,0-96,1%; $p < 0,001$) u usporedbi s placebo skupinama (88,1-89,2%). Srednja promjena od početne vrijednosti do 12. tjedna u ukupnom rezultatu dermatološkog indeksa kvalitete života (DLQI) za terapijske skupine koje su primale 300 mg bila je veća ($p < 0,001$) nego za placebo, s poboljšanjem u rasponu od 9,7-10,3 bodova u usporedbi s 5,1-6,1 bodova za odgovarajuće placebo skupine.

Tablica 9 Promjena od početne vrijednosti do 12. tjedna u tjednom rezultatu za težinu svrbeža, ispitivanja 1, 2 i 3 (populacija mITT*)

	Placebo	Omalizumab 300 mg
Ispitivanje 1		
N	80	81
Srednja vrijednost (SD)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Razlika u LS srednjim vrijednostima naspram placeba1	-	-5,80
95% interval pouzdanosti za razliku	-	-7,49; -4,10
P-vrijednost naspram placeba2	-	< 0,0001
Ispitivanje 2		
N	79	79
Srednja vrijednost (SD)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Razlika u LS srednjim vrijednostima naspram placeba1	-	-4,81
95% interval pouzdanosti za razliku	-	-6,49; -3,13
P-vrijednost naspram placeba2	-	< 0,0001

	Placebo	Omalizumab 300 mg
Ispitivanje 3		
N	83	252
Srednja vrijednost (SD)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Razlika u LS srednjim vrijednostima naspram placeba1	-	-4,52
95% interval pouzdanosti za razliku	-	-5,97; -3,08
P-vrijednost naspram placeba2	-	< 0,0001

*Modificirana populacija s namjerom liječenja (engl. *modified intent-to-treat -mITT*): uključivala je sve bolesnike koji su bili randomizirani i primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka. BOCF (engl. *Baseline Observation Carried Forward* – početno opažanje preneseno nadalje) upotrijebljen je za imputiranje podataka koji nedostaju.

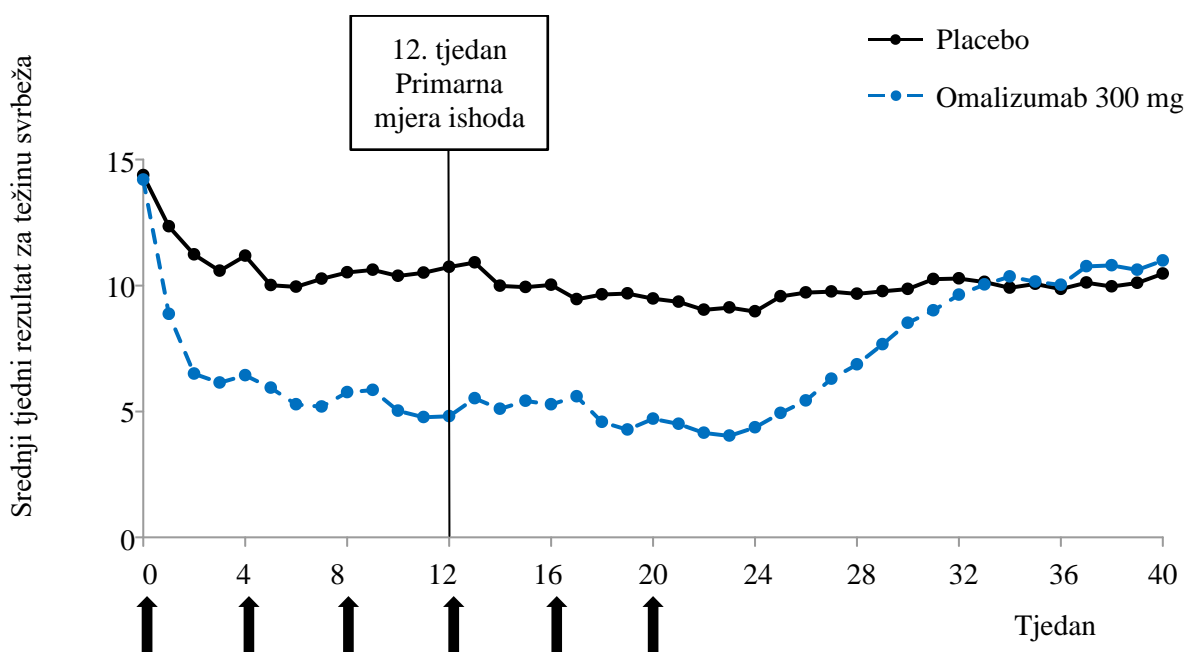
¹ LS srednja vrijednost (srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata) bila je procijenjena uporabom modela ANCOVA. Stratumi su bili početni tjedni rezultat za težinu svrbeža (<13 naspram. ≥13) i početna težina (<80 kg naspram ≥80 kg).

² p-vrijednost izvedena je iz ANCOVA t-testa.

Slika 2 pokazuje srednji tjedni rezultat za težinu svrbeža tijekom vremena u ispitivanju 1. Srednji tjedni rezultati za težinu svrbeža značajno su se smanjili s najvećim učinkom oko 12. tjedna koji se održao tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja. Rezultati su bili slični u ispitivanju 3.

U sva tri ispitivanja srednji tjedni rezultat za težinu svrbeža povećao se postupno tijekom 16-tjednog razdoblja naknadnog praćenja bez terapije, što je u skladu s ponovnom pojavom simptoma. Srednje vrijednosti na kraju razdoblja praćenja bile su slične onima u placebo skupini, ali niže nego odgovarajuće srednje početne vrijednosti.

Slika 2 Srednji tjedni rezultat za težinu svrbeža tijekom vremena, ispitivanje 1 (mITT populacija)



Primijenjeni omalizumab ili placebo

BOCF=početno opažanje preneseno nadalje; mITT=modificirana populacija s namjerom liječenja

Razmjer ishoda djelotvornosti uočenih u 24. tjednu liječenja bio je usporediv s onim uočenim u 12 tjednu:

Za 300 mg, u ispitivanjima 1 i 3, srednje smanjenje u odnosu na početnu vrijednost tjednog rezultata za težinu svrbeža bilo je 9,8 odnosno 8,6, udio bolesnika s $UAS7 \leq 6$ bio je 61,7% odnosno 55,6%, a udio bolesnika s kompletnim odgovorom ($UAS7=0$) bio je 48,1% odnosno 42,5%, (za sve $p < 0,0001$, u usporedbi s placebom).

Podaci iz kliničkih ispitivanja na adolescentima (u dobi od 12 do 17 godina) uključivali su ukupno 39 bolesnika, od kojih je 11 primalo dozu od 300 mg. Rezultati za 300 mg dostupni su za 9 bolesnika nakon 12 tjedana i za 6 bolesnika nakon 24 tjedna te pokazuju sličan razmjer odgovora na liječenje omalizumabom u usporedbi s odrasлом populacijom. Srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost u tjednom rezultatu za težinu svrbeža pokazala je smanjenje od 8,25 nakon 12 tjedana te od 8,95 nakon 24 tjedna. Stope osoba s odgovorom bile su: 33% nakon 12 tjedana i 67% nakon 24 tjedna za $UAS7=0$, te 56% nakon 12 tjedana i 67% nakon 24 tjedna za $UAS7 \leq 6$.

U 48-tjednom ispitivanju, 206 bolesnika u dobi od 12 do 75 godina bilo je uključeno u 24-tjedno otvoreno razdoblje liječenja omalizumabom 300 mg svaka 4 tjedna. Bolesnici koji su odgovorili na liječenje u ovom otvorenom razdoblju bili su dalje randomizirani da primaju omalizumab 300 mg (81 bolesnik) ili placebo (53 bolesnika) svaka 4 tjedna sljedećih 24 tjedana.

Od bolesnika koji su ostali na liječenju omalizumabom 48 tjedana, 21% je osjetilo kliničko pogoršanje ($UAS7$ rezultat ≥ 12 za najmanje 2 uzastopna tjedna nakon randomizacije između 24. i 48. tjedna), u odnosu na 60,4% onih liječenih placebom u 48. tjednu (razlika -39,4%, $p < 0,0001$, 95% CI: -54,5%, -22,5%).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika omalizumaba ispitivana je u odraslih bolesnika i adolescenata s alergijskom astmom, kao i u odraslih bolesnika s KRSsNP-om te odraslih bolesnika i adolescenata s KSU-om. Opće farmakokinetičke karakteristike omalizumaba slične su u ovim populacijama bolesnika.

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene omalizumab je apsorbiran s prosječnom apsolutnom bioraspoloživošću od 62%. Nakon pojedinačne supkutane doze u odraslih bolesnika i adolescenata s astmom ili KSU-om omalizumab se apsorbirao polako, postizujući vršne koncentracije u serumu nakon prosječno 6-8 dana. U bolesnika s astmom nakon višekratnih doza omalizumaba površine ispod krivulje ovisnosti koncentracije u serumu o vremenu, od dana 0 do dana 14, u stanju dinamičke ravnoteže bile su do 6 puta veće od onih nakon prve doze.

Farmakokinetika omalizumaba linearna je pri dozama većima od 0,5 mg/kg. Nakon doza od 75 mg, 150 mg ili 300 mg svaka 4 tjedna u bolesnika s KSU-om najniže koncentracije omalizumaba u serumu povećale su se proporcionalno razini doze.

Primjena omalizumaba proizvedenog u liofiliziranoj ili tekućoj formulaciji rezultirala je sličnim profilima koncentracije u serumu u ovisnosti o vremenu za omalizumab.

Distribucija

In vitro omalizumab stvara komplekse s IgE ograničene veličine. Precipitirajući kompleksi i kompleksi molekulske mase veće od milijun daltona nisu opaženi *in vitro* niti *in vivo*. Na temelju populacijske farmakokinetike, distribucija omalizumaba bila je slična u bolesnika s alergijskom astmom i bolesnika s KSU-om. Prividni volumen distribucije u bolesnika s astmom nakon supkutane primjene iznosio je 78 ± 32 ml/kg.

Eliminacija

Klirens omalizumaba uključuje procese IgG klirensa, kao i klirens putem specifičnog vezanja i stvaranja kompleksa s njegovim ciljnim ligandom, IgE. Eliminacija IgG u jetri uključuje razgradnju u retikuloendotelnom sustavu i stanicama endotela. Nerazgrađeni IgG se isto tako izlučuje putem žuči. U bolesnika s astmom poluvrijeme eliminacije omalizumaba iz seruma prosječno je iznosilo 26 dana, s prividnim klirensom od prosječno $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dan. Udvostručenje tjelesne težine približno je udvostručilo prividni klirens. U bolesnika s KSU-om na temelju simulacija populacijske farmakokinetike poluvijek eliminacije omalizumaba iz seruma u stanju dinamičke ravnoteže u prosjeku je bio 24 dana, a prividni klirens u stanju dinamičke ravnoteže za bolesnika tjelesne težine od 80 kg bio je 3,0 ml/kg/dan.

Karakteristike po populacijama bolesnika

Starost, rasna/etnička pripadnost, spol, indeks tjelesne mase

Bolesnici s alergijskom astmom i kroničnim rinosinuzitisom s nosnim polipima (KRSsNP)

Populacijska farmakokinetika omalizumaba analizirana je radi procjene učinaka demografskih karakteristika. Analize ovih ograničenih podataka upućuju da nije potrebno prilagođavanje doze glede životne dobi (6-76 godina za bolesnike s alergijskom astmom; 18 do 75 godina za bolesnike s KRSsNP-om), rase/etničke pripadnosti, spola ili indeksa tjelesne mase (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s KSU-om

Učinci demografskih karakteristika i drugih čimbenika na izloženost omalizumabu bili su ocijenjeni na temelju populacijske farmakokinetike. Osim toga, učinci kovarijata bili su ocijenjeni analizom odnosa između koncentracija omalizumaba i kliničkih odgovora. Te analize upućuju na to da nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s KSU-om glede životne dobi (12-75 godina), rase/etničke pripadnosti, spola, tjelesne težine, indeksa tjelesne mase, početnog IgE-a, anti-FcεRI autoantitijela ili istodobne primjene H₂ antihistaminika ili antagonista leukotrienskih receptora.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nema podataka o farmakokinetici i farmakodinamici u bolesnika s alergijskom astmom ili KSU-om i bubrežnim ili jetrenim oštećenjem (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnost omalizumaba ispitivana je u cynomolgus majmuna, budući da se omalizumab veže na IgE cynomolgusa i ljudi sa sličnim afinitetom. Protutijela na omalizumab otkrivena su u nekim majmuna nakon ponovljane supkutane ili intravenske primjene. Očigledna toksičnost, poput bolesti posredovane imunokompleksima ili citotoksičnosti ovisne o komplementu nije, međutim, uočena. Nije bilo dokaza o anafilaktičkom odgovoru zbog degranulacije mastocita u cynomolgus majmuna.

Nečovjekolike vrste primata (i odrasle i mlađe životinje) dobro su podnosile kroničnu primjenu omalizumaba u visokim dozama (sve do 250 mg/kg) (barem 14 puta veće od najveće preporučene kliničke doze u mg/kg prema tablici s preporučenim dozama) uz izuzetak smanjenja broja trombocita u krvi povezanog s dozom i ovisnog o dobi, uz veću osjetljivost u mlađih životinja. Koncentracija u serumu potrebna za postizanje 50%-tnog pada trombocita prema početnoj vrijednosti u odraslih cynomolgus majmuna bila je otprilike 4 do 20 puta viša od očekivanih najviših kliničkih koncentracija u serumu. Osim toga, u cynomolgus majmuna su primijećeni akutno krvarenje i upala na mjestu injekcije.

S omalizumabom nisu provedena formalna ispitivanja karcinogenosti.

U reprodukcijским studijama cynomolgus majmuna supkutane doze do 75 mg/kg tjedno (najmanje 8 puta veća od najveće preporučene kliničke doze u mg/kg tijekom 4 tjedna) nisu izazvale toksičnost kod majke, embriotoksičnost ili teratogenost tijekom primjene kroz period organogeneze te nisu izazvale nuspojave vezane uz fetalni i neonatalni rast tijekom primjene kroz period kasne trudnoće, porođaja i dojenja.

Omalizumab se u cynomolgus majmuna izlučuje u mlijeku. Razine omalizumaba u mlijeku su iznosile 0,15% koncentracije u serumu majke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-argininklorid
L-histidinklorid hidrat
L-histidin
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseca

Na temperaturi od 25°C ovaj se lijek može čuvati ukupno 7 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka (staklo tip I) s 1 ml otopine u cilindru, s pričvršćenom iglom (nehrđajući čelik), (tip I) čepom klipa (elastomer) i kapičom za iglu (elastomer i polipropilen).

Pakiranje koje sadrži 1 napunjenu štrcaljku i višestruka pakiranja koja sadrže 6 (6 x 1) ili 10 (10 x 1) napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Jednokratna napunjena štrcaljka je za pojedinačnu uporabu. Potrebno ju je izvaditi iz hladnjaka 30 minuta prije ubrizgavanja kako bi mogla postići sobnu temperaturu.

Upute za zbrinjavanje

Upotrijebljenu štrcaljku odmah bacite u spremnik za oštre predmete.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke djelatne tvari

CELLTRION INC.
23, Academy-ro
Yeonsu-gu
Incheon, 22014
Republika Koreja

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA JEDINIČNO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Omlyclo 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
omalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 0,5 ml sadrži 75 mg omalizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-argininklorid, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, polisorbitat 20, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati štrcaljku u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1817/001 1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Omlyclo 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Omlyclo 75 mg injekcija
omalizumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Omlyclo 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
omalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 150 mg omalizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-argininklorid, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, polisorbit 20, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati štrcaljku u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1817/002 1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Omlyclo 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Omlyclo 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
omalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 150 mg omalizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L- argininklorid, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, polisorbit 20, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Višestruko pakiranje: 6 (6 x 1) napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

Višestruko pakiranje: 10 (10 x 1) napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati štrcaljku u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1817/003 6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu (6 x 1)

EU/1/24/1817/004 10 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu (10 x 1)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Omlyclo 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Omlyclo 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
omalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 150 mg omalizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-argininklorid, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, polisorbit 20, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati štrcaljku u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1817/003 6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu (6 x 1)
EU/1/24/1817/004 10 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu (10 x 1)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Omlyclo 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Omlyclo 150 mg injekcija
omalizumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Omlyclo 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki omalizumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitate cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Omlyclo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primijenite Omlyclo
3. Kako primjenjivati Omlyclo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Omlyclo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Omlyclo i za što se koristi

Omlyclo sadrži djelatnu tvar omalizumab. Omalizumab je sintetska bjelančevina koja je slična prirodnim bjelančevinama koje proizvodi ljudski organizam. Pripada skupini lijekova koji se zovu monoklonska protutijela.

Omlyclo se koristi za liječenje:

- alergijske astme
- kroničnog rinosinuitisa (upale nosa i sinusa) s nosnim polipima

Alergijska astma

Ovaj lijek se koristi za sprječavanje pogoršanja astme tako što kontrolira simptome teške alergijske astme u odraslih osoba, adolescenata i djece (u dobi od 6 i više godina) koji već uzimaju lijekove za astmu, ali čiji se simptomi astme ne mogu dobro kontrolirati lijekovima poput inhalacijskih kortikosteroida u visokim dozama i inhalacijskih beta agonista.

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima

Ovaj lijek se koristi za liječenje kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima u odraslih osoba (u dobi od 18 i više godina) koji već primaju intranazalne kortikosteroide (kortikosteroide u spreju za nos), ali čiji se simptomi ne mogu dobro kontrolirati ovim lijekovima. Nosni polipi su male izrasline na sluznici nosa. Omlyclo pomaže u smanjivanju veličine polipa i ublažava simptome, uključujući začepljenje nosa, gubitak osjeta mirisa, sluz u stražnjem dijelu grla i curenje nosa.

Omlyclo djeluje tako što blokira tvar imunoglobulin E (IgE), koja se stvara u Vašem organizmu. IgE pridonosi jednoj vrsti upale koja igra ključnu ulogu u pojavi alergijske astme i kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima.

2. Što morate znati prije nego primijenite Omlyclo

Ne smijete primijeniti Omlyclo

- ako ste alergični na omalizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični na bilo koji sastojak lijeka Omlyclo, obavijestite svog liječnika jer u tom slučaju ne smijete primjenjivati Omlyclo.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Omlyclo:

- ako imate probleme s bubrezima ili jetrom.
- ako imate poremećaj u kojem Vaš vlastiti imunološki sustav napada dijelove Vašeg tijela (autoimuna bolest).
- ako putujete u područje gdje su parazitske infekcije česte - Omlyclo može oslabiti Vašu otpornost prema takvim infekcijama.
- ako ste prethodno imali tešku alergijsku reakciju (anafilaksiju), primjerice zbog lijeka, uboda insekta ili hrane.

Omlyclo ne liječi simptome akutne astme, poput iznenadnog napadaja astme. Stoga se Omlyclo ne smije primjenjivati za liječenje takvih simptoma.

Omlyclo nije namijenjen za sprječavanje ili liječenje drugih alergijskih stanja, poput iznenadnih alergijskih reakcija, sindroma hiperimunoglobulinemije E (nasljedni imunološki poremećaj), aspergiloze (gljivična bolest pluća), alergije na hranu, alergijskog kožnog osipa ili peludne hunjavice jer Omlyclo nije bio ispitivan u ovim uvjetima.

Pripazite na znakove alergijskih reakcija i drugih ozbiljnih nuspojava

Omlyclo bi mogao uzrokovati ozbiljne nuspojave. Morate paziti na znakove tih stanja dok uzimate Omlyclo. Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove koji ukazuju na tešku alergijsku reakciju ili druge ozbiljne nuspojave. Takvi su znakovi navedeni pod „Ozbiljne nuspojave” u dijelu 4.

Važno je da vas Vaš liječnik nauči kako prepoznati rane simptome teških alergijskih reakcija te kako ih zbrinuti ako se pojave, prije nego što sami ubrizgate Omlyclo ili prije nego što Vam netko tko nije zdravstveni radnik da injekciju lijeka Omlyclo (pogledajte dio 3., „Kako primjenjivati Omlyclo”). Većina teških alergijskih reakcija javlja se uz prve 3 doze lijeka Omlyclo.

Djeca i adolescenti

Alergijska astma

Omlyclo se ne preporučuje za djecu mlađu od 6 godina. Njegova primjena u djece mlađe od 6 godina nije bila ispitivana.

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima

Omlyclo se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina. Njegova primjena u bolesnika mlađih od 18 godina nije bila ispitivana.

Drugi lijekovi i Omlyclo

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ovo je posebno važno ako uzimate:

- lijekove za liječenje infekcije uzrokovane parazitima, budući da Omlyclo može smanjiti učinak tih lijekova,
- inhalacijske kortikosteroide i druge lijekove za alergijsku astmu.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će Vam objasniti prednosti i moguće rizike primjene ovog lijeka tijekom trudnoće.

Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Omlyclo, o tome odmah obavijestite svog liječnika.

Omlyclo može prijeći u majčino mlijeko. Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Mala je vjerojatnost da će Omlyclo utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako primjenjivati Omlyclo

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kako se primjenjuje Omlyclo

Omlyclo se primjenjuje kao injekcija pod kožu (to se naziva supkutanom injekcijom).

Ubrizgavanje lijeka Omlyclo

- Vi i Vaš liječnik odlučit ćete trebete li sami ubrizgavati Omlyclo. Prve 3 doze uvijek daje zdravstveni radnik ili se daju pod njegovim nadzorom (pogledajte dio 2).
- Važno je da budete odgovarajuće podučeni u ubrizgavanju lijeka prije nego što si ga sami ubrizgate.
- Njegovatelj (primjerice roditelj) također Vam može dati Vašu injekciju lijeka Omlyclo nakon što je primio/la odgovarajuću poduku.

Za detaljne upute za ubrizgavanje lijeka Omlyclo, pogledajte „Upute za uporabu Omlyclo napunjene štrcaljke” na kraju ove upute.

Poduka za prepoznavanje ozbiljnih alergijskih reakcija

Isto tako je važno da si ne ubrizgavate Omlyclo sami dok Vas liječnik ili medicinska sestra nisu podučili:

- kako prepoznati rane znakove i simptome ozbiljnih alergijskih reakcija.
- što učiniti ako se pojave simptomi.

Za više informacija o ranim znakovima i simptomima ozbiljnih alergijskih reakcija, pogledajte dio 4.

Koliko lijeka Omlyclo ćete primjenjivati

Vaš liječnik će odlučiti koliko lijeka Omlyclo trebete primiti i koliko često će Vam biti potreban. To će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini i o rezultatima krvne pretrage kojom se mjeri količina IgE-a u Vašoj krvi, a koja se provodi prije početka liječenja.

Bit će Vam potrebna jedna do četiri injekcije. Injekcije će Vam biti potrebne svaka dva ili svaka četiri tjedna.

Tijekom liječenja lijekom Omlyclo morate nastaviti s primjenom lijekova za astmu i/ili nosne polipe koje ste i dotada koristili. Nemojte prestati koristiti niti jedan lijek za astmu i/ili nosne polipe bez dogovora sa svojim liječnikom.

Ublažavanje simptoma ne mora nastupiti odmah nakon početka liječenja lijekom Omlyclo. U bolesnika s nosnim polipima, učinci su opaženi 4 tjedna nakon početka liječenja. U bolesnika s astmom, za puni učinak obično treba između 12 i 16 tjedana.

Primjena u djece i adolescenata

Alergijska astma

Omlyclo se može primjenjivati u djece i adolescenata u dobi od 6 i više godina, koji već uzimaju lijekove za astmu, ali čiji se simptomi astme ne mogu dobro kontrolirati lijekovima poput inhalacijskih kortikosteroida u visokim dozama i inhalacijskih beta-agonista. Liječnik će izračunati koliko lijeka Omlyclo Vaše djeteta treba primiti i koliko često. To će ovisiti o tjelesnoj težini djeteta te o rezultatima krvne pretrage kojom se mjeri količina IgE u njegovoj/njezinoj krvi a koja se izvodi prije početka liječenja.

Od djece (u dobi od 6 do 11 godina) se ne očekuje da sami primjenjuju Omlyclo. Međutim, ako to liječnik smatra primjerenim, njegovatelj im može dati injekciju lijeka Omlyclo nakon odgovarajuće poduke.

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima

Omlyclo se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Ako ste zaboravili primijeniti Omlyclo

Ako ste propustili planirani termin, čim prije obavijestite svog liječnika ili bolnicu kako biste dogovorili novi termin.

Ako ste zaboravili sami si dati dozu lijeka Omlyclo, ubrizgajte dozu čim se sjetite. Zatim razgovarajte sa svojim liječnikom o tome kada trebate ubrizgati sljedeću dozu.

Ako prestanete primjenjivati Omlyclo

Nemojte prestati liječenje lijekom Omlyclo osim ako Vas tako nije uputio Vaš liječnik. Privremeni ili trajni prekid liječenja lijekom Omlyclo može izazvati povratak simptoma.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave koje uzrokuje Omlyclo obično su blage do umjereno jake, ali ponekad mogu biti ozbiljne.

Ozbiljne nuspojave:

Odmah zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koje znakove sljedećih nuspojava:

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi)

- Teške alergijske reakcije (uključujući anafilaksiju). Simptomi mogu uključivati osip, svrbež kože ili koprivnjaču, oticanje lica, usana, jezika, grkljana (glasnica), dušnika ili drugih dijelova tijela, ubrzane otkucaje srca, omaglicu i ošamućenost, smetenost, nedostatak zraka, piskanje u prsima ili smetnje disanja, plavilo kože ili usana, kolaps i gubitak svijesti. Ako ste ranije imali tešku alergijsku reakciju (anafilaksija) koja nije bila povezana s lijekom Omlyclo, u Vas može postojati veći rizik od razvoja teške alergijske reakcije nakon primjene lijeka Omlyclo.
- Sistemski eritemski lupus (SLE). Simptomi mogu uključivati bol u mišićima, bol i oticanje zglobova, osip, vrućicu, gubitak težine i umor.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Churg-Straussov sindrom ili hipereozinofilni sindrom. Simptomi mogu uključivati jedno ili više od sljedećeg: oticanje, bol ili osip oko krvnih ili limfnih žila, visoka razina određene vrste bijelih krvnih stanica (značajna eozinofilija), pogoršanje problema s disanjem, začepljenje nosa, problemi sa srcem, bol, utrnulost, trnci u rukama i nogama.
- Snižen broj trombocita u krvi sa znakovima poput krvarenja ili lakšeg nastanka modrica nego uobičajeno.
- Serumska bolest. Simptomi mogu uključivati jedno ili više od sljedećeg: bolovi u zglobovima sa ili bez oticanja ili ukočenosti, osip, vrućica, oticanje limfnih čvorova, bolovi u mišićima.

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi)

- vrućicu (u djece)

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 ljudi)

- reakcije na mjestu primjene injekcije, uključujući bol, oticanje, svrbež i crvenilo
- bol u gornjem dijelu trbuha
- glavobolju (vrlo često u djece)
- omaglicu
- bol u zglobovima (artralgija)

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 ljudi) - pospanost ili umor

- žmarce ili utrnulost u rukama ili stopalima
- nesvjesticu, sniženi krvni tlak pri sjedanju ili ustajanju (posturalna hipotenzija), navale crvenila
- grlobolju, kašalj, akutne probleme s disanjem
- mučninu, proljev, probavne smetnje
- svrbež, urtikariju, osip, pojačanu osjetljivost kože na sunce
- povećanje tjelesne težine
- simptome nalik gripi
- oticanje ruku

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi)

- parazitske infekcije

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- bolove u mišićima i oticanje zglobova
- gubitak kose

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Omlyclo

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Kutija koja sadrži napunjenu štrcaljku može se čuvati do 7 dana na sobnoj temperaturi (25°C) prije uporabe.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.
- Nemojte upotrijebiti lijek ako je pakiranje oštećeno ili ako primijetite znakove otvaranja.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Omlyclo sadrži

- Djelatna tvar je omalizumab. Jedna štrcaljka s 0,5 ml otopine sadrži 75 mg omalizumaba.
- Drugi sastojci su L-argininklorid, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, polisorbitat 20 i voda za injekcije.

Kako Omlyclo izgleda i sadržaj pakiranja

Omlyclo otopina za injekciju dolazi kao bistra do zamućena, bezbojna do blijedo smečkastožute boje otopina u napunjenoj štrcaljki.

Omlyclo 75 mg otopina za injekciju dostupna je u pakiranju koje sadrži 1 napunjenu štrcaljku.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Deutschland

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

Eesti

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

España

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

Ελλάδα

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

France

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

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

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

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

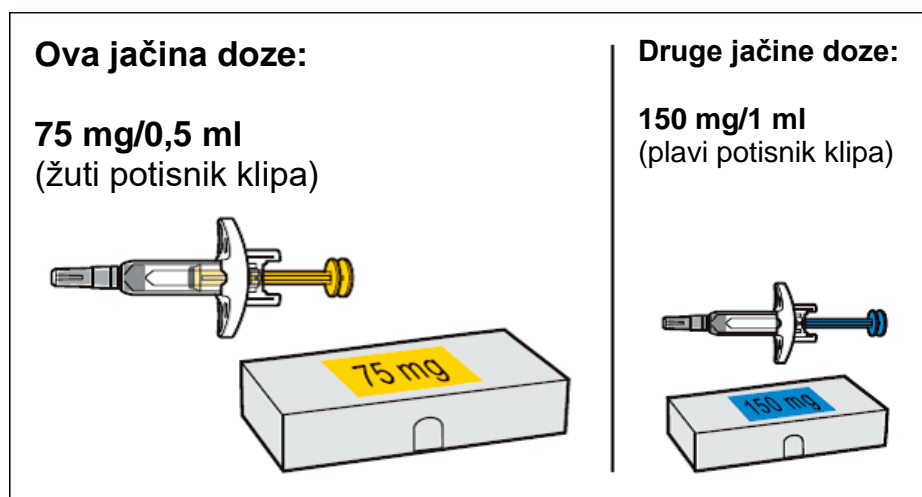
UPUTE ZA UPORABU OMLYCLO NAPUNJENE ŠTRCALJKE

Pročitajte i slijedite Upute za uporabu priložene uz Omlyclo napunjenu štrcaljku prije nego što je počnete upotrebljavati i svaki put kada dobijete novu. Upute tada mogu sadržavati neke nove informacije.

Ove informacije ne zamjenjuju razgovor s liječnikom o Vašem zdravstvenom stanju ili liječenju.

Djeca (u dobi od 6 do manje od 12 godina) ne smiju sami sebi ubrizgavati Omlyclo iz napunjene štrcaljke. Međutim, ako liječnik smatra da je to prikladno, injekciju im može davati njegovatelj nakon odgovarajućeg uvježbavanja.

Omlyclo napunjene štrcaljke dostupne su u **2 jačine doze** (vidjeti *sliku A*). Ove se upute odnose na jačinu doze od 75 mg/0,5 ml. Vrsta napunjene štrcaljke koju ćete primijeniti ovisi o dozi koju Vam je propisao liječnik (pogledajte *sliku C: prikaz doziranja*). Provjerite oznaku na kutiji i boju potisnika klipa kako biste bili sigurni da je jačina doze točna.



Slika A

Važne informacije o sigurnosti

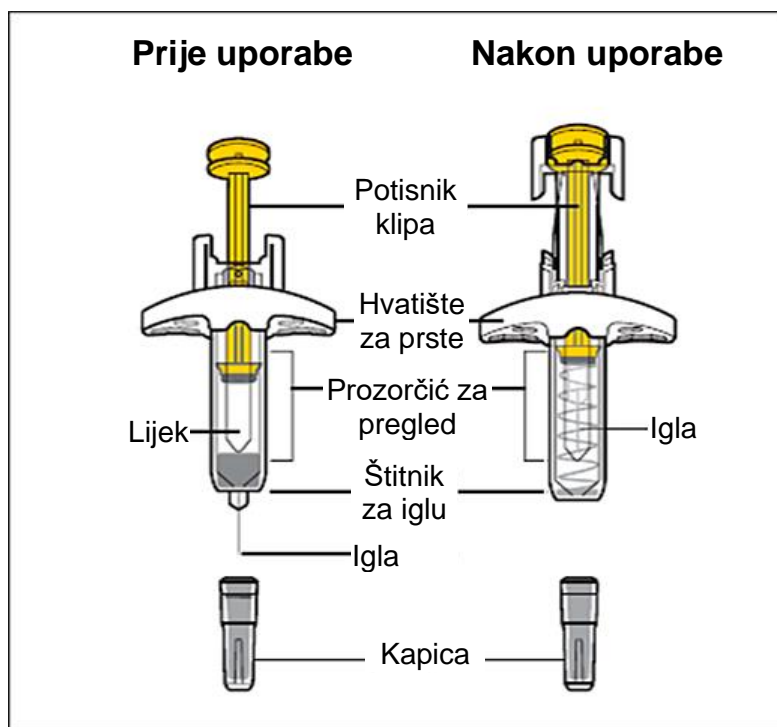
- **Čuvajte napunjenu štrcaljku izvan pogleda i dohvata djece. Napunjena štrcaljka sadrži male dijelove.**
- **Nemojte** otvarati zatvorenu kutiju dok niste spremni upotrijebiti napunjenu štrcaljku.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako kutija nije bila zatvorena ili je spoj plastičnog podloška pokidan, jer štrcaljka možda nije sigurna za upotrebu.
- Nikada ne ostavljajte napunjenu štrcaljku na mjestu na kojemu je dostupna drugima.
- **Nemojte** tresti napunjenu štrcaljku.
- **Nemojte** skidati kapicu do trenutka neposredno prije davanja injekcije.
- Napunjena štrcaljka ne može se ponovno upotrijebiti. Odmah nakon uporabe, upotrijebljenu štrcaljku odložite u spremnik za oštre predmete (pogledajte **13. korak Zbrinjavanje napunjene štrcaljke**).

Čuvanje napunjene štrcaljke

- Napunjenu štrcaljku čuvajte u hladnjaku na temperaturi između 2 °C i 8 °C. Čuvajte ovaj lijek u zatvorenoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.
- **Nemojte** zamrzavati napunjenu štrcaljku.
- Prije nego što napunjenu štrcaljku pripremite za ubrizgavanje, sjetite se izvaditi je iz hladnjaka i pustite je oko 30 minuta da postigne sobnu temperaturu (25 °C). Ostavite napunjenu štrcaljku u kutiji radi zaštite od svjetlosti.
- Prije uporabe napunjena štrcaljka ne smije biti na sobnoj temperaturi (25 °C) dulje od 7 dana.












- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu štrcaljku nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici napunjene štrcaljke. Ako je rok valjanosti istekao, vratite cijelo pakiranje u ljekarnu.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je pala ili je vidljivo oštećena.

Dijelovi napunjene štrcaljke (vidjeti sliku B)



Slika B

Priprema za ubrizgavanje

Doza (mg)	Potrebne napunjene štrcaljke	
	Žuta (75 mg/0,5 ml)	Plava (150 mg/1 ml)
75		
150		
225	 +	
300		
375	 +	
450		
525	 +	
600		

Slika C

1. Prikupite pribor za ubrizgavanje.

- 1.a Pripremite čistu, ravnu površinu, kao što je stol ili radna površina, u dobro osvijetljenom prostoru.
- 1.b Iz hladnjaka izvadite kutiju, jednu ili više, s napunjenom štrcaljkom potrebnom za primjenu doze koja Vam je propisana.

Napomena: Ovisno o dozi koju Vam je liječnik propisao, možda ćete trebati pripremiti jednu ili više napunjenih štrcaljki i ubrizgati sav njihov sadržaj. Sljedeći prikaz pokazuje koliko je injekcija svake jačine doze potrebno za Vašu propisanu dozu (pogledajte *sliku C: prikaz doziranja*).

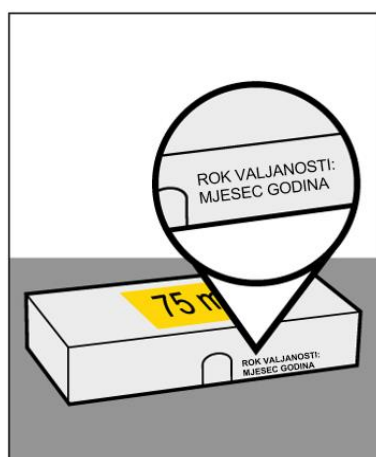
- 1.c Provjerite imate li sljedeći pribor:
 - kutiju koja sadrži napunjenu štrcaljku.

Nije uključeno u kutiju:

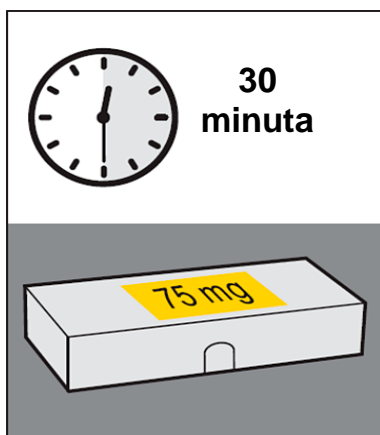
- 1 jastučić natopljen alkoholom
- 1 komadić vate ili gaza
- 1 flaster
- spremnik za oštre predmete.

2. Provjerite rok valjanosti na kutiji (pogledajte *sliku D*).

- **Nemojte** upotrijebiti ako je istekao rok valjanosti. Ako je istekao rok valjanosti, vratite cijelo pakiranje u ljekarnu.



Slika D

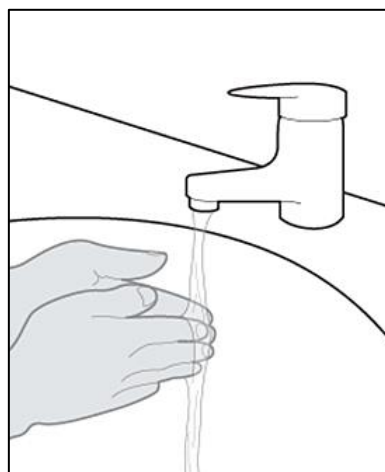


Slika E

3. Pričekajte 30 minuta.

3.a Ostavite **neotvorenu** kutiju koja sadrži napunjenu štrcaljku na sobnoj temperaturi (25 °C) 30 minuta kako bi se ugrijala (pogledajte *sliku E*).

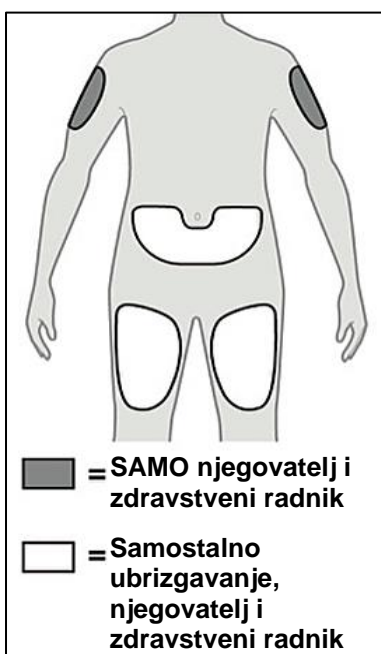
- **Nemojte** grijati napunjenu štrcaljku pomoću izvora topline kao što su vruća voda ili mikrovalna pećnica.
- Ako napunjena štrcaljka ne postigne sobnu temperaturu, ubrizgavanje može biti neugodno i može biti teško gurnuti potisnik klipa.



Slika F

4. Operite ruke.

4.a Operite ruke sapunom i vodom te ih temeljito osušite (pogledajte *sliku F*).



■ = SAMO njegovatelj i zdravstveni radnik

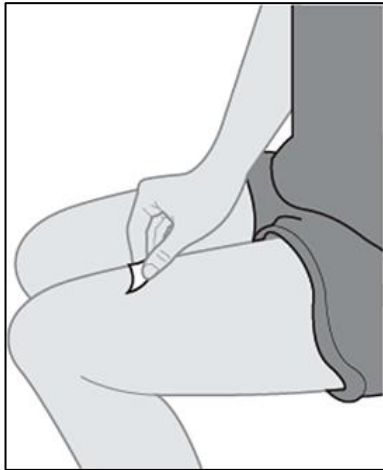
□ = Samostalno ubrizgavanje, njegovatelj i zdravstveni radnik

Slika G

5. Odaberite mjesto ubrizgavanja (pogledajte *sliku G*).

- 5.a Ubrižgavati možete u:
- prednji dio bedara.
 - donji dio trbuha, ali ne u području 5 cm oko pupka
 - vanjski dio nadlaktice ako ste njegovatelj ili zdravstveni radnik.
- **Nemojte** ubrižgavati u madeže, ožiljke, modrice ili područja na kojima je koža osjetljiva, crvena, tvrda ili gdje je koža ispucala.
 - **Nemojte** ubrižgavati kroz odjeću.

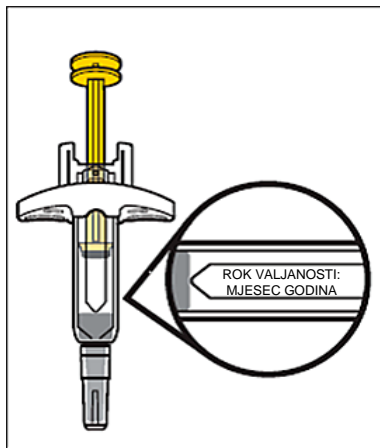
5.b Za svaku novu injekciju odaberite drugo mjesto ubrižgavanja koje je najmanje 2,5 cm udaljeno od mjesta prethodne injekcije.



Slika H

6. Očistite mjesto ubrizgavanja.

- 6.a Kružnim pokretima očistite mjesto ubrizgavanja jastučićem natopljenim alkoholom (pogledajte *sliku H*).
- 6.b Pustite da se koža osuši prije ubrizgavanja.
- **Nemojte** puhati u mjesto ubrizgavanja ili ga ponovno dodirivati prije primjene injekcije.

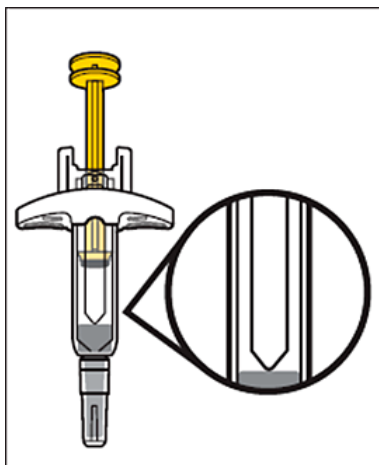


Slika I

7. Pregledajte napunjenu štrcaljku.

- 7.a Otvorite kutiju.
Uхватите tijelo štrcaljke i podignite napunjenu štrcaljku s podloška.
- 7.b Provjerite je li u napunjenoj štrcaljki ispravan lijek (Omlyclo) i točna doza.
- 7.c Pregledajte napunjenu štrcaljku i uvjerite se da nije napukla ili oštećena.
- 7.d Provjerite rok valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke (pogledajte *sliku I*).
- **Nemojte** upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.

Napomena: Ako rok valjanosti nije vidljiv u prozorčiću za pregled, možete okretati unutarnji cilindar napunjene štrcaljke sve dok rok valjanosti ne postane vidljiv.

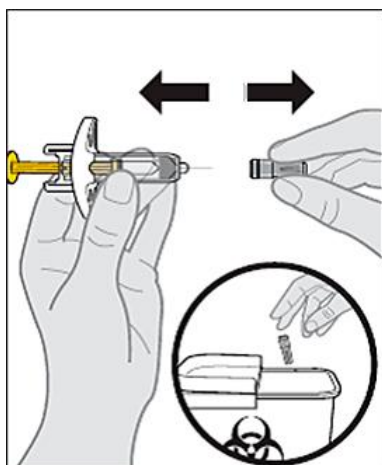


Slika J

8. Pregledajte lijek.

- 8.a Pregledajte lijek i provjerite je li tekućina bistra do zamućena, bezbojna do blago smečkasto-žuta i bez čestica (pogledajte *sliku J*).
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je tekućina promijenila boju, izrazito je zamućena ili sadrži čestice.
 - Možda ćete vidjeti mjehuriće zraka u tekućini. To je normalno.

Primjena injekcije



Slika K

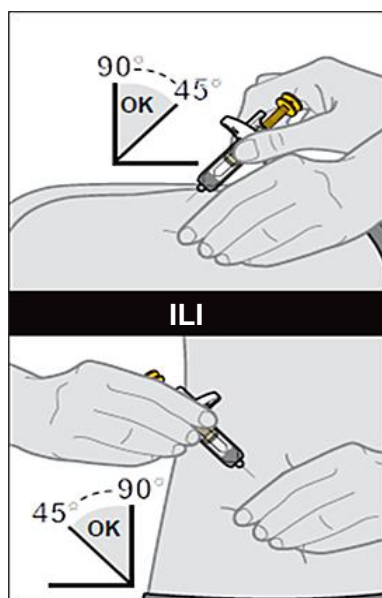
9. Skinite kapicu.

9.a Jednom rukom držite napunjenu štrcaljku za tijelo štrcaljke, a drugom rukom ravnim pokretom pažljivo povucite kapicu s igle.

- **Nemojte** držati potisnik klipa dok skidate kapicu.
- Možda ćete vidjeti kapljicu tekućine na vrhu igle. To je normalno.

9.b Odmah bacite kapicu u spremnik za oštre predmete (pogledajte **13. korak Zbrinite napunjenu štrcaljku i sliku K**).

- **Nemojte** vraćati kapicu na napunjenu štrcaljku.
- **Nemojte** skidati kapicu dok niste spremni za ubrizgavanje.
- **Nemojte** dodirivati iglu. To može dovesti do ubodnih ozljeda.



Slika L

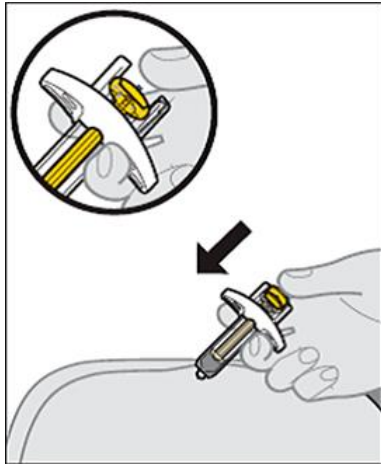
10. Uvedite napunjenu štrcaljku u mjesto ubrizgavanja.

10.a Jednom rukom lagano primite nabor kože na mjestu ubrizgavanja.

Napomena: Važno je da držite kožu kako biste bili sigurni da ste lijek ubrizgali ispod kože (u masno tkivo), ali ne dublje (u mišić).

10.b Brzim pokretom, poput bacanja pikado strelice, uvedite cijelu iglu u nabor kože pod kutom od 45 do 90 stupnjeva (pogledajte *sliku L*).

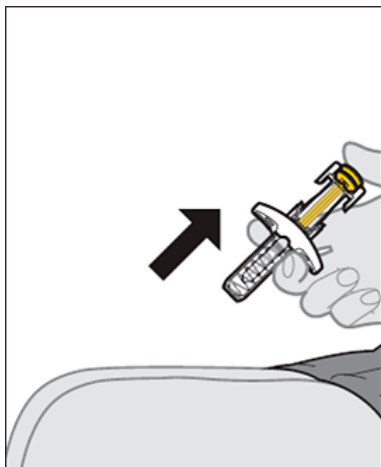
- **Nemojte** dirati potisnik klipa dok uvodite iglu u kožu.



Slika M

11. Ubrizgajte lijek.

- 11.a Kad ste umetnuli iglu, otpustite nabor kože.
- 11.b Polako gurajte potisnik klipa **do kraja prema dolje** dok ne bude ubrizgana cijela doza lijeka, a štrcaljka ostane prazna (pogledajte *sliku M*).
- Nakon što je započelo ubrizgavanje **ne** mijenjajte položaj napunjene štrcaljke.
 - Ako potisnik klipa nije do kraja pritisnut, štitnik igle neće se produljiti kako bi pokrio iglu kada bude izvađena.



Slika N

12. Uklonite napunjenu štrcaljku s mjesta ubrizgavanja.

- 12.a Nakon što se napunjena štrcaljka isprazni, polako podižite palac s potisnika klipa sve dok štitnik igle potpuno ne pokrije iglu (pogledajte *sliku N*).
- Ako igla nije pokrivena, pažljivo nastavite sa zbrinjavanjem štrcaljke (pogledajte **13. korak Zbrinite napunjenu štrcaljku**).
 - Može doći do malo krvarenja (pogledajte **14. korak Njega mjesta ubrizgavanja**).
 - U slučaju da koža dođe u dodir s lijekom, operite vodom područje koje je bilo u dodiru s lijekom.
 - **Nemojte** ponovno upotrijebiti štrcaljku.
 - **Nemojte** trljati mjesto ubrizgavanja.

Nakon ubrizgavanja



Slika O

13. Zbrinite napunjenu štrcaljku.

13.a Odmah nakon uporabe, upotrijebljenu napunjenu štrcaljku stavite u spremnik za zbrinjavanje oštih predmeta (pogledajte *sliku O*).

- **Nemojte** baciti (zbrinuti) upotrijebljenu štrcaljku u kućni otpad. Ako nemate spremnik za zbrinjavanje oštih predmeta, možete upotrijebiti kućni spremnik koji se može zatvoriti i otporan je na probijanje. Za sigurnost i zdravlje Vas i drugih, igle i upotrijebljene štrcaljke nikad se ne smiju ponovno upotrijebiti. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.
- **Nemojte** nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

14. Njega mjesta ubrizgavanja

14.a Ako dođe do krvarenja, lagano pritisnite mjesto ubrizgavanja, bez trljanja, komadićem vate ili gaze i, ako je potrebno, stavite flaster.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Omlyclo 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki omalizumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Omlyclo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primijenite Omlyclo
3. Kako primjenjivati Omlyclo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Omlyclo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Omlyclo i za što se koristi

Omlyclo sadrži djelatnu tvar omalizumab. Omalizumab je sintetska bjelančevina koja je slična prirodnim bjelančevinama koje proizvodi ljudski organizam. Pripada skupini lijekova koji se zovu monoklonska protutijela.

Omlyclo se koristi za liječenje:

- alergijske astme
- kroničnog rinosinuitisa (upale nosa i sinusa) s nosnim polipima
- kronične spontane urtikarije (KSU)

Alergijska astma

Ovaj lijek se koristi za sprječavanje pogoršanja astme tako što kontrolira simptome teške alergijske astme u odraslih osoba, adolescenata i djece (u dobi od 6 i više godina) koji već uzimaju lijekove za astmu, ali čiji se simptomi astme ne mogu dobro kontrolirati lijekovima poput inhalacijskih kortikosteroida u visokim dozama i inhalacijskih beta-agonista.

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima

Ovaj lijek se koristi za liječenje kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima u odraslih osoba (u dobi od 18 i više godina) koji već primaju intranazalne kortikosteroide (kortikosteroide u spreju za nos), ali čiji se simptomi ne mogu dobro kontrolirati ovim lijekovima. Nosni polipi su male izrasline na sluznici nosa. Omlyclo pomaže u smanjivanju veličine polipa i ublažava simptome, uključujući začepljenje nosa, gubitak osjeta mirisa, sluz u stražnjem dijelu grla i curenje nosa.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Ovaj lijek se koristi za liječenje kronične spontane urtikarije u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 i više godina) koji već primaju antihistaminike, ali čiji simptomi kronične spontane urtikarije nisu dobro kontrolirani tim lijekovima.

Omlyclo djeluje tako što blokira tvar imunoglobulin E (IgE), koja se stvara u Vašem organizmu. IgE pridonosi jednoj vrsti upale koja igra ključnu ulogu u pojavi alergijske astme, kroničnog rinosinusitisa s nosnim polipima i kronične spontane urtikarije.

2. Što morate znati prije nego primijenite Omlyclo

Ne primjenjujte Omlyclo

- ako ste alergični na omalizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični na bilo koji sastojak lijeka Omlyclo, obavijestite svog liječnika jer u tom slučaju ne smijete primijeniti Omlyclo.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Omlyclo:

- ako imate probleme s bubrežima ili jetrom.
- ako imate poremećaj u kojem Vaš vlastiti imunološki sustav napada dijelove Vašeg tijela (autoimuna bolest).
- ako putujete u područje gdje su parazitske infekcije česte - Omlyclo može oslabiti Vašu otpornost prema takvim infekcijama.
- ako ste prethodno imali tešku alergijsku reakciju (anafilaksiju), primjerice zbog lijeka, uboda insekta ili hrane.
- ako ste ikad imali alergijsku reakciju na lateks. Zatvarač igle na štrcaljki može sadržavati suhu gumu (lateks).

Omlyclo ne liječi simptome akutne astme, poput iznenadnog napadaja astme. Stoga se Omlyclo ne smije primjenjivati za liječenje takvih simptoma.

Omlyclo nije namijenjen za sprječavanje ili liječenje drugih alergijskih stanja, poput iznenadnih alergijskih reakcija, sindroma hiperimunoglobulinemije E (nasljedni imunološki poremećaj), aspergiloze (gljivična bolest pluća), alergije na hranu, alergijskog kožnog osipa ili peludne hunjavice jer Omlyclo nije bio ispitivan u ovim uvjetima.

Pripazite na znakove alergijskih reakcija i drugih ozbiljnih nuspojava

Omlyclo bi mogao uzrokovati ozbiljne nuspojave. Morate paziti na znakove tih stanja dok uzimate Omlyclo. Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove koji ukazuju na tešku alergijsku reakciju ili druge ozbiljne nuspojave. Takvi su znakovi navedeni pod „Ozbiljne nuspojave” u dijelu 4.

Važno je da vas Vaš liječnik nauči kako prepoznati rane simptome teških alergijskih reakcija te kako ih zbrinuti ako se pojave, prije nego što sami ubrizgate Omlyclo ili prije nego što Vam netko tko nije zdravstveni radnik da injekciju lijeka Omlyclo (pogledajte dio 3., „Kako primjenjivati Omlyclo”). Većina teških alergijskih reakcija javlja se uz prve 3 doze lijeka Omlyclo.

Djeca i adolescenti

Alergijska astma

Omlyclo se ne preporučuje za djecu mlađu od 6 godina. Njegova primjena u djece mlađe od 6 godina nije bila ispitivana.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima

Omlyclo se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina. Njegova primjena u bolesnika mlađih od 18 godina nije bila ispitivana.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Omlyclo se ne preporučuje za djecu mlađu od 12 godina. Njegova primjena u djece mlađe od 12 godina nije bila ispitivana.

Drugi lijekovi i Omlyclo

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ovo je posebno važno ako uzimate:

- lijekove za liječenje infekcije uzrokovane parazitima, budući da Omlyclo može smanjiti učinak tih lijekova,
- inhalacijske kortikosteroide i druge lijekove za alergijsku astmu.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će Vam objasniti prednosti i moguće rizike primjene ovog lijeka tijekom trudnoće.

Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Omlyclo, o tome odmah obavijestite svog liječnika.

Omlyclo može prijeći u majčino mlijeko. Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Mala je vjerojatnost da će Omlyclo utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako primjenjivati Omlyclo

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kako se primjenjuje Omlyclo

Omlyclo se primjenjuje kao injekcija pod kožu (to se naziva supkutanom injekcijom).

Ubrizgavanje lijeka Omlyclo

- Vi i Vaš liječnik odlučit ćete trebati li sami ubrizgavati Omlyclo. Prve 3 doze uvijek daje zdravstveni radnik ili se daju pod njegovim nadzorom (pogledajte dio 2).
- Važno je da budete odgovarajuće podučeni u ubrizgavanju lijeka prije nego što si ga sami ubrizgate.
- Njegovatelj (primjerice roditelj) također Vam može dati Vašu injekciju lijeka Omlyclo nakon što je primio/la odgovarajuću poduku.

Za detaljne upute za ubrizgavanje lijeka Omlyclo, pogledajte „Upute za uporabu Omlyclo napunjene štrcaljke” na kraju ove upute.

Poduka za prepoznavanje ozbiljnih alergijskih reakcija

Isto tako je važno da si ne ubrizgavate Omlyclo sami dok Vas liječnik ili medicinska sestra nisu podučili:

- kako prepoznati rane znakove i simptome ozbiljnih alergijskih reakcija.
- što učiniti ako se pojave simptomi.

Za više informacija o ranim znakovima i simptomima ozbiljnih alergijskih reakcija, pogledajte dio 4.

Koliko lijeka Omlyclo ćete primjenjivati

Alergijska astma i kronični rinosinuzitis s nosnim polipima

Liječnik će odlučiti koliko lijeka Omlyclo trebate primiti i koliko često će Vam biti potreban. To će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini i o rezultatima krvne pretrage kojom se mjeri količina IgE-a u Vašoj krvi, a koja se provodi prije početka liječenja.

Bit će Vam potrebna jedna do četiri injekcije. Injekcije će Vam biti potrebne svaka dva ili svaka četiri tjedna.

Tijekom liječenja lijekom Omlyclo morate nastaviti s primjenom lijekova za astmu i/ili nosne polipe koje ste i dotada koristili. Nemojte prestati koristiti niti jedan lijek za astmu i/ili nosne polipe bez dogovora sa svojim liječnikom.

Ublažavanje simptoma ne mora nastupiti odmah nakon početka liječenja lijekom Omlyclo. U bolesnika s nosnim polipima učinci su opaženi 4 tjedna nakon početka liječenja. U bolesnika s astmom, za puni učinak obično treba između 12 i 16 tjedana.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Bit će Vam potrebne dvije injekcije od 150 mg svaka četiri tjedna.

Tijekom liječenja lijekom Omlyclo nastavite uzimati lijek za kroničnu spontanu urtikariju koji ste i dotada koristili. Nemojte prestati koristiti niti jedan lijek za astmu bez dogovora sa svojim liječnikom.

Primjena u djece i adolescenata

Alergijska astma

Omlyclo se može primjenjivati u djece i adolescenata u dobi od 6 i više godina, koji već uzimaju lijekove za astmu, ali čiji se simptomi astme ne mogu dobro kontrolirati lijekovima poput inhalacijskih kortikosteroida u visokim dozama i inhalacijskih beta-agonista. Liječnik će izračunati koliko lijeka Omlyclo Vaše dijete treba primiti i koliko često. To će ovisiti o tjelesnoj težini djeteta te o rezultatima krvne pretrage kojom se mjeri količina IgE u njegovoj/njezinoj krvi a koja se izvodi prije početka liječenja.

Od djece (u dobi od 6 do 11 godina) se ne očekuje da sami primjenjuju Omlyclo. Međutim, ako to liječnik smatra primjerenim, njegovatelj im može dati injekciju lijeka Omlyclo nakon odgovarajuće poduke.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima

Omlyclo se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Omlyclo se može primjenjivati u adolescenata u dobi od 12 i više godina koji već primaju antihistaminike, ali čiji simptomi kronične spontane urtikarije nisu dobro kontrolirani tim lijekovima. Doza za adolescente u dobi od 12 godina nadalje jednaka je kao i za odrasle.

Ako ste zaboravili primijeniti Omlyclo

Ako ste propustili planirani termin, čim prije obavijestite svog liječnika ili bolnicu kako biste dogovorili novi termin.

Ako ste zaboravili sami si dati dozu lijeka Omlyclo, ubrizgajte dozu čim se sjetite. Zatim razgovarajte sa svojim liječnikom o tome kada trebate ubrizgati sljedeću dozu.

Ako prestanete primjenjivati Omlyclo

Nemojte prestati liječenje lijekom Omlyclo osim ako Vas tako nije uputio Vaš liječnik. Privremeni ili trajni prekid liječenja lijekom Omlyclo može izazvati povratak simptoma.

Međutim, ako se liječite zbog kronične spontane urtikarije, liječnik Vam može povremeno prekinuti liječenje lijekom Omlyclo kako bi se mogli procijeniti Vaši simptomi. Slijedite upute svog liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave koje uzrokuje Omlyclo obično su blage do umjereno jake, ali ponekad mogu biti ozbiljne.

Ozbiljne nuspojave:

Odmah zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koje znakove sljedećih nuspojava:

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi)

- Teške alergijske reakcije (uključujući anafilaksiju). Simptomi mogu uključivati osip, svrbež kože ili koprivnjaču, oticanje lica, usana, jezika, grkljana (glasnica), dušnika ili drugih dijelova tijela, ubrzane otkucaje srca, omaglicu i ošamućenost, smetenost, nedostatak zraka, piskanje u prsima ili smetnje disanja, plavilo kože ili usana, kolaps i gubitak svijesti. Ako ste ranije imali tešku alergijsku reakciju (anafilaksija) koja nije bila povezana s lijekom Omlyclo, u Vas može postojati veći rizik od razvoja teške alergijske reakcije nakon primjene lijeka Omlyclo.
- Sistemski eritemski lupus (SLE). Simptomi mogu uključivati bol u mišićima, bol i oticanje zglobova, osip, vrućicu, gubitak težine i umor.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Churg-Straussov sindrom ili hipereozinofilni sindrom. Simptomi mogu uključivati jedno ili više od sljedećeg: oticanje, bol ili osip oko krvnih ili limfnih žila, visoka razina određene vrste bijelih krvnih stanica (značajna eozinofilija), pogoršanje problema s disanjem, začepljenje nosa, problemi sa srcem, bol, utrnulost, trnci u rukama i nogama.
- Snižen broj trombocita u krvi sa znakovima poput krvarenja ili lakšeg nastanka modrica nego uobičajeno.
- Serumska bolest. Simptomi mogu uključivati jedno ili više od sljedećeg: bolovi u zglobovima sa ili bez oticanja ili ukočenosti, osip, vrućica, oticanje limfnih čvorova, bolovi u mišićima.

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi)

- vrućicu (u djece)

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 ljudi)

- reakcije na mjestu primjene injekcije, uključujući bol, oticanje, svrbež i crvenilo
- bol u gornjem dijelu trbuha
- glavobolju (vrlo često u djece)
- infekciju gornjeg dijela dišnog sustava, kao što je upala ždrijela i obična prehlada
- osjećaj pritiska ili boli u obrazima i čelu (sinusitis, sinusna glavobolja)
- bol u zglobovima (artralgija)
- omaglicu

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 ljudi)

- pospanost ili umor
- žmarce ili utrnulost u rukama ili stopalima
- nesvjesticu, sniženi krvni tlak pri sjedanju ili ustajanju (posturalna hipotenzija), navale crvenila
- grlobolju, kašalj, akutne probleme s disanjem
- mučninu, proljev, probavne smetnje
- svrbež, urtikariju, osip, pojačanu osjetljivost kože na sunce
- povećanje tjelesne težine
- simptome nalik gripi
- oticanje ruku

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi)

- parazitske infekcije

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- bolove u mišićima i oticanje zglobova
- gubitak kose

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Omlyclo

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Kutija koja sadrži napunjenu štrcaljku može se čuvati do 7 dana na sobnoj temperaturi (25°C) prije uporabe.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.
- Nemojte upotrijebiti lijek ako je pakiranje oštećeno ili ako primijetite znakove otvaranja.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Omlyclo sadrži

- Djelatna tvar je omalizumab. Jedna štrcaljka s 1 ml otopine sadrži 150 mg omalizumaba.
- Drugi sastojci su L-argininklorid, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, polisorbit 20 i voda za injekcije.

Kako Omlyclo izgleda i sadržaj pakiranja

Omlyclo otopina za injekciju dolazi kao bistra do zamućena, bezbojna do blijedo smečkastožute boje otopina u napunjenoj štrcaljki.

Omlyclo 150 mg otopina za injekciju dostupna je u pakiranju koje sadrži 1 napunjenu štrcaljku i u višestrukim pakiranjima koja sadrže 6 (6 x 1) ili 10 (10 x 1) napunjenih štrcaljki.

U Vašoj zemlji na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: +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

Eesti

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

España

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

Ελλάδα

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

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

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

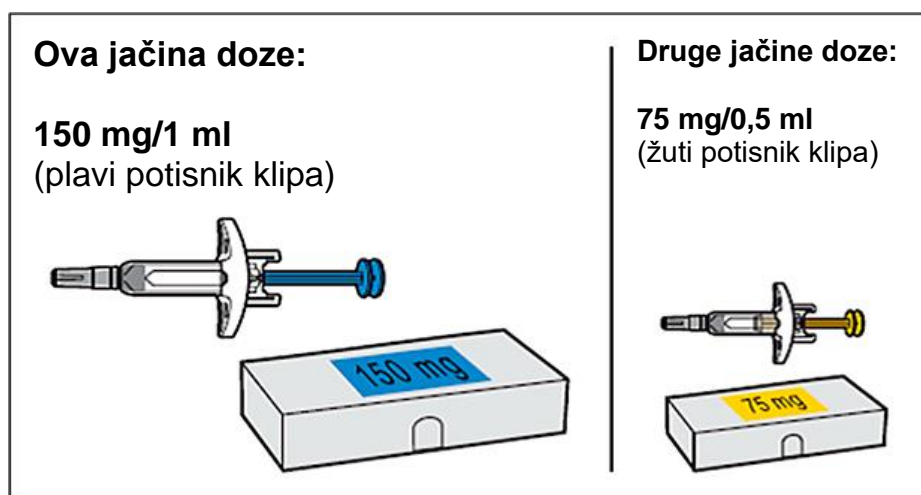
UPUTE ZA UPORABU OMLYCLO NAPUNJENE ŠTRCALJKE

Pročitajte i slijedite Upute za uporabu priložene uz Omlyclo napunjenu štrcaljku prije nego što je počnete upotrebljavati i svaki put kada dobijete novu. Upute tada mogu sadržavati neke nove informacije.

Ove informacije ne zamjenjuju razgovor s liječnikom o Vašem zdravstvenom stanju ili liječenju.

Djeca (u dobi od 6 do manje od 12 godina) ne smiju sami sebi ubrizgavati Omlyclo iz napunjene štrcaljke. Međutim, ako liječnik smatra da je to prikladno, injekciju im može davati njegovatelj nakon odgovarajućeg uvježbavanja.

Omlyclo napunjene štrcaljke dostupne su u **2 jačine doze** (vidjeti *sliku A*). Ove se upute odnose na jačinu doze od 150 mg/1 ml. Vrsta napunjene štrcaljke koju ćete primijeniti ovisi o dozi koju Vam je propisao liječnik (pogledajte *sliku C: prikaz doziranja*). Provjerite oznaku na kutiji i boju potisnika klipa kako biste bili sigurni da je jačina doze točna.



Slika A

Važne informacije o sigurnosti

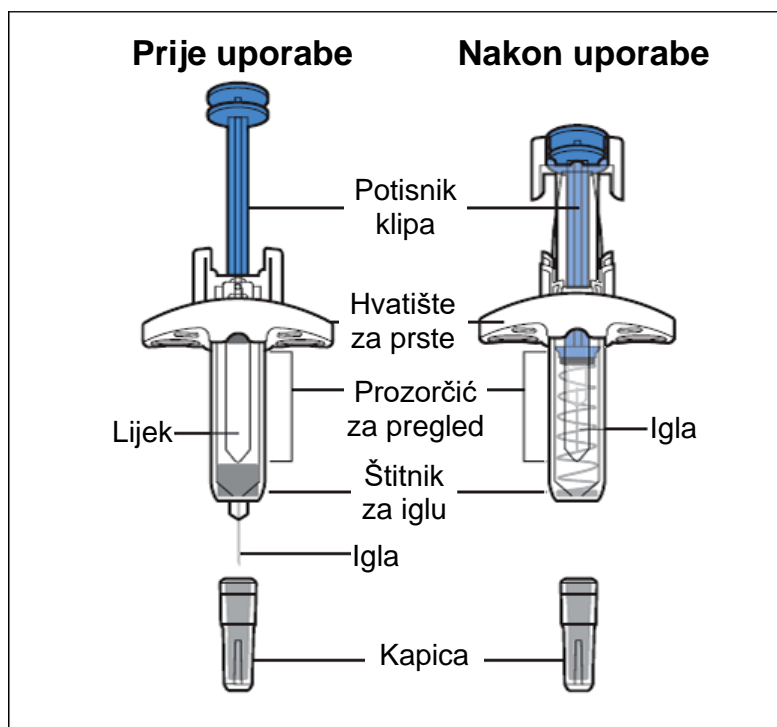
- **Čuvajte napunjenu štrcaljku izvan pogleda i dohvata djece. Napunjena štrcaljka sadrži male dijelove.**
- **Nemojte** otvarati zatvorenu kutiju dok niste spremni upotrijebiti napunjenu štrcaljku.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako kutija nije bila zatvorena ili je spoj plastičnog podloška pokidan, jer štrcaljka možda nije sigurna za upotrebu.
- Nikada ne ostavljajte napunjenu štrcaljku na mjestu na kojemu je dostupna drugima.
- **Nemojte** tresti napunjenu štrcaljku.
- **Nemojte** skidati kapicu do trenutka neposredno prije davanja injekcije.
- Napunjena štrcaljka ne može se ponovno upotrijebiti. Odmah nakon uporabe, upotrijebljenu štrcaljku odložite u spremnik za oštre predmete (pogledajte **13. korak Zbrinjavanje napunjene štrcaljke**).

Čuvanje napunjene štrcaljke

- Napunjenu štrcaljku čuvajte u hladnjaku na temperaturi između 2 °C i 8 °C. Čuvajte ovaj lijek u zatvorenoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.
- **Nemojte zamrzavati** napunjenu štrcaljku.
- Prije nego što napunjenu štrcaljku pripremite za ubrizgavanje, sjetite se izvaditi je iz hladnjaka i pustite je oko 30 minuta da postigne sobnu temperaturu (25 °C). Ostavite napunjenu štrcaljku u kutiji radi zaštite od svjetlosti.
- Prije uporabe napunjena štrcaljka ne smije biti na sobnoj temperaturi (25 °C) dulje od 7 dana.












- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu štrcaljku nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici napunjene štrcaljke. Ako je rok valjanosti istekao, vratite cijelo pakiranje u ljekarnu.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je pala ili je vidljivo oštećena.

Dijelovi napunjene štrcaljke (pogledajte sliku B)



Slika B

Priprema za ubrizgavanje

Doza (mg)	Potrebne napunjene štrcaljke	
	Žuta (75 mg/0,5 ml)	Plava (150 mg/1 ml)
75		
150		
225	 +	
300		
375	 +	
450		
525	 +	
600		

Slika C

1. Prikupite pribor za ubrizgavanje.

- 1.a Pripremite čistu, ravnu površinu, kao što je stol ili radna površina, u dobro osvijetljenom prostoru.
- 1.b Iz hladnjaka izvadite kutiju, jednu ili više, s napunjenom štrcaljkom potrebnom za primjenu doze koja Vam je propisana.

Napomena: Ovisno o dozi koju Vam je liječnik propisao, možda ćete trebati pripremiti jednu ili više napunjenih štrcaljki i ubrizgati sav njihov sadržaj. Sljedeći prikaz pokazuje koliko je injekcija svake jačine doze potrebno za Vašu propisanu dozu (pogledajte *sliku C: prikaz doziranja*).

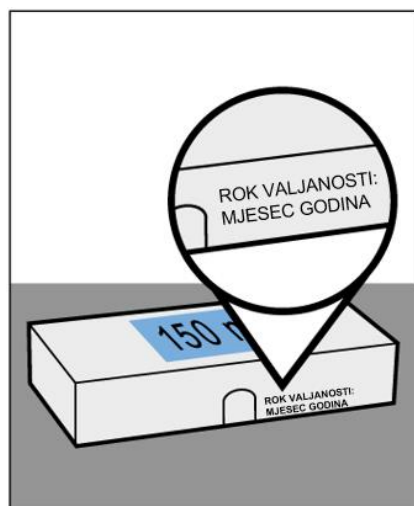
- 1.c Provjerite imate li sljedeći pribor:
 - kutiju koja sadrži napunjenu štrcaljku.

Nije uključeno u kutiju:

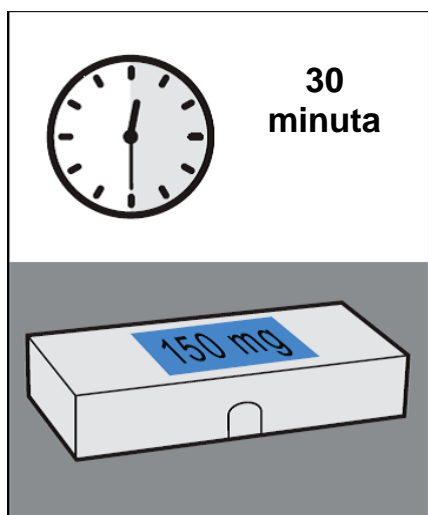
- 1 jastučić natopljen alkoholom
- 1 komadić vate ili gaza
- 1 flaster
- spremnik za oštre predmete.

2. Provjerite rok valjanosti na kutiji (pogledajte *sliku D*).

- **Nemojte** upotrijebiti ako je istekao rok valjanosti. Ako je istekao rok valjanosti, vratite cijelo pakiranje u ljekarnu.



Slika D

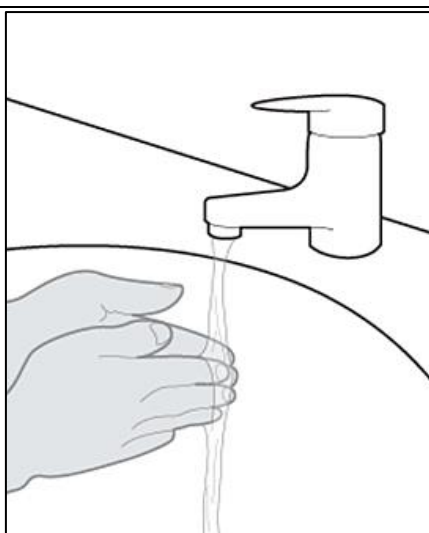


Slika E

3. Pričekajte 30 minuta.

3.a Ostavite **neotvorenu** kutiju koja sadrži napunjenu štrcaljku na sobnoj temperaturi (25 °C) 30 minuta kako bi se ugrijala (pogledajte *sliku E*).

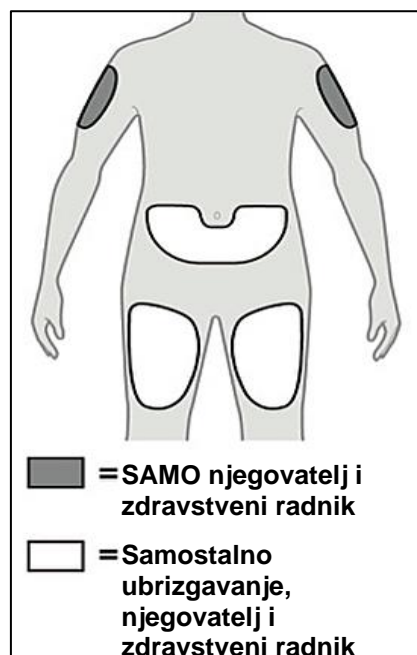
- **Nemojte** grijati napunjenu štrcaljku pomoću izvora topline kao što su vruća voda ili mikrovalna pećnica.
- Ako napunjena štrcaljka ne postigne sobnu temperaturu, ubrizgavanje može biti neugodno i može biti teško gurnuti potisnik klipa.



Slika F

4. Operite ruke.

4.a Operite ruke sapunom i vodom te ih temeljito osušite (pogledajte *sliku F*).



Slika G

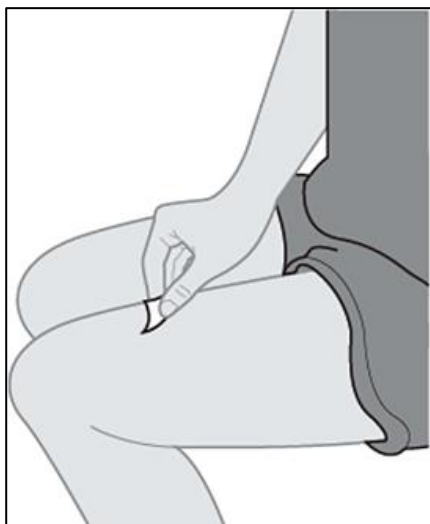
5. Odaberite mjesto ubrizgavanja (pogledajte *sliku G*).

5.a Ubrizgavati možete u:

- prednji dio bedara.
- donji dio trbuha, ali ne u području 5 cm oko pupka.
- vanjski dio nadlaktice ako ste njegovatelj ili zdravstveni radnik.

- **Nemojte** ubrizgavati u madeže, ožiljke, modrice ili područja na kojima je koža osjetljiva, crvena, tvrda ili gdje je koža ispucala.
- **Nemojte** ubrizgavati kroz odjeću.

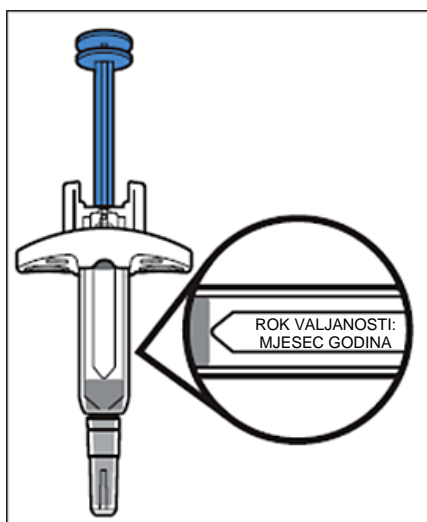
5.b Za svaku novu injekciju odaberite drugo mjesto ubrizgavanja koje je najmanje 2,5 cm udaljeno od mjesta prethodne injekcije.



Slika H

6. Očistite mjesto ubrizgavanja

- 6.a Kružnim pokretima očistite mjesto ubrizgavanja jastučićem natopljenim alkoholom (pogledajte *sliku H*).
- 6.b Pustite da se koža osuši prije ubrizgavanja.
 - **Nemojte** puhati u mjesto ubrizgavanja ili ga ponovno dodirivati prije primjene injekcije.

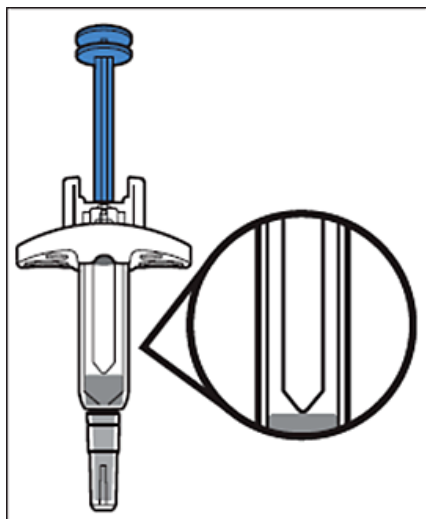


Slika I

7. Pregledajte napunjenu štrcaljku.

- 7.a Otvorite kutiju. Uхватite tijelo štrcaljke i podignite napunjenu štrcaljku s podloška.
- 7.b Provjerite je li u napunjenoj štrcaljki ispravan lijek (Omlyclo) i točna doza.
- 7.c Pregledajte napunjenu štrcaljku i uvjerite se da nije napukla ili oštećena.
- 7.d Provjerite rok valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke (pogledajte *sliku I*).
 - **Nemojte** upotrijebiti ako je rok valjanosti istekao.

Napomena: Ako rok valjanosti nije vidljiv u prozorčiću za pregled, možete okretati unutarnji cilindar napunjene štrcaljke sve dok rok valjanosti ne postane vidljiv.



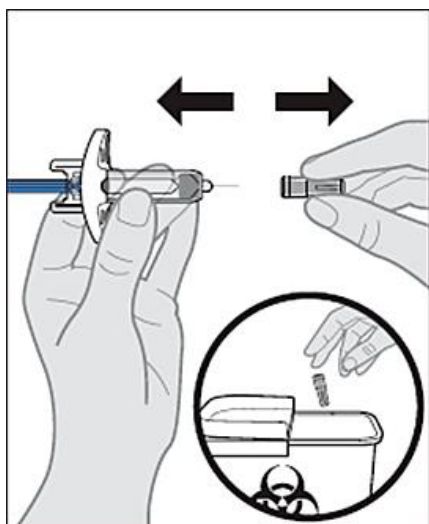
Slika J

8. Pregledajte lijek.

8.a Pregledajte lijek i provjerite je li tekućina bistra do zamućena, bezbojna do blago smečkasto-žuta i bez čestica (pogledajte *sliku J*).

- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je tekućina promijenila boju, izrazito je zamućena ili sadrži čestice.
- Možda ćete vidjeti mjehuriće zraka u tekućini. To je normalno.

Primjena injekcije



Slika K

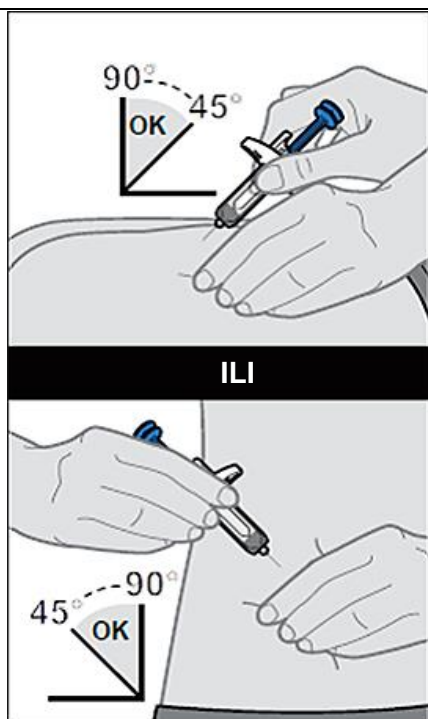
9. Skinite kapiču.

9.a Jednom rukom držite napunjenu štrcaljku za tijelo štrcaljke, a drugom rukom ravnim pokretom pažljivo povucite kapiču s igle.

- **Nemojte** držati potisnik klipa dok skidate kapiču.
- Možda ćete vidjeti kapljicu tekućine na vrhu igle. To je normalno.

9.b Odmah bacite kapiču u spremnik za oštre predmete (pogledajte **13. korak Zbrinite napunjenu štrcaljku i sliku K**).

- **Nemojte** vraćati kapiču na napunjenu štrcaljku.
- **Nemojte** skidati kapiču dok niste spremni za ubrizgavanje.
- **Nemojte** dodirivati iglu. To može dovesti do ubodnih ozljeda.



Slika L

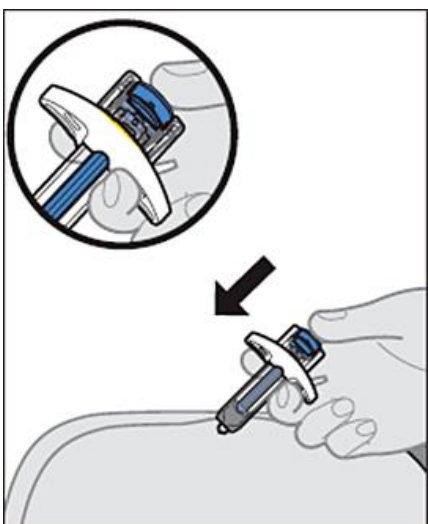
10. Uvedite napunjenu štrcaljku u mjesto ubrizgavanja.

- 10.a Jednom rukom lagano primite nabor kože na mjestu ubrizgavanja.

Napomena: Važno je da držite kožu kako biste bili sigurni da ste lijek ubrizgali ispod kože (u masno tkivo), ali ne dublje (u mišić).

- 10.b Brzim pokretom, poput bacanja pikado strelice, uvedite cijelu iglu u nabor kože pod kutom od 45 do 90 stupnjeva (pogledajte *sliku L*).

- **Nemojte** dirati potisnik klipa dok uvodite iglu u kožu.



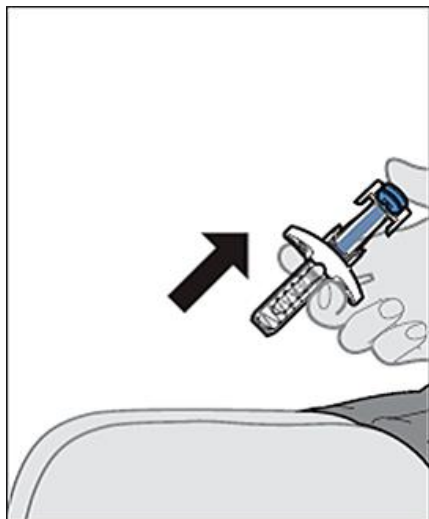
Slika M

11. Ubrizgajte lijek.

- 11.a Kad ste umetnuli iglu, otpustite nabor kože.

- 11.b Polako gurajte potisnik klipa **do kraja prema dolje** dok ne bude ubrizgana cijela doza lijeka, a štrcaljka ostane prazna (pogledajte *sliku M*).

- Nakon što je započelo ubrizgavanje **ne** mijenjajte položaj napunjene štrcaljke.
- Ako potisnik klipa nije do kraja pritisnut, štitnik igle neće se produljiti kako bi pokrio iglu kada bude izvađena.



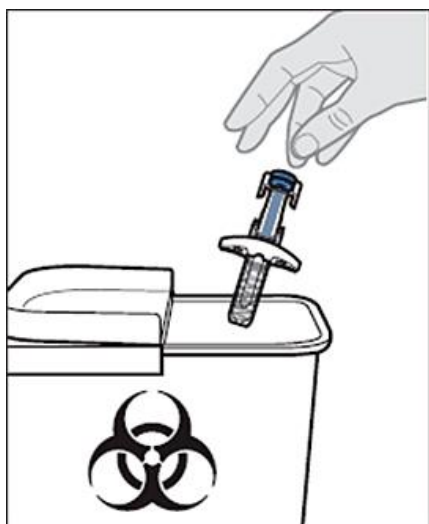
Slika N

12. Uklonite napunjenu štrcaljku s mjesta ubrizgavanja.

12.a Nakon što se napunjena štrcaljka isprazni, polako podižite palac s potisnika klipa sve dok štitnik igle potpuno ne pokrije iglu (pogledajte *sliku N*).

- Ako igla nije pokrivena, pažljivo nastavite sa zbrinjavanjem štrcaljke (pogledajte **13. korak Zbrinite napunjenu štrcaljku**).
- Može doći do malo krvarenja (pogledajte **14. korak Njega mjesta ubrizgavanja**).
- U slučaju da koža dođe u dodir s lijekom, operite vodom područje koje je bilo u dodiru s lijekom.
- **Nemojte** ponovno upotrijebiti štrcaljku.
- **Nemojte** trljati mjesto ubrizgavanja.

Nakon ubrizgavanja



Slika O

13. Zbrinite napunjenu štrcaljku.

13.a Odmah nakon uporabe, upotrijebljenu napunjenu štrcaljku stavite u spremnik za zbrinjavanje oštih predmeta (pogledajte *sliku O*).

- **Nemojte** baciti (zbrinuti) upotrijebljenu štrcaljku u kućni otpad. Ako nemate spremnik za zbrinjavanje oštih predmeta, možete upotrijebiti kućni spremnik koji se može zatvoriti i otporan je na probijanje. Za sigurnost i zdravlje Vas i drugih, igle i upotrijebljene štrcaljke nikad se ne smiju ponovno upotrijebiti. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.
- **Nemojte** nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

14. Njega mjesta ubrizgavanja

14.a Ako dođe do krvarenja, lagano pritisnite mjesto ubrizgavanja, bez trljanja, komadićem vate ili gaze i, ako je potrebno, stavite flaster.