

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xolair 75 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje omalizumabum\* 75 mg.

Po rozpuštění obsahuje jedna injekční lahvička omalizumabum 125 mg/ml (75 mg v 0,6 ml).

\*Omalizumab je humanizovaná monoklonální protilátka vyrobená technologií rekombinantní DNA v linii savčích buněk vaječníků čínských křečků (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: bílý až téměř bílý lyofilizát

Rozpouštědlo: čirý a bezbarvý roztok

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Alergické astma

Xolair je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí (ve věku 6 až <12 let).

Léčbu Xolaiрем je možno použít pouze u pacientů s astmatem vyvolaným prokazatelně IgE (imunoglobulinem E) (viz bod 4.2).

#### Dospělí a dospívající (12 let a starší)

Xolair se doporučuje jako doplňková léčba ke zlepšení kontroly astmatu u pacientů s těžkým perzistujícím alergickým astmatem, kteří mají pozitivní kožní test nebo reaktivitu *in vitro* na celoroční vzdušný alergen a kteří mají sníženou funkci plic ( $FEV_1 < 80\%$ ), stejně jako časté symptomy během dne nebo probouzení v noci, a kteří mají dokumentované těžké exacerbace astmatu navzdory vysokým denním dávkám inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících inhalačních beta2-agonistů.

#### Děti (6 až <12 let)

Xolair se doporučuje jako přídatná léčba ke zlepšení kontroly astmatu u pacientů s těžkým perzistujícím alergickým astmatem, kteří mají pozitivní kožní test nebo reaktivitu *in vitro* na celoroční vzdušný alergen a časté denní nebo noční příznaky buzení a kteří mají prokázané četné vážné exacerbace přesto, že užívají vysoké denní dávky inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících inhalačních beta2-agonistů.

#### Chronická rinosinitida s nosními polypy

Xolair je indikován jako přídatná terapie s intranazálními kortikosteroidy k léčbě dospělých (18 let a více) se závažnou chronickou rinosinuitidou s nosními polypy, u kterých léčba intranazálními kortikosteroidy neposkytuje odpovídající kontrolu onemocnění.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba Xolaiрем by měla být zahájena lékařem zkušeným v diagnostice a léčbě těžkého perzistujícího astmatu nebo chronické rinosinusitidy s nosními polypy.

### Dávkování

Dávkování u alergického astmatu a chronické rinosinusitidy s nosními polypy sleduje stejné principy dávkování. Vhodná dávka a frekvence podávání Xolairu u těchto onemocnění se určí podle výchozích hodnot IgE (IU/ml), které se stanoví před zahájením léčby, a dle tělesné hmotnosti (kg). Aby mohla být stanovena dávka, měla by být před podáním počáteční dávky u pacientů stanovena hladina IgE jakýmkoliv komerčním testem pro stanovení celkového IgE v séru. Na základě výsledků může být potřeba podávat 75 až 600 mg Xolairu v 1 až 4 injekcích na každé podání.

U pacientů s alergickým astmatem s výchozí hodnotou IgE nižší než 76 IU/ml je méně pravděpodobné, že se projeví přínos přípravku (viz bod 5.1). Ošetřující lékař se musí ujistit, že dospělí a dospívající pacienti s IgE nižším než 76 IU/ml a děti (6 až <12 let) s IgE nižším než 200 IU/ml mají před začátkem léčby prokázanou *in vitro* reaktivitu (RAST) na celoroční vzdušný alergen.

Viz Tabulka 1 schéma konverze a Tabulka 2 a 3 schéma stanovení dávky.

Pacientům, jejichž výchozí hodnoty hladin IgE nebo tělesná hmotnost v kilogramech jsou mimo limity dávkovací tabulky, by Xolair neměl být podáván.

Maximální doporučená dávka je 600 mg omalizumabu každé dva týdny.

**Tabulka 1 Konverze dávky na počet injekčních lahviček, počet injekcí a celkový objem injekcí při každé aplikaci**

Dávka (mg)	Počet injekčních lahviček		Počet injekcí	Celkový objem injekcí (ml)
	75 mg <sup>a</sup>	150 mg <sup>b</sup>		
75	1 <sup>c</sup>	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 <sup>c</sup>	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 <sup>c</sup>	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 <sup>c</sup>	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

<sup>a</sup> 0,6 ml = maximální množství obsažené v jedné injekční lahvičce (Xolair 75 mg).

<sup>b</sup> 1,2 ml = maximální množství obsažené v jedné injekční lahvičce (Xolair 150 mg).

<sup>c</sup> nebo užití 0,6 ml z obsahu injekční lahvičky 150 mg.

**Tabulka 2 PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 4 TÝDNY. Dávky Xolairu (dávka v miligramech) podávané subkutánní injekcí každé 4 týdny**

Výchozí hodnota IgE (IU/ml)	Tělesná hmotnost (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										
	PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 2 TÝDNY VIZ TABULKA 3									

\*Tělesné hmotnosti pod 30 kg nebyly v pivotních studiích s chronickou rinosinuitidou s nosními polypy studovány.

**Tabulka 3** PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 2 TÝDNY. Dávky Xolairu (dávka v miligramech) podávané subkutánní injekcí každé 2 týdny

Výchozí hodnota IgE (IU/ml)	Tělesná hmotnost (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 4 TÝDNY VIZ TABULKA 2									
>100-200										
>200-300										
>300-400										
>400-500										
>500-600										
>600-700										
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	Nejsou dostatečná data pro doporučení dávky				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

\*Tělesné hmotnosti pod 30 kg nebyly v pivotních studiích s chronickou rinosinuitidou s nosními polypy studovány.

### Délka léčby, její sledování a úprava dávky

#### *Alergické astma*

Xolair je určen pro dlouhodobou léčbu. Klinické studie prokázaly, že Xolair dosahuje účinnosti po minimálně 12-16 týdnech léčby. Po 16 týdnech od zahájení léčby Xolairem by měl lékař před podáváním dalších injekcí zhodnotit účinnost léčby. Rozhodnutí o pokračování léčby Xolairem následně po 16týdenním intervalu, nebo příležitostně později, by mělo být založeno na tom, zdali je patrné výrazné zlepšení z hlediska celkové kontroly astmatu (viz bod 5.1, Celkové hodnocení účinnosti léčby lékařem).

#### *Chronická rinosinusitida s nosními polypy*

V klinických studiích s chronickou rinosinusitidou s nosními polypy byly změny skóre nosních polypů (NPS) a skóre nosní kongesce (NCS) pozorovány za 4 týdny. Potřeba pokračující léčby se má pravidelně přehodnocovat na základě závažnosti onemocnění pacienta a úrovně kontroly příznaků.

#### *Alergické astma a chronická rinosinusitida s nosními polypy*

Ukončení léčby Xolairem má obecně za následek návrat ke zvýšeným hladinám volného IgE a s tím spojeným symptomům. Celkové hladiny IgE jsou zvýšené během léčby a zůstávají zvýšené až po dobu jednoho roku po skončení léčby. Proto opětovné stanovení hladin IgE během léčby Xolairem nemůže být použito jako vodítko pro stanovení dávky. Stanovení dávky po přerušení léčby trvající méně než jeden rok by mělo být založeno na výchozích hodnotách hladin sérového IgE získaných při stanovení zahajovací dávky. Pro stanovení dávky mohou být celkové hladiny IgE v séru znovu stanoveny, jestliže léčba Xolairem byla přerušena jeden rok nebo déle.

Dávky by měly být přizpůsobeny významným změnám tělesné hmotnosti (viz Tabulka 2 a 3).

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Starší pacienti (65 let a starší)*

Pro užití Xolairu u pacientů starších více než 65 let jsou dostupné omezené údaje, ale nebylo zjištěno, že by u starších pacientů bylo nutné podávání jiné dávky než u mladších dospělých pacientů.

#### *Pacienti s poškozením ledvin nebo jater*

Nejsou k dispozici žádné studie hodnotící vliv zhoršené funkce ledvin nebo jater na farmakokinetiku Xolairu. Protože clearance omalizumabu je při klinických dávkách ovlivněna hlavně retikuloendotelovým systémem (RES), je nepravděpodobné, že by byla ovlivněna poškozením ledvin nebo jater. Protože není doporučena žádná zvláštní úprava dávkování pro tyto pacienty, Xolair by měl být podáván s opatrností (viz bod 4.4).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost Xolairu u alergického astmatu u pacientů mladších 6 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Bezpečnost a účinnost Xolairu u chronické rinosinusitidy s nosními polypy u pacientů mladších 18 let nebyla dosud stanovena.

### Způsob podání

Pouze pro subkutánní podání. Xolair nesmí být podán intravenózně nebo intramuskulárně.

Dávky větší než 150 mg (Tabulka 1) je třeba rozdělit na dvě nebo více injekčních míst.

Zkušenosti s aplikací injekce přípravku Xolair prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok samotným pacientem jsou omezené. Z toho důvodu má léčbu touto formou přípravku podávat pouze zdravotnický personál.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6 a také v bodě Informace pro zdravotnické pracovníky v příbalové informaci.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Obecné

Xolair není určen k léčbě exacerbací akutního astmatu, akutního bronchospasmu nebo status asthmaticus.

Xolair nebyl zkoumán u pacientů se syndromem hyperimmunoglobulinemie E nebo alergickou bronchopulmonální aspergilózou nebo pro prevenci anafylaktických reakcí včetně takových, které jsou vyvolané alergií na potraviny, atopickou dermatitidou nebo alergickou rinitidou. Xolair není indikován pro léčbu těchto stavů.

Léčba Xolaiрем nebyla zkoumána u pacientů s autoimunitním onemocněním, s onemocněním zprostředkovaným imunokomplexy, nebo s preexistující zhoršenou funkcí ledvin nebo jater (viz bod 4.2). Pokud je Xolair podáván těmto skupinám pacientů, měla by být zachována opatrnost.

Náhlé vysazení systémových nebo inhalačních kortikosteroidů po zahájení léčby Xolaiрем u alergického astmatu nebo u chronické rinosinuitidy s nosními polypy se nedoporučuje. Snižování dávek kortikosteroidů je nutno provádět pod přímým dohledem lékaře a je vhodné je provádět postupně.

#### Poruchy imunitního systému

##### *Alergické reakce typu I*

Lokální nebo systémové alergické reakce typu I včetně anafylaxe a anafylaktického šoku se mohou objevit po podání omalizumabu, dokonce i po dlouhotrvající léčbě. Avšak většina těchto reakcí se objevila během 2 hodin po první a následné injekci Xolairu, ale některé se objevily až po 2 hodinách a dokonce i po více než 24 hodinách po injekci. Většina anafylaktických reakcí se objevila během prvních 3 dávek Xolairu. Výskyt anafylaxe nesouvisející s omalizumabem v anamnéze může být rizikový faktor pro anafylaxi následující po podání Xolairu. Proto by následně po podání Xolairu měly být vždy dostupné k okamžitému užití léčivé přípravky na léčbu anafylaktických reakcí. Pokud se objeví anafylaktická nebo jiná závažná alergická reakce, podávání Xolairu musí být okamžitě ukončeno a musí být zahájena příslušná léčebná opatření. Pacienti by měli být informováni o možnosti takových reakcí, a pokud se objeví alergická reakce, měli by vyhledat okamžitě lékařskou pomoc.

U malého počtu pacientů v klinických studiích byly detekovány protilátky proti omalizumabu (viz bod 4.8). Klinický význam protilátek proti Xolairu není dobře prostudován.

### Sérová nemoc

Sérová nemoc a reakce podobné sérové nemoci, které jsou opožděnými alergickými reakcemi typu III, byly pozorovány u pacientů léčených humanizovanými monoklonálními protilátkami včetně omalizumabu. Předpokládaný patofyziologický mechanismus zahrnuje tvorbu a ukládání imunokomplexů v důsledku vzniku protilátek proti omalizumabu. Reakce se obvykle objevila 1-5 dní po podání prvních nebo následujících injekcí, i po dlouhodobé léčbě. Příznaky poukazující na sérovou nemoc zahrnují artritidu/artralgie, vyrážku (kopřivku nebo jiné formy), horečku a lymfadenopatii. K léčbě nebo prevenci této nemoci mohou být vhodná antihistaminika a kortikosteroidy. Pacienti by měli být poučeni, aby hlásili jakékoli podezřelé příznaky.

### Syndrom Churga-Straussově a hypereozinofilní syndrom

U pacientů s těžkým astmatem se může zřídka vyskytnout systémový hypereozinofilní syndrom nebo alergická eozinofilní granulomatózní vaskulitida (syndrom Churga-Straussově), které se obvykle léčí systémovými kortikoidy.

Ve vzácných případech se mohou u pacientů léčených antiastmatickými léčivými přípravky, včetně omalizumabu, projevit systémová eozinofilie a vaskulitida. Tyto případy jsou často spojeny se snižováním léčby perorálními kortikoidy.

U těchto pacientů by lékaři měli věnovat zvýšenou pozornost možnému rozvoji eozinofilie, vaskulitické vyrážky, zhoršení plicních symptomů, abnormalit paranazálních dutin, srdečních komplikací a/nebo neuropatie.

Ve všech závažných případech výše uvedených poruch imunitního systému by mělo být zváženo vysazení omalizumabu.

### Parazitární infekce (helmintóza)

IgE může být spojený s imunologickou odpovědí na některé parazitární infekce. V placebem kontrolované studii u pacientů s chronicky vysokým rizikem helmintóz bylo prokázáno mírné zvýšení podílu infekcí ve skupině s omalizumabem, ačkoliv průběh, závažnost a odpověď na léčbu infekce se nezměnily. Četnost výskytu infekce cizopasnými červy v celkovém klinickém programu, který nebyl navržen tak, aby takové infekce prokázal, byla méně než 1 z 1 000 pacientů. Nicméně měla by být zaručena opatrnost u pacientů s vysokým rizikem infekce cizopasnými červy, zejména pokud cestují do oblastí, kde se infekce cizopasnými červy vyskytují endemicky. Pokud pacienti neodpovídají na doporučenou antiparazitární léčbu, mělo by být zváženo přerušení léčby Xolaiрем.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Xolair může nepřímo snížit účinnost léčivých přípravků používaných k léčbě helmintóz nebo jiných parazitárních infekcí, protože v imunologické odpovědi na některé helmintózy může být zapojen IgE. (viz bod 4.4).

Enzymy cytochromu P450, pumpy zajišťující efflux a mechanismy vazby na proteiny se nepodílejí na clearance omalizumabu; takže je zde malá možnost lékových interakcí. Nebyly provedeny žádné studie interakce Xolairu s léčivými přípravky ani vakcínami. Není žádný farmakologický důvod očekávat, že by se běžně předepisované léčivé přípravky užívané v léčbě astmatu nebo chronické rinosinusitidy s nosními polypy vzájemně ovlivňovaly s omalizumabem.



## Alergické astma

V klinických studiích byl Xolair běžně užíván v kombinaci s inhalačními a perorálními kortikosteroidy, inhalačními krátkodobě a dlouhodobě působícími beta agonisty, modifikátory leukotrienů, theofyliny a perorálními antihistaminiky. Nevyskytly se žádné údaje, že bezpečnost Xolairu byla změněna těmito dalšími běžně užívanými antiastmatickými léčivými přípravky. Jsou dostupné omezené údaje o užívání Xolairu v kombinaci se specifickou imunoterapií (hyposenzitizační terapie). V klinické studii, kde byl Xolair podáván společně s imunoterapií, nebyl zjištěn žádný rozdíl v bezpečnosti a účinnosti Xolairu v kombinaci se specifickou imunoterapií v porovnání s podáváním samotného Xolairu.

## Chronická rinosinusitida s nosními polypy

Xolair byl v klinických studiích používán v kombinaci s intranazálním sprejem mometasonu podle protokolu. Ostatní běžně užívané souběžné léčivé přípravky zahrnovaly jiné intranazální kortikosteroidy, bronchodilatancia, antihistaminika, antagonisty leukotrienových receptorů, adrenergika/sympatomimetika a lokální nosní anestetika. Neobjevil se žádný náznak, který by ukazoval, že bezpečnost Xolairu je při současném používání těchto ostatních běžně užívaných léčivých přípravků změněna.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Středně velké množství dat o těhotných ženách (mezi 300 – 1000 ukončených těhotenství) založené na těhotenském registru a postmarketingových spontánních hlášeních neprokazuje žádnou malformační nebo fetoneonatalní toxicitu. Prospektivně zaměřený těhotenský registr (studie EXPECT) u 250 těhotných žen s astmatem vystavených účinkům přípravku Xolair ukázal, že prevalence větších kongenitálních anomálií byla podobná (8,1 % vs. 8,9 %) mezi registrem EXPECT a pacienty s odpovídajícím onemocněním (středně těžké a těžké astma). Interpretace dat může být ovlivněna metodologickými omezeními registru, včetně malé velikosti vzorku a designu bez randomizace.

Omalizumab přestupuje přes placentu, studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují buď přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

U primátů byl omalizumab spojován se snížením na věku závislém počtu krevních destiček, s relativně větší citlivostí u nedospělých zvířat (viz bod 5.3).

Pokud je z klinického hlediska potřeba, použití přípravku Xolair může být zváženo během těhotenství.

### Kojení

Imunoglobuliny G (IgG) jsou přítomné v lidském mléku, a proto se očekává, že omalizumab bude přítomný v lidském mléku. Dostupné údaje u samic ostatních primátů prokázaly vylučování omalizumabu do mléka (viz bod 5.3).

Registr EXPECT se 154 dětmi, které byly vystaveny účinkům přípravku Xolair během těhotenství a kojení, neprokázal nežádoucí účinky u kojených dětí. Interpretace dat může být ovlivněna metodologickými omezeními registru, včetně malé velikosti vzorku a designu bez randomizace.

Při perorálním podání procházejí proteiny imunoglobulinu G střevní proteolýzou a mají špatnou biologickou dostupnost. U kojených novorozenců/dětí se neočekávají žádné účinky. Proto, pokud je z klinického hlediska potřeba, použití přípravku Xolair může být zváženo během kojení.

## Fertilita

Pro omalizumab nejsou k dispozici žádné údaje týkající se lidské fertility. Ve specificky navržených neklinických studiích fertility u primátů (s výjimkou člověka), včetně studií páření, nebylo pozorováno poškození samčí ani samičí fertility následně po opakovaném podávání omalizumabu v dávkách až 75 mg/kg. Dále nebyly pozorovány žádné genotoxické účinky v samostatné neklinické studii genotoxicity.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Xolair nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Alergické astma a chronická rinosinusitida s nosními polypy

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Během klinických studií u dospělých a dospívajících pacientů starších 12 let s alergickým astmatem byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolest hlavy a reakce v místě aplikace injekce, včetně bolestivosti, zduření, zarudnutí a svědění. V klinických studiích u dětí od 6 do <12 let byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolest hlavy, pyrexie a bolest v nadbřišku. Ve většině případů byly reakce mírné nebo středně závažné. V klinických studiích u pacientů ve věku 18 let a starších u chronické rinosinusitidy s nosními polypy byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolest hlavy, závratě, artralgie, bolest v nadbřišku a reakce v místě podání injekce.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 4 zaznamenává nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích celkové bezpečnosti u alergického astmatu a chronické rinosinusitidy s nosními polypy u populace léčené Xolaiрем podle MedDRA orgánové klasifikace a četnosti výskytu. V každé skupině četností jsou nežádoucí reakce seřazeny podle klesající závažnosti. Kategorie četností jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ). Reakce hlášené z postmarketingového sledování jsou uvedeny s frekvencí není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 4** Nežádoucí účinky u alergického astmatu a chronické rinosinuitidy s nosními polypy

<b>Infekce a infestace</b>	
Méně časté	Faryngitida
Vzácné	Parazitární infekce
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Není známo	Idiopatická trombocytopenie, včetně těžkých případů
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Vzácné	Anafylaktická reakce, jiné závažné alergické stavy, vývoj protilátek proti omalizumabu
Není známo	Sérová nemoc, která může zahrnovat horečku a lymfadenopatii
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Bolest hlavy*
Méně časté	Synkopa, parestezie, somnolence, závrat <sup>#</sup>
<b>Cévní poruchy</b>	
Méně časté	Posturální hypotenze, zčervenání
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Méně časté	Alergický bronchospasmus, kašel
Vzácné	Otok laryngu
Není známo	Alergická granulomatózní vaskulitida (tzv. syndrom Churga-Straussové)
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté	Bolest v nadbříšku**.#
Méně časté	Příznaky a projevy dyspepsie, průjem, nauzea
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Méně časté	Citlivost na světlo, kopřivka, vyrážka, svědění
Vzácné	Angioedém
Není známo	Alopecie
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Časté	Artralgie†
Vzácné	Systémový lupus erythematos (SLE)
Není známo	Myalgie, otoky kloubů
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Pyrexie**
Časté	Reakce v místě aplikace jako zduření, zarudnutí, bolest, svědění
Méně časté	Onemocnění podobné chřipce, otoky paží, zvýšení hmotnosti, únava

\*: Velmi časté u dětí od 6 do <12 let

\*\* : U dětí od 6 do <12 let

# : Časté ve studiích s nosními polypy

† : Není známo ve studiích s alergickým astmatem

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Poruchy imunitního systému

Další informace viz bod 4.4.

##### Anafylaxe

Anafylaktické reakce byly v klinických studiích vzácné. Nicméně v datech po uvedení přípravku na trh se následně po kumulativním vyhledávání v bezpečnostní databázi našlo celkem 898 případů anafylaxe. Na základě očekávané expozice 566 923 pacientoroků to mělo za následek míru hlášení přibližně 0,20 %.

### Arteriální tromboembolické příhody (ATE)

V kontrolovaných klinických studiích a během interim analýz observační studie byla pozorována numerická nerovnováha v počtu ATE. Definice složeného endpointu ATE zahrnovala cévní mozkovou příhodu, transitorní ischemickou ataku, infarkt myokardu, nestabilní anginu pectoris a kardiovaskulární úmrtí (včetně úmrtí z neznámé příčiny). V konečné analýze observační studie byl poměr ATE na 1 000 pacientoroků 7,52 (115/15 286 pacientoroků) pro pacienty léčené Xolairem a 5,12 (51/9 963 pacientoroků) pro kontrolní skupinu. V multivariační analýze kontrolující základní dostupné kardiovaskulární rizikové faktory byl poměr rizik 1,32 (95 % interval spolehlivosti 0,91-1,91). V samostatné analýze poolovaných klinických studií, která zahrnovala všechny randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studie trvající 8 nebo více týdnů, byl poměr ATE na 1 000 pacientoroků 2,69 (5/1 856 pacientoroků) pro pacienty léčené Xolairem a 2,38 (4/1 680 pacientoroků) pro pacienty užívající placebo (relativní riziko 1,13, 95 % interval spolehlivosti 0,24-5,71).

### Krevní destičky

V klinických studiích mělo několik pacientů počet krevních destiček pod spodní hranici normálního laboratorního rozmezí. Žádná z těchto změn nebyla spojena s epizodami krvácení nebo se snížením hemoglobinu. U lidí (pacientů nad 6 let) nebylo hlášeno trvalé snížení počtu krevních destiček, které bylo pozorováno u ostatních primátů (viz bod 5.3), přestože z postmarketingového sledování byly ojediněle hlášeny případy idiopatické trombocytopenie, včetně těžkých případů.

### Parazitární infekce

Placebem kontrolovaná studie u pacientů s chronicky vysokým rizikem helmintóz ukázala mírně zvýšenou četnost výskytu infekcí u pacientů užívajících omalizumab ve srovnání s kontrolní skupinou. Toto zvýšení nebylo statisticky signifikantní. Průběh, závažnost a odpověď na léčbu infekcí se nezměnily (viz bod 4.4).

### Systémový lupus erythematoses

U pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem a chronickou spontánní urtikarií (CSU) byly hlášeny případy systémového lupus erythematoses (SLE) z klinických studií a postmarketingových hlášení. Patogeneze SLE není dobře známa.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Maximální tolerovaná dávka Xolairu nebyla stanovena. Pacientům byly podány jednorázové intravenózní dávky až do 4 000 mg, aniž by se prokázala dávkou vymezená toxicita. Nejvyšší úhrnná dávka podaná pacientům byla 44 000 mg po dobu 20 týdnů a tato dávka neměla za následek žádné akutní nežádoucí účinky.

Pokud je podezření z předávkování, pacient by měl být sledován pro výskyt jakýchkoli neobvyklých známek nebo příznaků. Měla by být vyhledána lékařská pomoc a zahájena vhodná opatření.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léciva pro onemocnění spojená s obstrukcí dýchacích cest, jiná systémová léčiva pro onemocnění spojená s obstrukcí dýchacích cest, ATC kód: R03DX05

Omalizumab je z rekombinantní DNA odvozená humanizovaná monoklonální protilátka, která se selektivně váže na lidský imunoglobulin E (IgE). Protilátka je typu IgG1 kappa, která sestává ze skeletu lidské protilátky a z části odvozené z myši monoklonální protilátky, která váže IgE.

#### Mechanismus účinku

Omalizumab se váže na IgE a předchází vazbě IgE k FcεRI (receptorům s vysokou afinitou k IgE) na bazofilech a mastocytech, čímž se redukuje množství volného IgE, který je využitelný ke spuštění alergické kaskády. Léčba Xolaiem u atopických pacientů měla za následek nápadný pokles FcεRI receptorů na bazofilech. Léčba Xolaiem inhibuje zánět zprostředkovaný IgE, což je prokázáno snížením krevních a tkáňových eozinofilů a snížením zánětlivých mediátorů, včetně IL-4, IL-5 a IL-13 pomocí přirozených, adaptivních a neimunních buněk.

#### Farmakodynamické účinky

##### Alergické astma

Uvolnění histaminu *in vitro* z bazofilů izolovaných od jedinců léčených Xolaiem bylo snižené přibližně o 90 % po stimulaci alergenem oproti hodnotám před léčbou.

V klinických studiích u pacientů s alergickým astmatem byly sérové hladiny volného IgE sníženy v závislosti na dávce během 1 hodiny od první dávky a zůstaly snižené mezi dávkami. Po jednom roce od ukončení léčby Xolaiem se hladiny IgE vrátily na úroveň před léčbou, aniž by byl pozorován rebound fenomén v hladinách IgE po vysazení léčivého přípravku.

##### *Chronická rinosinitida s nosními polypy*

V klinických studiích u pacientů s chronickou rinosinitidou s nosními polypy vedla léčba Xolaiem ke snížení volného IgE v séru (přibližně 95 %) a ke zvýšení hladin celkového IgE v séru, v podobném rozsahu, jako bylo pozorováno u pacientů s alergickým astmatem. Hladiny celkového IgE v séru se zvýšily v důsledku formování komplexů omalizumab-IgE, které mají pomalejší rychlost vylučování v porovnání s volným IgE.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Alergické astma

###### *Dospělí a dospívající ≥12 let*

Účinnost a bezpečnost Xolairu byla prokázána ve 28týdenní dvojité zaslepené placebem kontrolované studii (studie 1) zahrnující 419 těžkých alergických astmatiků ve věku 12-79 let, kteří měli sníženou plicní funkci (FEV<sub>1</sub> 40-80 % predikční hodnoty) a nedostatečnou kontrolu astmatických symptomů, přestože dostávali vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících beta2-agonistů. Pacienti přicházející v úvahu prodělali četné exacerbace astmatu vyžadující systémovou léčbu kortikosteroidy nebo byli hospitalizováni nebo navštívili lékařskou pohotovostní službu kvůli těžké exacerbaci astmatu v posledním roce navzdory průběžné léčbě vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působícími beta2-agonisty. Subkutánně podávaný Xolair nebo placebo byly podávány jako doplňková léčba k >1 000 mikrogramům beklometason-dipropionátu (nebo jeho ekvivalentu) plus beta2-agonisty s dlouhodobým účinkem. Perorální kortikosteroid, theofylin a modifikátory leukotrienů byly dovoleny jako udržovací terapie (22 %, 27 %, resp. 35 % pacientů).

Primárním endpointem bylo sledování výskytu exacerbací astmatu vyžadujících léčbu vysokými dávkami systémových kortikosteroidů. Omalizumab redukoval četnost výskytu exacerbací astmatu o 19 % ( $p = 0,153$ ). Další hodnocení, která ukázala statistický význam ( $p < 0,05$ ) ve prospěch Xolairu, zahrnovala snížení závažných exacerbací (kde funkce plic u pacientů byla redukována až pod 60 % nejlepší osobní hodnoty a bylo zapotřebí systémových kortikosteroidů) a neodkladných návštěv lékaře souvisejících s astmatem (zahrnovaly hospitalizaci, pohotovostní lékařskou službu a neplánované návštěvy u lékaře) a zlepšení astmatických symptomů a funkce plic podle celkového zhodnocení účinnosti léčby lékařem, Asthma-related Quality of Life (AQL).

Podle analýzy podskupin klinicky významný prospěch léčby Xolairem měli spíše pacienti s celkovou hladinou IgE  $\geq 76$  IU/ml před léčbou. U těchto pacientů ve studii 1 Xolair redukoval četnost výskytu exacerbací astmatu o 40 % ( $p = 0,002$ ). Kromě toho více pacientů mělo klinicky významnou odpověď v populaci s celkovým IgE  $\geq 76$  IU/ml v programu Xolair při těžkém astmatu. Tabulka 5 zahrnuje výsledky u celkové populace ve studii 1.

**Tabulka 5 Výsledky studie 1**

	Populace studie 1 celkem	
	Xolair N=209	Placebo N=210
<b>Exacerbace astmatu</b>		
Četnost výskytu za 28týdenní období	0,74	0,92
% redukce, p-hodnota pro poměr četnosti	19,4 %, $p = 0,153$	
<b>Exacerbace závažného astmatu</b>		
Četnost výskytu za 28týdenní období	0,24	0,48
% redukce, p-hodnota pro poměr četnosti	50,1 %, $p = 0,002$	
<b>Návštěvy lékaře v naléhavých případech</b>		
Četnost výskytu za 28týdenní období	0,24	0,43
% redukce, p-hodnota pro poměr četnosti	43,9 %, $p = 0,038$	
<b>Celkové zhodnocení lékařem</b>		
% reagujících*	60,5 %	42,8 %
Hodnota p **	<0,001	
<b>AQL zlepšení</b>		
% pacientů se zlepšením $\geq 0,5$	60,8 %	47,8 %
Hodnota p	0,008	

\* nápadné zlepšení nebo kompletní kontrola

\*\* p-hodnota pro celkové zhodnocení

Studie 2 hodnotila účinnost a bezpečnost Xolairu u skupiny 312 osob s těžkým alergickým astmatem, která odpovídala populaci ve studii 1. Léčba Xolairem v této otevřené studii vedla ke snížení četnosti výskytu klinicky významných exacerbací astmatu o 61 % oproti běžné léčbě astmatu podávané samotné.

Čtyři další velké placebem kontrolované podpůrné studie trvající 28 až 52 týdnů na 1 722 dospělých a dospívajících (studie 3, 4, 5, 6) hodnotily účinnost a bezpečnost Xolairu u pacientů s těžkým perzistujícím astmatem. Kontrola astmatu u většiny pacientů byla nedostatečná, ale užívali méně konkomitantní léčby astmatu než pacienti ve studiích 1 a 2. Studie 3-5 použily exacerbace jako primární endpoint, zatímco studie 6 primárně hodnotila snížení množství inhalačních kortikosteroidů.

Ve studiích 3, 4 a 5 se u pacientů léčených Xolaiрем snížila četnost výskytu exacerbací astmatu o 37,5 % ( $p = 0,027$ ), 40,3 % ( $p < 0,001$ ), respektive o 57,6 % ( $p < 0,001$ ) oproti placebu.

Ve studii 6 bylo schopno významně více pacientů s těžkým alergickým astmatem léčených Xolaiрем redukovat svou dávku flutikasonu až na  $\leq 500$  mikrogramů/den bez zhoršení kontroly astmatu (60,3 %) oproti skupině s placebem (45,8 %,  $p < 0,05$ ).

Skóre kvality života bylo měřeno pomocí dotazníku Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire. Ve všech šesti studiích došlo ke statisticky významnému zlepšení skóre kvality života oproti výchozím hodnotám u pacientů užívajících Xolair oproti skupině placebo nebo kontrolní skupině.

Celkové hodnocení účinnosti léčby lékařem:

Celkové zhodnocení lékařem bylo provedeno v pěti z výše uvedených studií jako obsáhlé celkové posouzení kontroly astmatu vykonané ošetřujícím lékařem. Lékař vzal do úvahy PEF (peak expiratory flow = vrcholová výdechová rychlost), denní a noční symptomy, užití záchranné medikace, spirometrii a exacerbace. Ve všech pěti studiích se u významně většího podílu pacientů léčených Xolaiрем vyhodnotilo, že dosáhli buď výrazného zlepšení, nebo kompletní kontroly astmatu oproti skupině pacientů, kteří dostávali placebo.

*Děti 6 až <12 let*

Primární doklad bezpečnosti a účinnosti Xolairu u skupiny pacientů od 6 do <12 let vycházel z randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované, multicentrické studie (studie 7).

Studie 7 byla placebem kontrolovaná studie zahrnující podskupinu ( $N=235$ ) pacientů, u kterých byla určena současná indikace, kteří byli léčeni vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů (ekvivalent  $\geq 500$   $\mu\text{g}/\text{den}$  flutikasonu) a dlouhodobě působícími beta-agonisty.

Klinicky významná exacerbace byla definována jako zhoršení příznaků astmatu dle posouzení zkoušejícího lékaře, vyžadující zdvojnásobení výchozí dávky inhalačních kortikosteroidů po dobu minimálně 3 dnů a/nebo vyžadující záchrannou léčbu systémovými (perorálními nebo intravenózními) kortikosteroidy po dobu minimálně 3 dnů.

Ve specifické podskupině pacientů, kteří užívali vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů, bylo u skupiny pacientů užívajících omalizumab zaznamenáno statisticky signifikantní snížení výskytu exacerbací ve srovnání se skupinou užívající placebo. Ve 24. týdnu představoval rozdíl mezi léčebnými skupinami 34 % (poměr výskytu 0,662,  $p=0,047$ ) relativní snížení u pacientů léčených omalizumabem oproti skupině pacientů léčených placebem. V druhé, dvojitě slepé, 28týdenní léčebné periodě představoval rozdíl mezi léčebnými skupinami 63 % (poměr výskytu 0,37,  $p < 0,001$ ) relativní snížení u pacientů léčených omalizumabem ve srovnání s pacienty léčenými placebem.

Během 52týdenní, dvojitě slepé léčby (zahrnující 24týdenní fázi s fixními dávkami steroidů a 28týdenní fázi s úpravou dávkování steroidů) představoval rozdíl mezi léčebnými skupinami 50 % (poměr výskytu 0,504,  $p < 0,001$ ) relativní snížení počtu exacerbací u pacientů léčených omalizumabem.

Během 52týdenní léčby vykazovala skupina pacientů užívající omalizumab větší pokles použití záchranné medikace beta-agonistů než skupina pacientů užívajících placebo, přestože tento rozdíl mezi léčebnými skupinami nebyl statisticky signifikantní. Z celkového vyhodnocení účinnosti léčby na konci 52týdenní léčby u podskupiny těžkých pacientů užívajících vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících beta-agonistů vyplývá, že poměr pacientů, kteří prokázali „vynikající“ účinnost, byl u skupiny užívající omalizumab vyšší a poměr pacientů s „průměrnou“ nebo „slabou“ účinností byl nižší ve srovnání s pacienty užívajícími placebo; rozdíl mezi léčebnými skupinami byl statisticky významný ( $p < 0,001$ ), zatímco mezi skupinou s omalizumabem a skupinou s placebem nebyly žádné rozdíly z hlediska subjektivních hodnot kvality života pacienta.

### Chronická rinosinusitida s nosními polypy

Bezpečnost a účinnost Xolairu byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité-zaslepených, placebem kontrolovaných studiích u pacientů s chronickou rinosinusitidou s nosními polypy (Tabulka 7). Pacienti dostávali Xolair nebo placebo subkutánně každé 2 nebo 4 týdny (viz bod 4.2). Všichni pacienti dostávali během studie základní léčbu intranazálním mometasonem. Předchozí sino-nazální operace nebo předchozí použití systémových kortikosteroidů nebylo požadováno pro zařazení do těchto studií. Pacienti užívali Xolair nebo placebo po dobu 24 týdnů, následovaných 4týdenním obdobím dalšího sledování. Demografické a základní charakteristiky, včetně alergických komorbidit, jsou popsány v Tabulce 6.

**Tabulka 6 Demografické a základní charakteristiky studií s nosními polypy**

Parametr	Studie 1 s nosními polypy N=138	Studie 2 s nosními polypy N=127
Průměrný věk (roky) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% mužů	63,8	65,4
Pacienti se systémovým používáním kortikosteroidů v předchozím roce (%)	18,8	26,0
Skóre bilaterálních endoskopických nazálních polypů (NPS): průměr (SD), rozmezí 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Skóre nosní kongesce (NCS): průměr (SD), rozmezí 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Skóre čichového smyslu: průměr (SD), rozmezí 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
SNOT-22 celkové skóre: průměrné (SD) rozmezí 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Eozinofily v krvi (buňky/ $\mu$ l): průměr (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Celkový IgE IU/ml: průměr (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
mírné (%)	37,8	32,5
středně těžké (%)	58,1	58,4
těžké (%)	4,1	9,1
Respirační onemocnění zhoršené aspirinem (%)	19,6	35,4
Alergická rinitida	43,5	42,5

SD = směrodatná odchylka; SNOT-22 = Dotazník s výsledky sinonazálního Testu 22; IgE = imunoglobulin E; IU = mezinárodní jednotky (international units). U NPS, NCS a SNOT-22 vyšší skóre ukazují na větší závažnost onemocnění.



Koprimárními endpointy byly skóre bilaterálních nazálních polypů (NPS) a skóre průměrné denní nazální kongesce (NCS) v týdnu 24. V obou studiích 1 a 2 s nosními polypy se projevila u pacientů užívajících Xolair statisticky významná větší zlepšení z počátečního stavu v týdnu 24 u NPS a týdenních průměrných NCS, než u pacientů užívajících placebo. Výsledky ze studií 1 a 2 s nosními polypy jsou uvedeny v Tabulce 7.

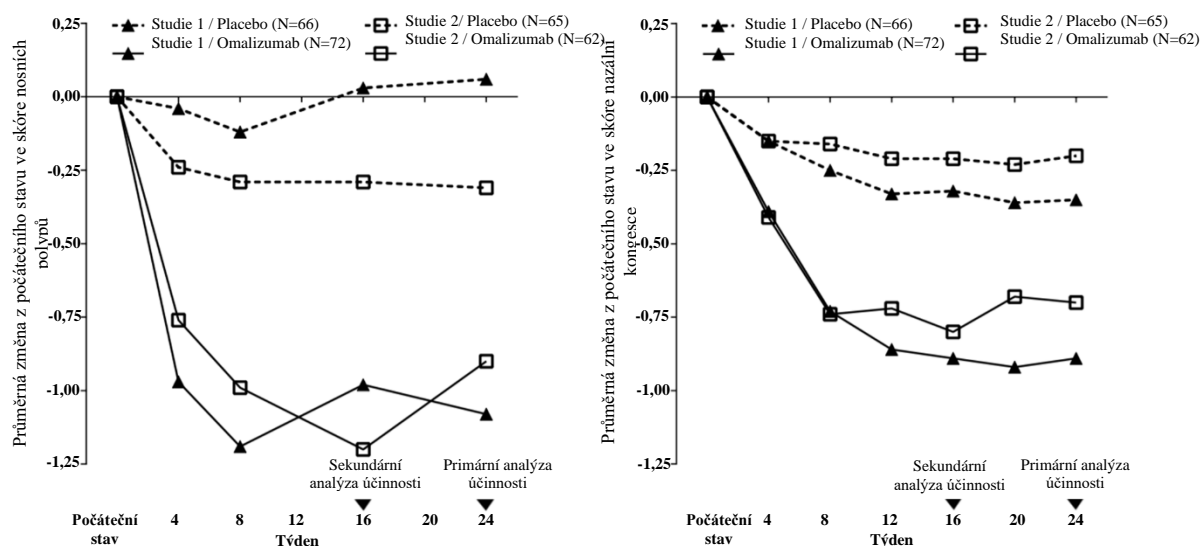
**Tabulka 7 Změna z počátečního stavu v týdnu 24 v klinických skóre ze studie 1 s nosními polypy, ze studie 2 s nosními polypy a poolovaná data**

	Studie 1 s nosními polypy		Studie 2 s nosními polypy		Nosní polypy – poolované výsledky	
	Placebo	Xolair	Placebo	Xolair	Placebo	Xolair
N	66	72	65	62	131	134
Skóre nosních polypů						
Průměrná počáteční hodnota	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Metodou LS vypočítaná průměrná změna v týdnu 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Rozdíl (95%) CI	-1,14 (-1,59, -0,69)		-0,59 (-1,05, -0,12)		-0,86 (-1,18, -0,54)	
p-hodnota	<0,0001		0,0140		<0,0001	
7-denní průměr denního skóre nazální kongesce						
Průměrná počáteční hodnota	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Metodou LS vypočítaná průměrná změna v týdnu 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Rozdíl (95%) CI	-0,55 (-0,84, -0,25)		-0,50 (-0,80, -0,19)		-0,52 (-0,73, -0,31)	
p-hodnota	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Průměrná počáteční hodnota	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Metodou LS vypočítaná průměrná změna v týdnu 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Rozdíl (95%)	-1,91 (-2,85, -0,96)		-2,09 (-3,00, -1,18)		-1,98 (-2,63, -1,33)	
p-hodnota	0,0001		<0,0001		<0,0001	

SNOT-22						
Průměrná počáteční hodnota	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Metodou LS vypočítaná průměrná změna v týdnu 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Rozdíl (95%)	-16,12 (-21,86, -10,38)		-15,04 (-21,26, -8,82)		-15,36 (-19,57, -11,16)	
p-hodnota (MID = 8,9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Průměrná počáteční hodnota	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Metodou LS vypočítaná průměrná změna v týdnu 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Rozdíl (95%)	3,81 (1,38, 6,24)		3,86 (1,57, 6,15)		3,84 (2,17, 5,51)	
p-hodnota	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=metoda nejmenších čtverců; CI = interval spolehlivosti; TNSS = celkové skóre nosních příznaků; SNOT-22 = Dotazník s výsledky sinonazálního Testu 22; UPSIT = Čichový identifikační test z Univerzity Pensylvánie; MID = minimální důležitý rozdíl.

Obrázek 1 Průměrná změna z počátečního stavu ve skóre nazální kongesce a průměrná změna z počátečního stavu ve skóre nosních polypů podle léčebných skupin ve studii 1 a 2 s nosními polypy



V prespecifikované poolované analýze záchranné léčby (systémové kortikosteroidy po  $\geq 3$  za sebou jdoucí dny nebo nosní polypektomie) byl během 24týdenní léčebné periody podíl pacientů vyžadujících záchrannou léčbu nižší u Xolairu v porovnání s placebem (2,3 % versus 6,2 %, v uvedeném pořadí). Poměrné riziko (odds-ratio) užívání záchranné léčby bylo u Xolairu v porovnání s placebem 0,38 (95% CI: 0,10, 1,49). Ani v jedné studii nebyly hlášeny sinonazální operace.

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost přípravku Xolair u pacientů s chronickou rinosinuitidou s nosními polypy, kteří se účastnili studií 1 a 2 s nosními polypy, byla zhodnocena v prodloužené otevřené studii. Data účinnosti z této studie naznačují, že klinický prospěch, který se dostavil v týdnu 24, trval do konce týdne 52. Bezpečnostní data byla celkově konzistentní se známým bezpečnostním profilem omalizumabu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika omalizumabu byla studována u dospělých a dospívajících pacientů s alergickým astmatem, jakož i u dospělých pacientů s chronickou rinosinuitidou s nosními polypy. Obecné farmakokinetické charakteristiky omalizumabu jsou u těchto patientských populací podobné.

### Absorpce

Průměrná absolutní hodnota biologické dostupnosti omalizumabu je 62 % po subkutánním podání. Po jednorázové subkutánní dávce dospělým a dospívajícím pacientům s astmatem se omalizumab absorboval pomalu a dosáhl maximální koncentrace v séru průměrně po 7-8 dnech. Farmakokinetika omalizumabu je lineární v dávkách vyšších než 0,5 mg/kg. Po opakovaných dávkách omalizumabu byly plochy pod křivkou sérové koncentrace v čase ode dne 0 až po den 14 v rovnovážném stavu až 6x větší oproti těm po první dávce.

Podání Xolairu vyrobeného ve formě lyofilizátu nebo roztoku vedlo k podobným profilům sérové koncentrace omalizumabu v čase.

### Distribuce

*In vitro* omalizumab tvoří s IgE komplexy omezené velikosti. Precipitující komplexy a komplexy s molekulovou hmotností větší než jeden milion daltonů nejsou pozorovány *in vitro* anebo *in vivo*. Zdánlivý distribuční objem u pacientů po subkutánním podání byl  $78 \pm 32$  ml/kg.

### Eliminace

Clearance omalizumabu zahrnuje průběh clearance IgG stejně tak jako clearance prostřednictvím specifické vazby a tvorby komplexů s cílovým ligandem IgE. Vylučování IgG v játrech zahrnuje odbourávání v retikuloendotelovém systému a endotelových buňkách. Intaktní IgG je také vylučován žlučí. U pacientů s astmatem činil průměrný poločas eliminace omalizumabu ze séra 26 dní, s clearance v průměru  $2,4 \pm 1,1$  ml/kg/den. Kromě toho zdvojnásobení tělesné hmotnosti přibližně zdvojnásobuje danou clearance.

### Vlastnosti patientské populace

#### Věk, rasa/etnikum, pohlaví, BMI (Body Mass Index)

Populační farmakokinetika Xolairu byla analyzována, aby se zhodnotily účinky demografických charakteristik. Analýzy těchto omezených údajů naznačují, že není nutná žádná úprava dávky pro věk (6-76 let pro pacienty s alergickým astmatem, 18-75 let pro pacienty s chronickou rinosinuitidou s nosními polypy), rasu/etnickou příslušnost, pohlaví nebo BMI (viz bod 4.2).

#### Zhoršená funkce ledvin a jater

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater nejsou žádné farmakokinetické nebo farmakodynamické údaje (viz body 4.2 a 4.4).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bezpečnost omalizumabu byla studována u opic makaka jávského, jelikož omalizumab se váže na jejich i lidský IgE s podobnou afinitou. U některých opic byly zjištěny protilátky proti omalizumabu po opakovaném subkutánním nebo intravenózním podání. Nicméně nebyla pozorována žádná toxicita jako například onemocnění zprostředkované imunokomplexy nebo cytotoxicita podmíněná komplementem. Nevyskytl se žádný důkaz anafylaktické odpovědi následkem degranulace žírných buněk u těchto opic.

Dlouhodobé podávání omalizumabu v dávkách až 250 mg/kg (alespoň 14krát nejvyšší doporučená klinická dávka v mg/kg podle doporučené dávkovací tabulky) nehumánním primátům (dospělým i dospívajícím jedincům) bylo dobře tolerováno s výjimkou snížení počtu krevních destiček, které souviselo s dávkou a bylo závislé na věku, s větší citlivostí u nedospělých zvířat. Hladina koncentrace v séru potřebná k dosažení poklesu trombocytů o 50 % oproti výchozí hodnotě u dospělých opic makaka jávského byla zhruba 4 až 20krát vyšší než očekávané maximální klinické sérové koncentrace. Navíc u makaka jávského bylo pozorováno akutní krvácení a zánět v místě aplikace injekce.

Formální studie kancerogenity nebyly s omalizumabem provedeny.

V reprodukčních studiích u makaka jávského subkutánně podané dávky až do 75 mg/kg týdně (alespoň 8krát nejvyšší doporučená klinická dávka v mg/kg po dobu delší než 4 týdny) nevyvolaly mateřskou toxicitu, embryotoxicitu nebo teratogenní účinky, když byly podávány během organogeneze, a neměly nežádoucí účinky na fetální nebo novorozenecký růst, pokud byly podávány během těhotenství, porodu nebo kojení.

Omalizumab se vylučuje do mateřského mléka makaka jávského. Hladiny omalizumabu v mléce byly 0,15 % koncentrace v séru matky.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Prášek

Sacharosa  
Histidin  
Monohydrát histidin-hydrochloridu  
Polysorbát 20

#### Rozpouštědlo

Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

#### Po rozpuštění

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného léčivého přípravku byla prokázána po dobu 8 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a 4 hodiny při teplotě 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě po rozpuštění. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 8 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C nebo 2 hodiny při teplotě 25 °C.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).  
Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička s práškem: průhledná, bezbarvá injekční lahvička ze skla typu I s pryžovou zátkou a šedou pertlí.

Ampulka s rozpouštědlem: průhledná, bezbarvá ampulka ze skla typu I obsahující 2 ml vody pro injekci.

Balení obsahující jednu injekční lahvičku prášku pro přípravu injekčního roztoku a jednu ampulku vody pro injekci.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Xolair 75 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok je dodáván v jednorázové injekční lahvičce.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě po rozpuštění (viz bod 6.3).

Rozpuštění lyofilizovaného léčivého přípravku trvá 15-20 minut, ačkoliv v některých případech to může trvat déle. Zcela rekonstituovaný léčivý přípravek se jeví jako čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle hnědavě-žlutý a může v něm být několik malých bublinek nebo pěna okolo okraje injekční lahvičky. Vzhledem k viskozitě rekonstituovaného léčivého přípravku se musí věnovat péče tomu, aby se odebral celý obsah léčivého přípravku z injekční lahvičky za účelem získání 0,6 ml před tím, než je vytlačen vzduch nebo přebytečné množství roztoku ze stříkačky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/05/319/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 25. října 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 22. června 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xolair 150 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje omalizumabum\* 150 mg.

Po rozpuštění obsahuje jedna injekční lahvička omalizumabum 125 mg/ml (150 mg v 1,2 ml).

\*Omalizumab je humanizovaná monoklonální protilátka vyrobená technologií rekombinantní DNA v linii savčích buněk vaječníků čínských křečků (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: bílý až téměř bílý lyofilizát

Rozpouštědlo: čirý a bezbarvý roztok

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Alergické astma

Xolair je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí (ve věku 6 až <12 let).

Léčbu Xolaiрем je možno použít pouze u pacientů s astmatem vyvolaným prokazatelně IgE (imunoglobulinem E) (viz bod 4.2).

#### Dospělí a dospívající (12 let a starší)

Xolair se doporučuje jako doplňková léčba ke zlepšení kontroly astmatu u pacientů s těžkým perzistujícím alergickým astmatem, kteří mají pozitivní kožní test nebo reaktivitu *in vitro* na celoroční vzdušný alergen a kteří mají sníženou funkci plic ( $FEV_1 < 80\%$ ), stejně jako časté symptomy během dne nebo probouzení v noci, a kteří mají dokumentované těžké exacerbace astmatu navzdory vysokým denním dávkám inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících inhalačních beta2-agonistů.

#### Děti (6 až <12 let)

Xolair se doporučuje jako přídatná léčba ke zlepšení kontroly astmatu u pacientů s těžkým perzistujícím alergickým astmatem, kteří mají pozitivní kožní test nebo reaktivitu *in vitro* na celoroční vzdušný alergen a časté denní nebo noční příznaky buzení a kteří mají prokázané četné vážné exacerbace přesto, že užívají vysoké denní dávky inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících inhalačních beta2-agonistů.

#### Chronická rinosinitida s nosními polypy

Xolair je indikován jako přídatná terapie s intranazálními kortikosteroidy k léčbě dospělých (18 let a více) se závažnou chronickou rinosinuitidou s nosními polypy, u kterých léčba intranazálními kortikosteroidy neposkytuje odpovídající kontrolu onemocnění.

## Chronická spontánní urtikarie (CSU)

Xolair je indikován jako přídatná terapie k léčbě chronické spontánní urtikarie u dospělých a dospívajících pacientů (ve věku 12 let a více) s nedostatečnou odpovědí na léčbu H1 antihistaminiky.

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčba Xolaiрем by měla být zahájena lékařem zkušeným v diagnostice a léčbě těžkého perzistujícího astmatu, chronické rinosinusitidy s nosními polypy nebo chronické spontánní urtikarie.

#### Dávkování

##### Alergické astma a chronická rinosinusitida s nosními polypy

Dávkování u alergického astmatu a chronické rinosinusitidy s nosními polypy sleduje stejné principy dávkování. Vhodná dávka a frekvence podávání Xolairu u těchto onemocnění se určí podle výchozích hodnot IgE (IU/ml), které se stanoví před zahájením léčby, a dle tělesné hmotnosti (kg). Aby mohla být stanovena dávka, měla by být před podáním počáteční dávky u pacientů stanovena hladina IgE jakýmkoliv komerčním testem pro stanovení celkového IgE v séru. Na základě výsledků může být potřeba podávat 75 až 600 mg Xolairu v 1 až 4 injekcích na každé podání.

U pacientů s alergickým astmatem s výchozí hodnotou IgE nižší než 76 IU/ml je méně pravděpodobné, že se projeví přínos přípravku (viz bod 5.1). Ošetřující lékař se musí ujistit, že dospělí a dospívající pacienti s IgE nižším než 76 IU/ml a děti (6 až <12 let) s IgE nižším než 200 IU/ml mají před začátkem léčby prokázanou *in vitro* reaktivitu (RAST) na celoroční vzdušný alergen.

Viz Tabulka 1 schéma konverze a Tabulka 2 a 3 schéma stanovení dávky.

Pacientům, jejichž výchozí hodnoty hladin IgE nebo tělesná hmotnost v kilogramech jsou mimo limity dávkovací tabulky, by Xolair neměl být podáván.

Maximální doporučená dávka je 600 mg omalizumabu každé dva týdny.

**Tabulka 1 Konverze dávky na počet injekčních lahviček, počet injekcí a celkový objem injekcí při každé aplikaci**

Dávka (mg)	Počet injekčních lahviček		Počet injekcí	Celkový objem injekcí (ml)
	75 mg <sup>a</sup>	150 mg <sup>b</sup>		
75	1 <sup>c</sup>	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 <sup>c</sup>	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 <sup>c</sup>	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 <sup>c</sup>	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

<sup>a</sup> 0,6 ml = maximální množství obsažené v jedné injekční lahvičce (Xolair 75 mg).

<sup>b</sup> 1,2 ml = maximální množství obsažené v jedné injekční lahvičce (Xolair 150 mg).

<sup>c</sup> nebo užití 0,6 ml z obsahu injekční lahvičky 150 mg.



**Tabulka 2** **PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 4 TÝDNY.** Dávky Xolairu (dávka v miligramech) podávané subkutánní injekcí každé 4 týdny

Výchozí hodnota IgE (IU/ml)	Tělesná hmotnost (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										

PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 2 TÝDNY  
VIZ TABULKA 3

\*Tělesné hmotnosti pod 30 kg nebyly v pivotních studiích s chronickou rinosinuitidou s nosními polypy studovány.

**Tabulka 3 PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 2 TÝDNY. Dávky Xolairu (dávka v miligramech) podávané subkutánní injekcí každé 2 týdny**

Výchozí hodnota IgE (IU/ml)	Tělesná hmotnost (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 4 TÝDNY VIZ TABULKA 2									
>100-200										
>200-300										
>300-400										
>400-500										
>500-600										
>600-700										
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	Nejsou dostatečná data pro doporučení dávky				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

\*Tělesné hmotnosti pod 30 kg nebyly v pivotních studiích s chronickou rinosinuitidou s nosními polypy studovány.

### Délka léčby, její sledování a úprava dávky

#### *Alergické astma*

Xolair je určen pro dlouhodobou léčbu. Klinické studie prokázaly, že Xolair dosahuje účinnosti po minimálně 12-16 týdnech léčby. Po 16 týdnech od zahájení léčby Xolaiрем by měl lékař před podáváním dalších injekcí zhodnotit účinnost léčby. Rozhodnutí o pokračování léčby Xolaiрем následně po 16týdenním intervalu, nebo příležitostně později, by mělo být založeno na tom, zdali je patrné výrazné zlepšení z hlediska celkové kontroly astmatu (viz bod 5.1, Celkové hodnocení účinnosti léčby lékařem).

#### *Chronická rinosinusitida s nosními polypy*

V klinických studiích s chronickou rinosinusitidou s nosními polypy byly změny skóre nosních polypů (NPS) a skóre nosní kongesce (NCS) pozorovány za 4 týdny. Potřeba pokračující léčby se má pravidelně přehodnocovat na základě závažnosti onemocnění pacienta a úrovně kontroly příznaků.

#### *Alergické astma a chronická rinosinusitida s nosními polypy*

Ukončení léčby Xolaiрем má obecně za následek návrat ke zvýšeným hladinám volného IgE a s tím spojeným symptomům. Celkové hladiny IgE jsou zvýšené během léčby a zůstávají zvýšené až po dobu jednoho roku po skončení léčby. Proto opětovné stanovení hladin IgE během léčby Xolaiрем nemůže být použito jako vodítko pro stanovení dávky. Stanovení dávky po přerušení léčby trvající méně než jeden rok by mělo být založeno na výchozích hodnotách hladin sérového IgE získaných při stanovení zahajovací dávky. Pro stanovení dávky mohou být celkové hladiny IgE v séru znovu stanoveny, jestliže léčba Xolaiрем byla přerušena jeden rok nebo déle.

Dávky by měly být přizpůsobeny významným změnám tělesné hmotnosti (viz Tabulka 2 a 3).

#### Chronická spontánní urtikarie (CSU)

Doporučená dávka je 300 mg, podávaných subkutánní injekcí každé čtyři týdny.

Předepisujícím lékařům se doporučuje pravidelně přehodnotit potřebu pokračování léčby.

Zkušenosti z klinického hodnocení dlouhodobé léčby trvající déle než 6 měsíců v této indikaci jsou omezené.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Starší pacienti (65 let a starší)*

Pro užití Xolairu u pacientů starších více než 65 let jsou dostupné omezené údaje, ale nebylo zjištěno, že by u starších pacientů bylo nutné podávání jiné dávky než u mladších dospělých pacientů.

##### *Pacienti s poškozením ledvin nebo jater*

Nejsou k dispozici žádné studie hodnotící vliv zhoršené funkce ledvin nebo jater na farmakokinetiku omalizumabu. Protože clearance omalizumabu je při klinických dávkách ovlivněna hlavně retikuloendotelovým systémem (RES), je nepravděpodobné, že by byla ovlivněna poškozením ledvin nebo jater. Protože není doporučena žádná zvláštní úprava dávkování pro tyto pacienty, Xolair by měl být podáván s opatrností (viz bod 4.4).

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost Xolairu v případě alergického astmatu u pacientů mladších 6 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Bezpečnost a účinnost Xolairu u chronické rinosinusitidy s nosními polypy u pacientů mladších 18 let nebyla dosud stanovena.

Bezpečnost a účinnost Xolairu v případě chronické spontánní urtikarie u pacientů mladších 12 let nebyla dosud stanovena.

### Způsob podání

Pouze pro subkutánní podání. Xolair nesmí být podán intravenózně nebo intramuskulárně.

Dávky větší než 150 mg (Tabulka 1) je třeba rozdělit na dvě nebo více injekčních míst.

Zkušenosti s aplikací injekce přípravku Xolair prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok samotným pacientem jsou omezené. Z toho důvodu má léčbu touto formou přípravku podávat pouze zdravotnický personál.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6 a také v bodě Informace pro zdravotnické pracovníky v příbalové informaci.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Obecné

Xolair není určen k léčbě exacerbací akutního astmatu, akutního bronchospasmu nebo status asthmaticus.

Xolair nebyl zkoumán u pacientů se syndromem hyperimmunoglobulinemie E nebo alergickou bronchopulmonální aspergilózou nebo pro prevenci anafylaktických reakcí včetně takových, které jsou vyvolané alergií na potraviny, atopickou dermatitidou nebo alergickou rinitidou. Xolair není indikován pro léčbu těchto stavů.

Léčba Xolairem nebyla zkoumána u pacientů s autoimunitním onemocněním, s onemocněním zprostředkovaným imunokomplexy, nebo s preexistující zhoršenou funkcí ledvin nebo jater (viz bod 4.2). Pokud je Xolair podáván těmto skupinám pacientů, měla by být zachována opatrnost.

Náhlé vysazení systémových nebo inhalačních kortikosteroidů po zahájení léčby Xolairem u alergického astmatu nebo chronické rinosinusitidy s nosními polypy se nedoporučuje. Snižování dávek kortikosteroidů je nutno provádět pod přímým dohledem lékaře a je vhodné jej provádět postupně.

## Poruchy imunitního systému

### Alergické reakce typu I

Lokální nebo systémové alergické reakce typu I včetně anafylaxe a anafylaktického šoku se mohou objevit po podání omalizumabu, dokonce i po dlouhotrvající léčbě. Avšak většina těchto reakcí se objevila během 2 hodin po první a následné injekci Xolairu, ale některé se objevily až po 2 hodinách a dokonce i po více než 24 hodinách po injekci. Většina anafylaktických reakcí se objevila během prvních 3 dávek Xolairu. Výskyt anafylaxe nesouvisející s omalizumabem v anamnéze může být rizikový faktor pro anafylaxi následující po podání Xolairu. Proto by následně po podání Xolairu měly být vždy dostupné k okamžitému užití léčivé přípravky na léčbu anafylaktických reakcí. Pokud se objeví anafylaktická nebo jiná závažná alergická reakce, podávání Xolairu musí být okamžitě ukončeno a musí být zahájena příslušná léčebná opatření. Pacienti by měli být informováni o možnosti takových reakcí, a pokud se objeví alergická reakce, měli by vyhledat okamžitě lékařskou pomoc.

U malého počtu pacientů v klinických studiích byly detekovány protilátky proti omalizumabu (viz bod 4.8). Klinický význam protilátek proti Xolairu není dobře prostudován.

### Sérová nemoc

Sérová nemoc a reakce podobné sérové nemoci, které jsou opožděnými alergickými reakcemi typu III, byly pozorovány u pacientů léčených humanizovanými monoklonálními protilátkami včetně omalizumabu. Předpokládaný patofyziologický mechanismus zahrnuje tvorbu a ukládání imunokomplexů v důsledku vzniku protilátek proti omalizumabu. Reakce se obvykle objevila 1-5 dní po podání prvních nebo následujících injekcí, i po dlouhodobé léčbě. Příznaky poukazující na sérovou nemoc zahrnují artritidu/artralgie, vyrážku (kopřivku nebo jiné formy), horečku a lymfadenopatii. K léčbě nebo prevenci této nemoci mohou být vhodná antihistaminika a kortikosteroidy. Pacienti by měli být poučeni, aby hlásili jakékoli podezřelé příznaky.

### Syndrom Churga-Straussově a hypereozinofilní syndrom

U pacientů s těžkým astmatem se může zřídka vyskytnout systémový hypereozinofilní syndrom nebo alergická eozinofilní granulomatózní vaskulitida (syndrom Churga-Straussově), které se obvykle léčí systémovými kortikoidy.

Ve vzácných případech se mohou u pacientů léčených antiastmatickými léčivými přípravky, včetně omalizumabu, projevit systémová eozinofilie a vaskulitida. Tyto případy jsou často spojeny se snižováním léčby perorálními kortikoidy.

U těchto pacientů by lékaři měli věnovat zvýšenou pozornost možnému rozvoji eozinofilie, vaskulitické vyrážky, zhoršení plicních symptomů, abnormalit paranazálních dutin, srdečních komplikací a/nebo neuropatie.

Ve všech závažných případech výše uvedených poruch imunitního systému by mělo být zváženo vysazení omalizumabu.

### Parazitární infekce (helmintóza)

IgE může být spojený s imunologickou odpovědí na některé parazitární infekce. V placebem kontrolované studii s alergickými pacienty bylo u pacientů s chronicky vysokým rizikem helmintóz prokázáno mírné zvýšení podílu infekcí ve skupině s omalizumabem, ačkoliv průběh, závažnost a odpověď na léčbu infekce se nezměnily. Četnost výskytu infekce cizopasnými červy v celkovém klinickém programu, který nebyl navržen tak, aby takové infekce prokázal, byla méně než 1 z 1 000 pacientů. Nicméně měla by být zaručena opatrnost u pacientů s vysokým rizikem infekce cizopasnými červy, zejména pokud cestují do oblastí, kde se infekce cizopasnými červy vyskytují endemicky. Pokud pacienti neodpovídají na doporučenou antiparazitární léčbu, mělo by být zváženo přerušení léčby Xolairem.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Xolair může nepřímo snížit účinnost léčivých přípravků používaných k léčbě helmintóz nebo jiných parazitárních infekcí, protože v imunologické odpovědi na některé helmintózy může být zapojen IgE (viz bod 4.4).

Enzymy cytochromu P450, pumpy zajišťující efflux a mechanismy vazby na proteiny se nepodílejí na clearance omalizumabu; takže je zde malá možnost lékových interakcí. Nebyly provedeny žádné studie interakce Xolairu s léčivými přípravky ani vakcínami. Není žádný farmakologický důvod očekávat, že by se běžně předepisované léčivé přípravky užívané v léčbě astmatu, chronické rinosinuitidy s nosními polypy nebo CSU vzájemně ovlivňovaly s omalizumabem.

### Alergické astma

V klinických studiích byl Xolair běžně užíván v kombinaci s inhalačními a perorálními kortikosteroidy, inhalačními krátkodobě a dlouhodobě působícími beta agonisty, modifikátory leukotrienů, theofyliny a perorálními antihistaminiky. Nevyskytly se žádné údaje, že bezpečnost Xolairu byla změněna těmito dalšími běžně užívanými antiastmatickými léčivými přípravky. Jsou dostupné omezené údaje o užívání Xolairu v kombinaci se specifickou imunoterapií (hyposenzitizační terapie). V klinické studii, kde byl Xolair podáván společně s imunoterapií, nebyl zjištěn žádný rozdíl v bezpečnosti a účinnosti Xolairu v kombinaci se specifickou imunoterapií v porovnání s podáváním samotného Xolairu.

### Chronická rinosinuitida s nosními polypy

Xolair byl v klinických studiích používán v kombinaci s intranazálním sprejem mometasonu podle protokolu. Ostatní běžně užívané souběžně léčivé přípravky zahrnovaly jiné intranazální kortikosteroidy, bronchodilatancia, antihistaminika, antagonisty leukotrienových receptorů, adrenergika/sympatomimetika a lokální nosní anestetika. Neobjevil se žádný náznak, který by ukazoval, že bezpečnost Xolairu je při současném používání těchto ostatních běžně užívaných léčivých přípravků změněna.

### Chronická spontánní urtikarie (CSU)

V klinických studiích týkajících se CSU byl Xolair podáván v kombinaci s antihistaminiky (H1 antihistaminiky, H2 antihistaminiky) a antagonisty leukotrienových receptorů (LTRA). Nebylo prokázáno, že by bezpečnost omalizumabu byla pozměněna při podávání s těmito léčivými přípravky, vztaheno k jejich známému bezpečnostnímu profilu u alergického astmatu. Navíc farmakokinetická analýza populace neprokázala žádný relevantní účinek H2 antihistaminik a LTRA na farmakokinetiku omalizumabu (viz bod 5.2).

### Pediatrická populace

Klinické studie týkající se CSU zahrnovaly některé pacienty ve věku 12 až 17 let, užívající Xolair v kombinaci s antihistaminiky (H1 antihistaminiky, H2 antihistaminiky) a LTRA. U dětí mladších 12 let nebyly provedeny žádné studie.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Středně velké množství dat o těhotných ženách (mezi 300 – 1000 ukončených těhotenství) založené na těhotenském registru a postmarketingových spontánních hlášeních neprokazuje žádnou malformační nebo fetoneonatalní toxicitu. Prospektivně zaměřený těhotenský registr (studie EXPECT) u 250 těhotných žen s astmatem vystavených účinkům přípravku Xolair ukázal, že prevalence větších kongenitálních anomálií byla podobná (8,1 % vs. 8,9 %) mezi registrem EXPECT a pacienty s odpovídajícím onemocněním (středně těžké a těžké astma). Interpretace dat může být ovlivněna metodologickými omezeními registru, včetně malé velikosti vzorku a designu bez randomizace.

Omalizumab přestupuje přes placentu, studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují buď přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

U primátů byl omalizumab spojován se snížením na věku závislým počtu krevních destiček, s relativně větší citlivostí u nedospělých zvířat (viz bod 5.3).

Pokud je z klinického hlediska potřeba, použití přípravku Xolair může být zváženo během těhotenství.

### Kojení

Imunoglobuliny G (IgG) jsou přítomné v lidském mléku, a proto se očekává, že omalizumab bude přítomný v lidském mléku. Dostupné údaje u samic ostatních primátů prokázaly vylučování omalizumabu do mléka (viz bod 5.3).

Registr EXPECT se 154 dětmi, které byly vystaveny účinkům přípravku Xolair během těhotenství a kojení, neprokázal nežádoucí účinky u kojených dětí. Interpretace dat může být ovlivněna metodologickými omezeními registru, včetně malé velikosti vzorku a designu bez randomizace.

Při perorálním podání procházejí proteiny imunoglobulinu G střevní proteolýzou a mají špatnou biologickou dostupnost. U kojených novorozenců/dětí se neočekávají žádné účinky. Proto, pokud je z klinického hlediska potřeba, použití přípravku Xolair může být zváženo během kojení.

### Fertilita

Pro omalizumab nejsou k dispozici žádné údaje týkající se lidské fertility. Ve specificky navržených neklinických studiích fertility u primátů (s výjimkou člověka), včetně studií páření, nebylo pozorováno poškození samčí ani samičí fertility následně po opakovaném podávání omalizumabu v dávkách až 75 mg/kg. Dále nebyly pozorovány žádné genotoxické účinky v samostatné neklinické studii genotoxicity.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Xolair nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Alergické astma a chronická rinosinusitida s nosními polypy

#### *Souhrn bezpečnostního profilu*

Během klinických studií u dospělých a dospívajících pacientů starších 12 let s alergickým astmatem byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolest hlavy a reakce v místě aplikace injekce, včetně bolestivosti, zduření, zarudnutí a svědění. V klinických studiích u dětí od 6 do <12 let byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolest hlavy, pyrexie a bolest v nadbřišku. Ve většině případů byly

reakce mírné nebo středně závažné. V klinických studiích u pacientů ve věku 18 let a starších u chronické rinosinuitidy s nosními polypy byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolest hlavy, závratě, artralgie, bolest v nadbřišku a reakce v místě podání injekce.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 4 zaznamenává nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích celkové bezpečnosti u alergického astmatu a chronické rinosinuitidy s nosními polypy u populace léčené Xolaiem podle MedDRA orgánové klasifikace a četnosti výskytu. V každé skupině četností jsou nežádoucí reakce seřazeny podle klesající závažnosti. Kategorie četností jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ). Reakce hlášené z postmarketingového sledování jsou uvedeny s frekvencí není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 4** Nežádoucí účinky u alergického astmatu a chronické rinosinuitidy s nosními polypy

<b>Infekce a infestace</b>	
Méně časté	Faryngitida
Vzácné	Parazitární infekce
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Není známo	Idiopatická trombocytopenie, včetně těžkých případů
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Vzácné	Anafylaktická reakce, jiné závažné alergické stavy, vývoj protilátek proti omalizumabu
Není známo	Sérová nemoc, která může zahrnovat horečku a lymfadenopatii
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Bolest hlavy*
Méně časté	Synkopa, parestezie, somnolence, závrat <sup>#</sup>
<b>Cévní poruchy</b>	
Méně časté	Posturální hypotenze, zčervenání
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Méně časté	Alergický bronchospasmus, kašel
Vzácné	Otok laryngu
Není známo	Alergická granulomatózní vaskulitida (tzv. syndrom Churga-Straussové)
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté	Bolest v nadbřišku**.#
Méně časté	Příznaky a projevy dyspepsie, průjem, nauzea
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Méně časté	Citlivost na světlo, kopřivka, vyrážka, svědění
Vzácné	Angioedém
Není známo	Alopecie
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Časté	Artralgie†
Vzácné	Systémový lupus erythematoses (SLE)
Není známo	Myalgie, otoky kloubů
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Pyrexie**
Časté	Reakce v místě aplikace jako zduření, zarudnutí, bolest, svědění
Méně časté	Onemocnění podobné chřipce, otoky paží, zvýšení hmotnosti, únava

\*: Velmi časté u dětí od 6 do  $< 12$  let

\*\* : U dětí od 6 do  $< 12$  let

# : Časté ve studiích s nosními polypy

† : Není známo ve studiích s alergickým astmatem



## Chronická spontánní urtikarie (CSU)

### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost a snášenlivost omalizumabu byly studovány podáváním dávek 75 mg, 150 mg a 300 mg každé čtyři týdny u 975 pacientů s CSU, z nichž 242 dostávalo placebo. Celkem 733 pacientů bylo léčeno omalizumabem až 12 týdnů a 490 pacientů až 24 týdnů. Z tohoto množství bylo 412 pacientů léčeno dávkou 300 mg až 12 týdnů a 333 pacientů bylo léčeno dávkou 300 mg až 24 týdnů.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Samostatná tabulka (Tabulka 5) ukazuje nežádoucí účinky u CSU indikace, vyplývající z rozdílů v dávkování a v léčených populacích (s významně odlišnými rizikovými faktory, komorbiditami, komedikacemi a věkem [např. studie s astmatem zahrnovaly děti od 6-12 let věku]).

Tabulka 5 zaznamenává nežádoucí účinky (příhody vyskytující se u  $\geq 1$  % pacientů v jakékoli léčebné skupině a  $\geq 2$  % častěji v jakékoli léčebné skupině s omalizumabem než s placebem (po lékařském zhodnocení)) hlášené při dávkách 300 mg ve třech poolovaných studiích fáze III. Uvedené nežádoucí účinky jsou rozděleny do dvou skupin: na účinky identifikované ve 12týdenním a 24týdenním léčebném období.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle MedDRA orgánové klasifikace. V každé třídě orgánové klasifikace jsou nežádoucí účinky seřazeny podle četnosti, s nejčastějšími reakcemi uvedenými na prvním místě. Odpovídající kategorie četnosti pro každý nežádoucí účinek je stanovena na základě následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 5 Nežádoucí účinky z poolované bezpečnostní databáze s CSU (den 1 až týden 24) při dávce 300 mg omalizumabu**

Týden 12	Studie s omalizumabem č. 1, 2 a 3, poolované		Kategorie četnosti
	Placebo N=242	300 mg N=412	
<b>Infekce a infestace</b>			
Sinusitida	5 (2,1 %)	20 (4,9 %)	časté
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Bolest hlavy	7 (2,9 %)	25 (6,1 %)	časté
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			
Artralgie	1 (0,4 %)	12 (2,9 %)	časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			
Reakce v místě podání injekce*	2 (0,8 %)	11 (2,7 %)	časté
Týden 24	Studie s omalizumabem č. 1 a 3, poolované		Kategorie četnosti
	Placebo N=163	300 mg N=333	
<b>Infekce a infestace</b>			
Infekce horních cest dýchacích	5 (3,1 %)	19 (5,7 %)	časté

\* Přestože se neprokázal 2 % rozdíl oproti placebu, reakce v místě podání injekce byly zařazeny, protože u všech případů byla stanovena příčinná souvislost se zkoumanou léčbou.

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Poruchy imunitního systému

Další informace viz bod 4.4.

### Anafylaxe

Anafylaktické reakce byly v klinických studiích vzácné. Nicméně v datech po uvedení přípravku na trh se následně po kumulativním vyhledávání v bezpečnostní databázi našlo celkem 898 případů anafylaxe. Na základě očekávané expozice 566 923 pacientoroků to mělo za následek míru hlášení přibližně 0,20 %.

### Arteriální tromboembolické příhody (ATE)

V kontrolovaných klinických studiích a během interim analýz observační studie byla pozorována numerická nerovnováha v počtu ATE. Definice složeného endpointu ATE zahrnovala cévní mozkovou příhodu, transitorní ischemickou ataku, infarkt myokardu, nestabilní anginu pectoris a kardiovaskulární úmrtí (včetně úmrtí z neznámé příčiny). V konečné analýze observační studie byl poměr ATE na 1 000 pacientoroků 7,52 (115/15 286 pacientoroků) pro pacienty léčené Xolaiрем a 5,12 (51/9 963 pacientoroků) pro kontrolní skupinu. V multivariační analýze kontrolující základní dostupné kardiovaskulární rizikové faktory byl poměr rizik 1,32 (95 % interval spolehlivosti 0,91-1,91). V samostatné analýze poolovaných klinických studií, která zahrnovala všechny randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studie trvající 8 nebo více týdnů, byl poměr ATE na 1 000 pacientoroků 2,69 (5/1 856 pacientoroků) pro pacienty léčené Xolaiрем a 2,38 (4/1 680 pacientoroků) pro pacienty užívající placebo (relativní riziko 1,13, 95 % interval spolehlivosti 0,24-5,71).

### Krevní destičky

V klinických studiích mělo několik pacientů počet krevních destiček pod spodní hranici normálního laboratorního rozmezí. Žádná z těchto změn nebyla spojena s epizodami krvácení nebo se snížením hemoglobinu. U lidí (pacientů nad 6 let) nebylo hlášeno trvalé snížení počtu krevních destiček, které bylo pozorováno u ostatních primátů (viz bod 5.3), přestože z postmarketingového sledování byly ojediněle hlášeny případy idiopatické trombocytopenie, včetně těžkých případů.

### Parazitární infekce

Placebem kontrolovaná studie u alergických pacientů s chronicky vysokým rizikem helmintóz ukázala mírně zvýšenou četnost výskytu infekcí u pacientů užívajících omalizumab ve srovnání s kontrolní skupinou. Toto zvýšení nebylo statisticky signifikantní. Průběh, závažnost a odpověď na léčbu infekcí se nezměnily (viz bod 4.4).

### Systémový lupus erythematoses

U pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem a chronickou spontánní urtikarií (CSU) byly hlášeny případy systémového lupus erythematoses (SLE) z klinických studií a postmarketingových hlášení. Patogeneze SLE není dobře známa.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## 4.9 Předávkování

Maximální tolerovaná dávka Xolairu nebyla stanovena. Pacientům byly podány jednorázové intravenózní dávky až do 4 000 mg, aniž by se prokázala dávkou vymezená toxicita. Nejvyšší úhrnná dávka podaná pacientům byla 44 000 mg po dobu 20 týdnů a tato dávka neměla za následek žádné akutní nežádoucí účinky.

Pokud je podezření z předávkování, pacient by měl být sledován pro výskyt jakýchkoli neobvyklých známek nebo příznaků. Měla by být vyhledána lékařská pomoc a zahájena vhodná opatření.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva pro onemocnění spojená s obstrukcí dýchacích cest, jiná systémová léčiva pro onemocnění spojená s obstrukcí dýchacích cest, ATC kód: R03DX05

Omalizumab je z rekombinantní DNA odvozená humanizovaná monoklonální protilátka, která se selektivně váže na lidský imunoglobulin E (IgE). Protilátka je typu IgG1 kappa, která sestává ze skeletu lidské protilátky a z části odvozené z myši monoklonální protilátky, která váže IgE.

#### Alergické astma a chronická rinosinusitida s nosními polypy

##### Mechanismus účinku

Omalizumab se váže na IgE a předchází vazbě IgE k FcεRI (receptorům s vysokou afinitou k IgE) na bazofilech a mastocytech, čímž se redukuje množství volného IgE, který je využitelný ke spuštění alergické kaskády. Léčba Xolaiрем u atopických pacientů měla za následek nápadný pokles FcεRI receptorů na bazofilech. Léčba Xolaiрем inhibuje zánět zprostředkovaný IgE, což je prokázáno snížením krevních a tkáňových eozinofilů a snížením zánětlivých mediátorů, včetně IL-4, IL-5 a IL-13 pomocí přirozených, adaptivních a neimunních buněk.

##### Farmakodynamické účinky

###### Alergické astma

Uvolnění histaminu *in vitro* z bazofilů izolovaných od jedinců léčených Xolaiрем bylo sníženo přibližně o 90 % po stimulaci alergenem oproti hodnotám před léčbou.

V klinických studiích týkajících se alergických pacientů s astmatem byly sérové hladiny volného IgE sníženy v závislosti na dávce během 1 hodiny od první dávky a zůstaly snižené mezi dávkami. Po jednom roce od ukončení léčby Xolaiрем se hladiny IgE vrátily na úroveň před léčbou, aniž by byl pozorován rebound fenomén v hladinách IgE po vysazení léčivého přípravku.

###### Chronická rinosinusitida s nosními polypy

V klinických studiích u pacientů s chronickou rinosinusitidou s nosními polypy vedla léčba Xolaiрем ke snížení volného IgE v séru (přibližně 95 %) a ke zvýšení hladin celkového IgE v séru, v podobném rozsahu, jako bylo pozorováno u pacientů s alergickým astmatem. Hladiny celkového IgE v séru se zvýšily v důsledku formování komplexů omalizumab-IgE, které mají pomalejší rychlost vylučování v porovnání s volným IgE.

## Chronická spontánní urtikarie (CSU)

### Mechanismus účinku

Omalizumab se váže na IgE a snižuje hladiny volného IgE. Následně klesá počet IgE receptorů (FcεRI) na buňkách. Není úplně jasné, jak tento mechanismus vede ke zlepšení příznaků CSU.

### Farmakodynamické účinky

V klinických studiích týkajících se pacientů s CSU byla maximální suprese volného IgE pozorována 3 dny po první subkutánní dávce. Po opakovaných dávkách jednou za 4 týdny zůstaly hladiny volného IgE v séru před podáním dávky stabilní mezi 12 a 24 týdny léčby. Po skončení léčby Xolaiрем se zvýšily hladiny volného IgE na úroveň před léčbou po 16týdenním období dalšího sledování bez léčby.

## Klinická účinnost a bezpečnost

### Alergické astma

#### *Dospělí a dospívající ≥12 let*

Účinnost a bezpečnost Xolairu byla prokázána ve 28týdenní dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii (studie 1) zahrnující 419 těžkých alergických astmatiků ve věku 12-79 let, kteří měli sníženou plicní funkci (FEV<sub>1</sub> 40-80 % predikční hodnoty) a nedostatečnou kontrolu astmatických symptomů, přestože dostávali vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících beta2-agonistů. Pacienti přicházející v úvahu prodělali četné exacerbace astmatu vyžadující systémovou léčbu kortikosteroidy nebo byli hospitalizováni nebo navštívili lékařskou pohotovostní službu kvůli těžké exacerbaci astmatu v posledním roce navzdory průběžné léčbě vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působícími beta2-agonisty. Subkutánně podávaný Xolair nebo placebo byly podávány jako doplňková léčba k >1 000 mikrogramům beklometason-dipropionátu (nebo jeho ekvivalentu) plus beta2-agonisty s dlouhodobým účinkem. Perorální kortikosteroid, theofylin a modifikátory leukotrienů byly dovoleny jako udržovací terapie (22 %, 27 %, resp. 35 % pacientů).

Primárním endpointem bylo sledování výskytu exacerbací astmatu vyžadujících léčbu vysokými dávkami systémových kortikosteroidů. Omalizumab redukoval četnost výskytu exacerbací astmatu o 19 % (p = 0,153). Další hodnocení, která ukázala statistický význam (p<0,05) ve prospěch Xolairu, zahrnovala snížení závažných exacerbací (kde funkce plic u pacientů byla redukována až pod 60 % nejlepší osobní hodnoty a bylo zapotřebí systémových kortikosteroidů) a neodkladných návštěv lékaře souvisejících s astmatem (zahrnovaly hospitalizaci, pohotovostní lékařskou službu a neplánované návštěvy u lékaře) a zlepšení astmatických symptomů a funkce plic podle celkového zhodnocení účinnosti léčby lékařem, Asthma-related Quality of Life (AQL).

Podle analýzy podskupin klinicky významný prospěch léčby Xolaiрем měli spíše pacienti s celkovou hladinou IgE ≥76 IU/ml před léčbou. U těchto pacientů ve studii 1 Xolair redukoval četnost výskytu exacerbací astmatu o 40 % (p = 0,002). Kromě toho více pacientů mělo klinicky významnou odpověď v populaci s celkovým IgE ≥76 IU/ml v programu Xolair při těžkém astmatu. Tabulka 6 zahrnuje výsledky u celkové populace ve studii 1.

**Tabulka 6 Výsledky studie 1**

	Populace studie 1 celkem	
	Xolair N=209	Placebo N=210
<b>Exacerbace astmatu</b>		
Četnost výskytu za 28týdenní období	0,74	0,92
% redukce, p-hodnota pro poměr četnosti	19,4 %, p = 0,153	
<b>Exacerbace závažného astmatu</b>		
Četnost výskytu za 28týdenní období	0,24	0,48
% redukce, p-hodnota pro poměr četnosti	50,1 %, p = 0,002	
<b>Návštěvy lékaře v naléhavých případech</b>		
Četnost výskytu za 28týdenní období	0,24	0,43
% redukce, p-hodnota pro poměr četnosti	43,9 %, p = 0,038	
<b>Celkové zhodnocení lékařem</b>		
% reagujících*	60,5 %	42,8 %
Hodnota p **	<0,001	
<b>AQL zlepšení</b>		
% pacientů se zlepšením $\geq 0,5$	60,8 %	47,8 %
Hodnota p	0,008	

\* nápadné zlepšení nebo kompletní kontrola

\*\* p-hodnota pro celkové zhodnocení

Studie 2 hodnotila účinnost a bezpečnost Xolairu u skupiny 312 osob s těžkým alergickým astmatem, která odpovídala populaci ve studii 1. Léčba Xolairem v této otevřené studii vedla ke snížení četnosti výskytu klinicky významných exacerbací astmatu o 61 % oproti běžné léčbě astmatu podávané samotné.

Čtyři další velké placebem kontrolované podpůrné studie trvající 28 až 52 týdnů na 1 722 dospělých a dospívajících (studie 3, 4, 5, 6) hodnotily účinnost a bezpečnost Xolairu u pacientů s těžkým perzistujícím astmatem. Kontrola astmatu u většiny pacientů byla nedostatečná, ale užívali méně konkomitantní léčby astmatu než pacienti ve studiích 1 a 2. Studie 3-5 použily exacerbace jako primární endpoint, zatímco studie 6 primárně hodnotila snížení množství inhalačních kortikosteroidů.

Ve studiích 3, 4 a 5 se u pacientů léčených Xolairem snížila četnost výskytu exacerbací astmatu o 37,5 % (p = 0,027), 40,3 % (p < 0,001), respektive o 57,6 % (p < 0,001) oproti placebo.

Ve studii 6 bylo schopno významně více pacientů s těžkým alergickým astmatem léčených Xolairem redukovat svou dávku flutikasonu až na  $\leq 500$  mikrogramů/den bez zhoršení kontroly astmatu (60,3 %) oproti skupině s placebem (45,8 %, p < 0,05).

Skóre kvality života bylo měřeno pomocí dotazníku Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire. Ve všech šesti studiích došlo ke statisticky významnému zlepšení skóre kvality života oproti výchozím hodnotám u pacientů užívajících Xolair oproti skupině placebo nebo kontrolní skupině.

Celkové hodnocení účinnosti léčby lékařem:

Celkové zhodnocení lékařem bylo provedeno v pěti z výše uvedených studií jako obsáhlé celkové posouzení kontroly astmatu vykonané ošetřujícím lékařem. Lékař vzal do úvahy PEF (peak expiratory flow = vrcholová výdechová rychlost), denní a noční symptomy, užití záchranné medikace, spirometrii a exacerbace. Ve všech pěti studiích se u významně většího podílu pacientů léčených Xolaiрем vyhodnotilo, že dosáhli buď výrazného zlepšení, nebo kompletní kontroly astmatu oproti skupině pacientů, kteří dostávali placebo.

#### *Děti 6 až <12 let*

Primární doklad bezpečnosti a účinnosti Xolairu u skupiny pacientů od 6 do <12 let vycházel z randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované, multicentrické studie (studie 7).

Studie 7 byla placebem kontrolovaná studie zahrnující podskupinu (N=235) pacientů, u kterých byla určena současná indikace, kteří byli léčeni vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů (ekvivalent  $\geq 500$   $\mu\text{g}/\text{den}$  flutikasonu) a dlouhodobě působícími beta-agonisty.

Klinicky významná exacerbace byla definována jako zhoršení příznaků astmatu dle posouzení zkoušejícího lékaře, vyžadující zdvojnásobení výchozí dávky inhalačních kortikosteroidů po dobu minimálně 3 dnů a/nebo vyžadující záchrannou léčbu systémovými (perorálními nebo intravenózními) kortikosteroidy po dobu minimálně 3 dnů.

Ve specifické podskupině pacientů, kteří užívali vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů, bylo u skupiny pacientů užívajících omalizumab zaznamenáno statisticky signifikantní snížení výskytu exacerbací ve srovnání se skupinou užívající placebo. Ve 24. týdnu představoval rozdíl mezi léčenými skupinami 34 % (poměr výskytu 0,662,  $p=0,047$ ) relativní snížení u pacientů léčených omalizumabem oproti skupině pacientů léčených placebem. V druhé, dvojitě slepé, 28týdenní léčebné periodě představoval rozdíl mezi léčenými skupinami 63 % (poměr výskytu 0,37,  $p<0,001$ ) relativní snížení u pacientů léčených omalizumabem ve srovnání s pacienty léčenými placebem.

Během 52týdenní, dvojitě slepé léčby (zahrnující 24týdenní fázi s fixními dávkami steroidů a 28týdenní fázi s úpravou dávkování steroidů) představoval rozdíl mezi léčebnými skupinami 50 % (poměr výskytu 0,504,  $p<0,001$ ) relativní snížení počtu exacerbací u pacientů léčených omalizumabem.

Během 52týdenní léčby vykazovala skupina pacientů užívající omalizumab větší pokles použití záchranné medikace beta-agonistů než skupina pacientů užívajících placebo, přestože tento rozdíl mezi léčebnými skupinami nebyl statisticky signifikantní. Z celkového vyhodnocení účinnosti léčby na konci 52týdenní léčby u podskupiny těžkých pacientů užívajících vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících beta-agonistů vyplývá, že poměr pacientů, kteří prokázali „vynikající“ účinnost, byl u skupiny užívající omalizumab vyšší a poměr pacientů s „průměrnou“ nebo „slabou“ účinností byl nižší ve srovnání s pacienty užívajícími placebo; rozdíl mezi léčebnými skupinami byl statisticky významný ( $p<0,001$ ), zatímco mezi skupinou s omalizumabem a skupinou s placebem nebyly žádné rozdíly z hlediska subjektivních hodnot kvality života pacienta.

### Chronická rinosinusitida s nosními polypy

Bezpečnost a účinnost Xolairu byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojitě-zaslepených, placebem kontrolovaných studiích u pacientů s chronickou rinosinusitidou s nosními polypy (Tabulka 8). Pacienti dostávali Xolair nebo placebo subkutánně každé 2 nebo 4 týdny (viz bod 4.2). Všichni pacienti dostávali během studie základní léčbu intranazálním mometasonem. Předchozí sinonazální operace nebo předchozí použití systémových kortikosteroidů nebylo požadováno pro zařazení do těchto studií. Pacienti užívali Xolair nebo placebo po dobu 24 týdnů, následovaných 4týdenním obdobím dalšího sledování. Demografické a základní charakteristiky, včetně alergických komorbidit, jsou popsány v Tabulce 7.

**Tabulka 7 Demografické a základní charakteristiky studií s nosními polypy**

<b>Parametr</b>	<b>Studie 1 s nosními polypy N=138</b>	<b>Studie 2 s nosními polypy N=127</b>
Průměrný věk (roky) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% mužů	63,8	65,4
Pacienti se systémovým používáním kortikosteroidů v předchozím roce (%)	18,8	26,0
Skóre bilaterálních endoskopických nazálních polypů (NPS): průměr (SD), rozmezí 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Skóre nosní kongesce (NCS): průměr (SD), rozmezí 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Skóre čichového smyslu: průměr (SD), rozmezí 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
SNOT-22 celkové skóre: průměrné (SD) rozmezí 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Eozinofily v krvi (buňky/ $\mu$ l): průměr (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Celkový IgE IU/ml: průměr (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
mírné (%)	37,8	32,5
středně těžké (%)	58,1	58,4
těžké (%)	4,1	9,1
Respirační onemocnění zhoršené aspirinem (%)	19,6	35,4
Alergická rinitida	43,5	42,5

SD = směrodatná odchylka; SNOT-22 = Dotazník s výsledky sinonazálního Testu 22; IgE = imunoglobulin E; IU = mezinárodní jednotky (international units). U NPS, NCS a SNOT-22 vyšší skóre ukazují na větší závažnost onemocnění.

Koprimárními endpointy byly skóre bilaterálních nazálních polypů (NPS) a skóre průměrné denní nazální kongesce (NCS) v týdnu 24. V obou studiích 1 a 2 s nosními polypy se projevila u pacientů užívajících Xolair statisticky významná větší zlepšení z počátečního stavu v týdnu 24 u NPS a týdenních průměrných NCS, než u pacientů užívajících placebo. Výsledky ze studií 1 a 2 s nosními polypy jsou uvedeny v Tabulce 8.

**Tabulka 8** Změna z počátečního stavu v týdnu 24 v klinických skóre ze studie 1 s nosními polypy, ze studie 2 s nosními polypy a poolovaná data

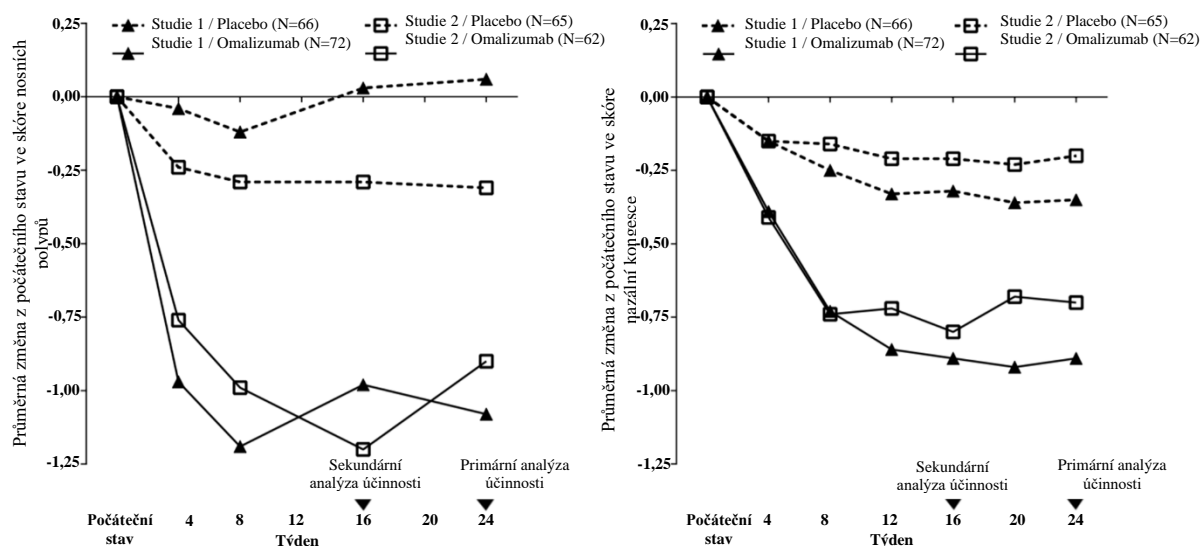
	Studie 1 s nosními polypy		Studie 2 s nosními polypy		Nosní polypy-poolované výsledky	
	Placebo	Xolair	Placebo	Xolair	Placebo	Xolair
N	66	72	65	62	131	134
Skóre nosních polypů						
Průměrná počáteční hodnota	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Metodou LS vypočítaná průměrná změna v týdnu 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Rozdíl (95%) CI	-1,14 (-1,59, -0,69)		-0,59 (-1,05, -0,12)		-0,86 (-1,18, -0,54)	
p-hodnota	<0,0001		0,0140		<0,0001	
7-denní průměr denního skóre nazální kongesce						
Průměrná počáteční hodnota	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Metodou LS vypočítaná průměrná změna v týdnu 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Rozdíl (95%) CI	-0,55 (-0,84, -0,25)		-0,50 (-0,80, -0,19)		-0,52 (-0,73, -0,31)	
p-hodnota	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Průměrná počáteční hodnota	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Metodou LS vypočítaná průměrná změna v týdnu 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Rozdíl (95%)	-1,91 (-2,85, -0,96)		-2,09 (-3,00, -1,18)		-1,98 (-2,63, -1,33)	
p-hodnota	0,0001		<0,0001		<0,0001	



SNOT-22						
Průměrná počáteční hodnota	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Metodou LS vypočítaná průměrná změna v týdnu 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Rozdíl (95%)	-16,12 (-21,86, -10,38)		-15,04 (-21,26, -8,82)		-15,36 (-19,57, -11,16)	
p-hodnota (MID = 8,9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Průměrná počáteční hodnota	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Metodou LS vypočítaná průměrná změna v týdnu 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Rozdíl (95%)	3,81 (1,38, 6,24)		3,86 (1,57, 6,15)		3,84 (2,17, 5,51)	
p-hodnota	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=metoda nejmenších čtverců; CI = interval spolehlivosti; TNSS = celkové skóre nosních příznaků; SNOT-22 = Dotazník s výsledky sinonazálního Testu 22; UPSIT = Čichový identifikační test z Univerzity Pensylvánie; MID = minimální důležitý rozdíl.

Obrázek 1 Průměrná změna z počátečního stavu ve skóre nazální kongesce a průměrná změna z počátečního stavu ve skóre nosních polypů podle léčebných skupin ve studii 1 a 2 s nosními polypy



V prespecifikované poolované analýze záchranné léčby (systémové kortikosteroidy po  $\geq 3$  za sebou jdoucí dny nebo nosní polypektomie) byl během 24týdenní léčebné periody podíl pacientů vyžadujících záchrannou léčbu nižší u Xolairu v porovnání s placebem (2,3 % versus 6,2 %, v uvedeném pořadí). Poměrné riziko (odds-ratio) užívání záchranné léčby bylo u Xolairu v porovnání s placebem 0,38 (95% CI: 0,10, 1,49). Ani v jedné studii nebyly hlášeny sinonazální operace.

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost přípravku Xolair u pacientů s chronickou rinosinuitidou s nosními polypy, kteří se účastnili studií 1 a 2 s nosními polypy, byla zhodnocena v prodloužené otevřené studii. Data účinnosti z této studie naznačují, že klinický prospěch, který se dostavil v týdnu 24, trval do konce týdne 52. Bezpečnostní data byla celkově konzistentní se známým bezpečnostním profilem omalizumabu.

### Chronická spontánní urtikarie

Účinnost a bezpečnost Xolairu byla prokázána ve dvou randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích fáze III (studie 1 a 2) u pacientů s CSU, kteří zůstali symptomatictí i přes léčbu H1 antihistaminiky ve schválené dávce. Třetí studie (studie 3) primárně hodnotila bezpečnost Xolairu u pacientů s CSU, kteří zůstali symptomatictí i přes léčbu H1 antihistaminiky při podání až čtyřnásobku schválené dávky, a při léčbě H2 antihistaminiky a/nebo LTRA. V těchto třech studiích bylo zařazeno 975 pacientů ve věku mezi 12 a 75 lety (průměrný věk 42,3 roků, 39 pacientů ve věku 12-17 let, 54 pacientů  $\geq 65$  let, 259 mužů a 716 žen). U všech pacientů bylo vyžadováno, aby měli nedostačující kontrolu příznaků, což bylo stanoveno pomocí týdenního skóre urtikariální aktivity (UAS7, rozmezí 0-42)  $\geq 16$ , a týdenního skóre závažnosti svědění (což je součást UAS7, rozmezí 0-21)  $\geq 8$  po dobu 7 dnů před randomizací i přesto, že předtím užívali nějaké antihistaminikum po dobu alespoň 2 týdnů.

Ve studiích 1 a 2 měli pacienti průměrné týdenní skóre závažnosti svědění mezi 13,7 a 14,5 při počátečním vyšetření a průměrné UAS7 skóre 29,5 a 31,7, v uvedeném pořadí. Pacienti v bezpečnostní studii 3 měli průměrné týdenní skóre závažnosti svědění 13,8 a průměrné UAS7 skóre 31,2 při počátečním vyšetření. Napříč všemi třemi studiemi hlásili pacienti před zařazením do studie užívání v průměru 4 až 6 léků (včetně H1 antihistaminik) pro léčbu CSU příznaků. Pacienti dostávali Xolair v dávkách 75 mg, 150 mg nebo 300 mg nebo placebo subkutánní injekcí každé 4 týdny po dobu 24 týdnů a 12 týdnů ve studiích 1 a 2, v tomto pořadí, a 300 mg nebo placebo subkutánní injekcí každé 4 týdny po dobu 24 týdnů ve studii 3. Všechny studie měly 16týdenní období dalšího sledování bez léčby.

Primárním cílem byla změna v týdenním skóre závažnosti svědění od počátečního vyšetření do týdne 12. Omalizumab v dávce 300 mg snižoval týdenní skóre závažnosti svědění o 8,55 na 9,77 ( $p < 0,0001$ ) v porovnání se snížením o 3,63 na 5,14 u placeba (viz Tabulka 9). Statisticky významné výsledky byly dále pozorovány v podílech responderů pro UAS7  $\leq 6$  (v týdnu 12), které byly vyšší u léčebných skupin užívajících 300 mg, v rozmezí od 52-66 % ( $p < 0,0001$ ) v porovnání s 11-19 % u skupiny s placebem, a kompletní odpověď (UAS7=0) byla dosažena u 34-44 % ( $p < 0,0001$ ) pacientů léčených dávkou 300 mg v porovnání s 5-9 % pacientů ve skupinách s placebem. Pacienti v léčebných skupinách s dávkou 300 mg dosáhli nejvyššího průměrného poměru dnů bez angioedému od týdne 4 do týdne 12, (91,0-96,1 %;  $p < 0,001$ ) v porovnání se skupinami s placebem (88,1-89,2 %). Průměrná změna od základní hodnoty do týdne 12 v celkovém DLQI u léčebných skupin s dávkou 300 mg byla vyšší ( $p < 0,001$ ) než u placeba, což ukazuje zlepšení v rozsahu od 9,7-10,3 bodů v porovnání s 5,1-6,1 body pro odpovídající skupiny s placebem.

**Tabulka 9 Změna týdenního skóre závažnosti svědění od počátečního vyšetření do týdne 12, studie 1, 2 a 3 (mITT populace\*)**

	Placebo	Omalizumab 300 mg
<b>Studie 1</b>		
N	80	81
Průměr (SD)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Rozdíl v LS průměrech vs. placebo <sup>1</sup>	-	-5,80
95 % CI pro rozdíl	-	-7,49; -4,10
p-hodnota vs. placebo <sup>2</sup>	-	<0,0001
<b>Studie 2</b>		
N	79	79
Průměr (SD)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Rozdíl v LS průměrech vs. placebo <sup>1</sup>	-	-4,81
95 % CI pro rozdíl	-	-6,49; -3,13
p-hodnota vs. placebo <sup>2</sup>	-	<0,0001
<b>Studie 3</b>		
N	83	252
Průměr (SD)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Rozdíl v LS průměrech vs. placebo <sup>1</sup>	-	-4,52
95 % CI pro rozdíl	-	-5,97; -3,08
p-hodnota vs. placebo <sup>2</sup>	-	<0,0001

\*Modifikovaná hodnota „intent-to-treat“ (mITT) populace: zahrnovala všechny pacienty, kteří byli randomizováni a obdrželi alespoň jednu dávku zkoumaného léku.

BOCF (Baseline Observation Carried Forward) bylo použito k připočítání chybějících dat.

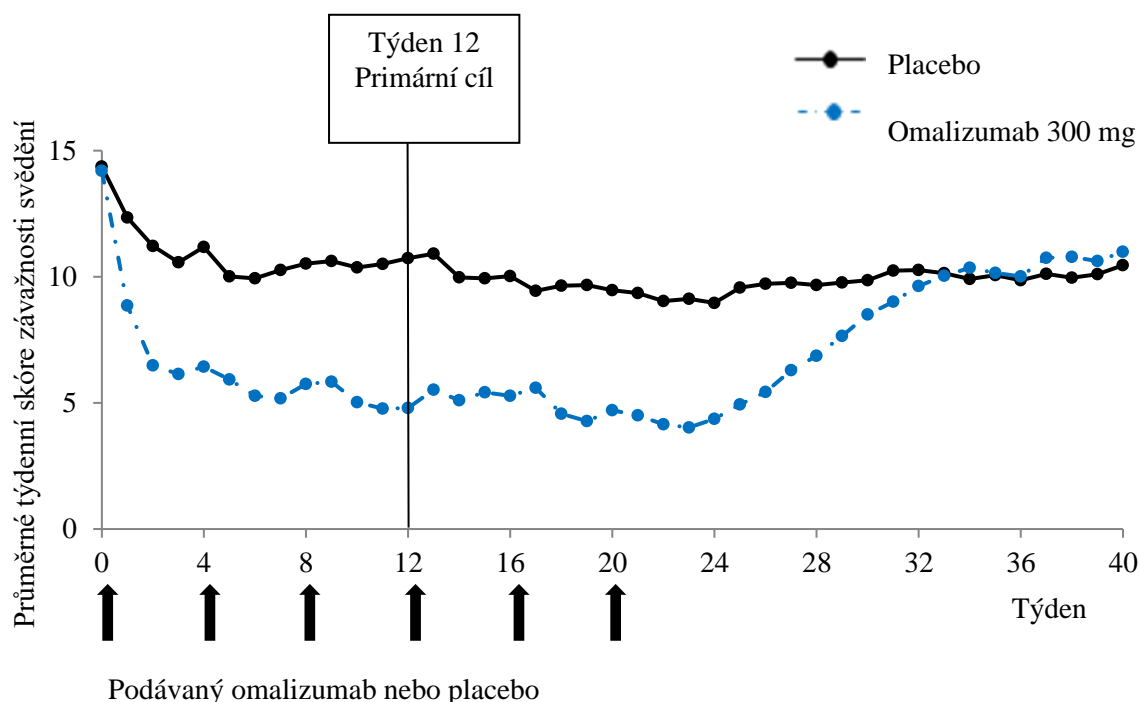
<sup>1</sup> LS průměr byl odhadován s použitím modelu ANCOVA. Rozvrstvení (strata) byly základní hodnota týdenního skóre závažnosti svědění (<13 vs. ≥13) a hmotnost na počátku studie (<80 kg vs. ≥80 kg).

<sup>2</sup> p-hodnota je odvozena od ANCOVA t-testu.

Obrázek 2 ukazuje průměrné týdenní skóre závažnosti svědění v průběhu času ve studii 1. Průměrná týdenní skóre závažnosti svědění se významně snížila s maximálním účinkem kolem týdne 12, který se udržel po 24týdenní léčebné období. Ve studii 3 byly výsledky podobné.

Ve všech třech studiích se postupně zvyšovalo průměrné týdenní skóre závažnosti svědění během 16týdenního období dalšího sledování bez léčby, v souladu se znovu-objevením se příznaků onemocnění. Průměrné hodnoty na konci období dalšího sledování byly podobné skupině s placebem, ale nižší než příslušné průměrné základní hodnoty.

**Obrázek 2 Průměrné týdenní skóre závažnosti svědění v průběhu času, studie 1 (mITT populace)**



BOCF=baseline observation carried forward; mITT=modified intention-to-treat population

#### Účinnost po 24 týdnech léčby

Amplituda výsledků účinnosti pozorovaná ve 24. týdnu léčby byla srovnatelná s pozorováním ve 12. týdnu:

Ve studiích 1 a 3 bylo průměrné snížení týdenního skóre závažnosti svědění od počátečního vyšetření u dávky 300 mg 9,8 a 8,6, podíl pacientů s  $UAS7 \leq 6$  byl 61,7 % a 55,6 %, a podíl pacientů s kompletní odpovědí ( $UAS7=0$ ) byl 48,1 % a 42,5 %, v uvedeném pořadí, (všechna  $p < 0,0001$ , při porovnání s placebem).

S opakovanou léčbou pacientů omalizumabem jsou k dispozici omezené klinické zkušenosti.

Data z klinických studií u dospívajících (12 až 17 let) zahrnovala celkem 39 pacientů, z nichž 11 dostávalo dávku 300 mg. Výsledky pro dávku 300 mg jsou k dispozici u 9 pacientů po týdnu 12 a u 6 pacientů po týdnu 24 a ukazují podobný rozsah odpovědi na léčbu omalizumabem v porovnání s dospělou populací. Průměrná změna od základní hodnoty v týdenním skóre závažnosti svědění ukázala snížení o 8,25 v týdnu 12 a o 8,95 v týdnu 24. Poměry respondérů byly: 33 % v týdnu 12 a 67 % v týdnu 24 pro  $UAS7=0$ , a 56 % v týdnu 12 a 67 % v týdnu 24 pro  $UAS7 \leq 6$ .

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika omalizumabu byla studována u dospělých a dospívajících pacientů s alergickým astmatem, stejně jako u dospělých pacientů s chronickou rinosinuitidou s nosními polypy a dospělých a dospívajících pacientů s CSU. Obecné farmakokinetické charakteristiky omalizumabu jsou u těchto patientských populací podobné.

## Absorpce

Průměrná absolutní hodnota biologické dostupnosti omalizumabu je 62 % po subkutánním podání. Po jednorázové subkutánní dávce dospělým a dospívajícím pacientům s astmatem nebo CSU se omalizumab absorboval pomalu a dosáhl maximální koncentrace v séru průměrně po 6-8 dnech. U pacientů s astmatem byly po opakovaných dávkách omalizumabu plochy pod křivkou sérové koncentrace v čase ode dne 0 až po den 14 v rovnovážném stavu až 6x větší oproti těm po první dávce.

Farmakokinetika omalizumabu je lineární v dávkách vyšších než 0,5 mg/kg. Po podání dávek 75 mg, 150 mg nebo 300 mg každé 4 týdny u pacientů s CSU se údolní (trough) sérové koncentrace omalizumabu zvýšily úměrně s velikostí dávek.

Podání Xolairu vyrobeného ve formě lyofilizátu nebo roztoku vedlo k podobným profilům sérové koncentrace omalizumabu v čase.

## Distribuce

*In vitro* omalizumab tvoří s IgE komplexy omezené velikosti. Precipitující komplexy a komplexy s molekulovou hmotností větší než jeden milion daltonů nejsou pozorovány *in vitro* anebo *in vivo*. Na základě populační farmakokinetiky byla distribuce omalizumabu u pacientů s alergickým astmatem a pacientů s CSU podobná. Zdánlivý distribuční objem u pacientů s astmatem byl po subkutánním podání  $78 \pm 32$  ml/kg.

## Eliminace

Clearance omalizumabu zahrnuje průběh clearance IgG stejně tak jako clearance prostřednictvím specifické vazby a tvorby komplexů s cílovým ligandem IgE. Vylučování IgG v játrech zahrnuje odbourávání v retikuloendotelovém systému a endotelových buňkách. Intaktní IgG je také vylučován žlučí. U pacientů s astmatem činil průměrný poločas eliminace omalizumabu ze séra 26 dní, s clearance v průměru  $2,4 \pm 1,1$  ml/kg/den. Zdvojnásobení tělesné hmotnosti přibližně zdvojnásobuje danou clearance. U pacientů s CSU na základě populačních farmakokinetických simulací dosáhl poločas eliminace omalizumabu ze séra v rovnovážném stavu v průměru 24 dnů a skutečná clearance v rovnovážném stavu u pacienta o hmotnosti 80 kg byla 3,0 ml/kg/den.

## Vlastnosti pacientské populace

### *Rasa/etnická příslušnost, pohlaví, index tělesné hmotnosti*

#### *Pacienti s alergickým astmatem a chronickou rinosinusitidou s nosními polypy*

Populační farmakokinetika omalizumabu byla analyzována, aby se zhodnotily účinky demografických charakteristik. Analýzy těchto omezených údajů naznačují, že není nutná žádná úprava dávky pro věk (6-76 let pro pacienty s alergickým astmatem, 18-75 let pro pacienty s chronickou rinosinusitidou s nosními polypy), rasu/etnickou příslušnost, pohlaví nebo index tělesné hmotnosti (viz bod 4.2).

#### *Pacienti s CSU*

Účinky demografických charakteristik a ostatních faktorů na expozici omalizumabu byly hodnoceny na základě populační farmakokinetiky. Kromě toho byly kovarianční účinky hodnoceny analýzou vztahu mezi koncentracemi omalizumabu a klinickými odpověďmi. Tyto analýzy naznačují, že u pacientů s CSU z hlediska věku (12-75 let), rasy/etnika, pohlaví, tělesné hmotnosti, BMI, základní hodnoty IgE, autoprotilátek proti FcεRI nebo z hlediska současného užívání H2 antihistaminik nebo LTRA nejsou nutné žádné úpravy dávkování.

### *Zhoršená funkce ledvin a jater*

U alergických pacientů s astmatem nebo CSU se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater nejsou žádné farmakokinetické nebo farmakodynamické údaje (viz body 4.2 a 4.4).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bezpečnost omalizumabu byla studována u opic makaka jávského, jelikož omalizumab se váže na jejich i lidský IgE s podobnou afinitou. U některých opic byly zjištěny protilátky proti omalizumabu po opakovaném subkutánním nebo intravenózním podání. Nicméně nebyla pozorována žádná toxicita jako například onemocnění zprostředkované imunokomplexy nebo cytotoxicita podmíněná komplementem. Nevyskytl se žádný důkaz anafylaktické odpovědi následkem degranulace žírných buněk u těchto opic.

Dlouhodobé podávání omalizumabu v dávkách až 250 mg/kg (alespoň 14krát nejvyšší doporučená klinická dávka v mg/kg podle doporučené dávkovací tabulky) nehumánním primátům (dospělým i dospívajícím jedincům) bylo dobře tolerováno s výjimkou snížení počtu krevních destiček, které souviselo s dávkou a bylo závislé na věku, s větší citlivostí u nedospělých zvířat. Hladina koncentrace v séru potřebná k dosažení poklesu trombocytů o 50 % oproti výchozí hodnotě u dospělých opic makaka jávského byla zhruba 4 až 20krát vyšší než očekávané maximální klinické sérové koncentrace. Navíc u makaka jávského bylo pozorováno akutní krvácení a zánět v místě aplikace injekce.

Formální studie kancerogenity nebyly s omalizumabem provedeny.

V reprodukčních studiích u makaka jávského subkutánně podané dávky až do 75 mg/kg týdně (alespoň 8krát nejvyšší doporučená klinická dávka v mg/kg po dobu delší než 4 týdny) nevyvolaly mateřskou toxicitu, embryotoxicitu nebo teratogenní účinky, když byly podávány během organogeneze, a neměly nežádoucí účinky na fetální nebo novorozenecký růst, pokud byly podávány během těhotenství, porodu nebo kojení.

Omalizumab se vylučuje do mateřského mléka makaka jávského. Hladiny omalizumabu v mléce byly 0,15 % koncentrace v séru matky.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Prášek

Sacharosa  
Histidin  
Monohydrát histidin-hydrochloridu  
Polysorbát 20

#### Rozpouštědlo

Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

#### Po rozpuštění

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného léčivého přípravku byla prokázána po dobu 8 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a 4 hodiny při teplotě 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě po rozpuštění. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 8 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C nebo 2 hodiny při teplotě 25 °C.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).  
Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička s práškem: průhledná, bezbarvá injekční lahvička ze skla typu I s pryžovou zátkou a modrou pertlí.

Ampulka s rozpouštědlem: průhledná, bezbarvá ampulka ze skla typu I obsahující 2 ml vody pro injekci.

Balení, které obsahuje 1 injekční lahvičku prášku a 1 ampulku vody pro injekci a vícečetná balení obsahující 4 (4 x 1) injekční lahvičky prášku a 4 (4 x 1) ampulky vody pro injekci nebo 10 (10 x 1) injekčních lahviček prášku a 10 (10 x 1) ampulek vody pro injekci.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Xolair 150 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok je dodáván v jednorázové injekční lahvičce.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě po rozpuštění (viz bod 6.3).

Rozpuštění lyofilizovaného léčivého přípravku trvá 15-20 minut, ačkoliv v některých případech to může trvat déle. Zcela rekonstituovaný léčivý přípravek se jeví jako čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle hnědavě-žlutý a může v něm být několik malých bublinek nebo pěna okolo okraje injekční lahvičky. Vzhledem k viskozitě rekonstituovaného léčivého přípravku se musí věnovat péče tomu, aby se odebral celý obsah léčivého přípravku z injekční lahvičky za účelem získání 1,2 ml před tím, než je vytlačen vzduch nebo přebytečné množství roztoku ze stříkačky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/05/319/002  
EU/1/05/319/003  
EU/1/05/319/004

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 25. října 2005  
Datum posledního prodloužení registrace: 22. června 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>



## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xolair 75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka s roztokem objemu 0,5 ml obsahuje omalizumabum\* 75 mg.

\*Omalizumab je humanizovaná monoklonální protilátka vyrobená technologií rekombinantní DNA v linii savčích buněk vaječníků čínských křečků (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (injekce).

Čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle hnědavě-žlutý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Alergické astma

Xolair je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí (ve věku 6 až <12 let).

Léčbu Xolaiрем je možno použít pouze u pacientů s astmatem vyvolaným prokazatelně IgE (imunoglobulinem E) (viz bod 4.2).

#### Dospělí a dospívající (12 let a starší)

Xolair se doporučuje jako doplňková léčba ke zlepšení kontroly astmatu pacientů s těžkým perzistujícím alergickým astmatem, kteří mají pozitivní kožní test nebo reaktivitu *in vitro* na celoroční vzdušný alergen a kteří mají sníženou funkci plic ( $FEV_1 < 80\%$ ), stejně jako časté symptomy během dne nebo probouzení v noci, a kteří mají dokumentované těžké exacerbace astmatu navzdory vysokým denním dávkám inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících inhalačních beta2-agonistů.

#### Děti (6 až <12 let)

Xolair se doporučuje jako přídatná léčba ke zlepšení kontroly astmatu u pacientů s těžkým perzistujícím alergickým astmatem, kteří mají pozitivní kožní test nebo reaktivitu *in vitro* na celoroční vzdušný alergen a časté denní nebo noční příznaky buzení a kteří mají prokázané četné vážné exacerbace přesto, že užívají vysoké denní dávky inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících inhalačních beta2-agonistů.

#### Chronická rinosinitida s nosními polypy

Xolair je indikován jako přídatná terapie s intranazálními kortikosteroidy k léčbě dospělých (18 let a více) se závažnou chronickou rinosinuitidou s nosními polypy, u kterých léčba intranazálními kortikosteroidy neposkytuje odpovídající kontrolu onemocnění.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba Xolaiрем by měla být zahájena lékařem zkušeným v diagnostice a léčbě těžkého perzistujícího astmatu nebo chronické rinosinuitidy s nosními polypy.

### Dávkování

Dávkování u alergického astmatu a chronické rinosinuitidy s nosními polypy sleduje stejné principy dávkování. Vhodná dávka a frekvence podávání Xolairu u těchto onemocnění se určí podle výchozích hodnot IgE (IU/ml), které se stanoví před zahájením léčby, a dle tělesné hmotnosti (kg). Aby mohla být stanovena dávka, měla by být před podáním počáteční dávky u pacientů stanovena hladina IgE jakýmkoliv komerčním testem pro stanovení celkového IgE v séru. Na základě výsledků může být potřeba podávat 75 až 600 mg Xolairu v 1 až 4 injekcích na každé podání.

U pacientů s alergickým astmatem s výchozí hodnotou IgE nižší než 76 IU/ml je méně pravděpodobné, že se projeví přínos přípravku (viz bod 5.1). Ošetřující lékař se musí ujistit, že dospělí a dospívající pacienti s IgE nižším než 76 IU/ml a děti (6 až <12 let) s IgE nižším než 200 IU/ml mají před začátkem léčby prokázanou *in vitro* reaktivitu (RAST) na celoroční vzdušný alergen.

Viz Tabulka 1 schéma konverze a Tabulka 2 a 3 schéma stanovení dávky.

Pacientům, jejichž výchozí hodnoty hladin IgE nebo tělesná hmotnost v kilogramech jsou mimo limity dávkovací tabulky, by Xolair neměl být podáván.

Maximální doporučená dávka je 600 mg omalizumabu každé dva týdny.

**Tabulka 1 Konverze dávky na počet injekčních stříkaček, počet injekcí a celkový objem injekcí při každé aplikaci**

Dávka (mg)	Počet injekčních stříkaček		Počet injekcí	Celkový objem injekcí (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

**Tabulka 2 PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 4 TÝDNY. Dávky Xolairu (dávka v miligramech) podávané subkutánní injekcí každé 4 týdny**

Výchozí hodnota IgE (IU/ml)	Tělesná hmotnost (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										

PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 2 TÝDNY  
VIZ TABULKA 3

\*Tělesné hmotnosti pod 30 kg nebyly v pivotních studiích s chronickou rinosinuitidou s nosními polypy studovány.

**Tabulka 3 PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 2 TÝDNY. Dávky Xolairu (dávka v miligramech) podávané subkutánní injekcí každé 2 týdny**

Výchozí hodnota IgE (IU/ml)	Tělesná hmotnost (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 4 TÝDNY VIZ TABULKA 2									
>100-200	PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 4 TÝDNY VIZ TABULKA 2									
>200-300	PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 4 TÝDNY VIZ TABULKA 2									
>300-400	PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 4 TÝDNY VIZ TABULKA 2									
>400-500	PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 4 TÝDNY VIZ TABULKA 2									
>500-600	PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 4 TÝDNY VIZ TABULKA 2									
>600-700	PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 4 TÝDNY VIZ TABULKA 2									
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600	Nejsou dostatečná data pro doporučení dávky	
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600	Nejsou dostatečná data pro doporučení dávky			
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	Nejsou dostatečná data pro doporučení dávky				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600	Nejsou dostatečná data pro doporučení dávky					

\*Tělesné hmotnosti pod 30 kg nebyly v pivotních studiích s chronickou rinosinuitidou s nosními polypy studovány.

### Délka léčby, její sledování a úprava dávky

#### *Alergické astma*

Xolair je určen pro dlouhodobou léčbu. Klinické studie prokázaly, že Xolair dosahuje účinnosti po minimálně 12-16 týdnech léčby. Po 16 týdnech od zahájení léčby Xolairem by měl lékař před podáváním dalších injekcí zhodnotit účinnost léčby. Rozhodnutí o pokračování léčby Xolairem následně po 16týdenním intervalu, nebo příležitostně později, by mělo být založeno na tom, zdali je patrné výrazné zlepšení z hlediska celkové kontroly astmatu (viz bod 5.1, Celkové hodnocení účinnosti léčby lékařem).

#### *Chronická rinosinusitida s nosními polypy*

V klinických studiích s chronickou rinosinusitidou s nosními polypy byly změny skóre nosních polypů (NPS) a skóre nosní kongesce (NCS) pozorovány za 4 týdny. Potřeba pokračující léčby se má pravidelně přehodnocovat na základě závažnosti onemocnění pacienta a úrovně kontroly příznaků.

#### *Alergické astma a chronická rinosinusitida s nosními polypy*

Ukončení léčby Xolairem má obecně za následek návrat ke zvýšeným hladinám volného IgE a s tím spojeným symptomům. Celkové hladiny IgE jsou zvýšené během léčby a zůstávají zvýšené až po dobu jednoho roku po skončení léčby. Proto opětovné stanovení hladin IgE během léčby Xolairem nemůže být použito jako vodítko pro stanovení dávky. Stanovení dávky po přerušení léčby trvající méně než jeden rok by mělo být založeno na výchozích hodnotách hladin sérového IgE získaných při stanovení zahajovací dávky. Pro stanovení dávky mohou být celkové hladiny IgE v séru znovu stanoveny, jestliže léčba Xolairem byla přerušena jeden rok nebo déle.

Dávky by měly být přizpůsobeny významným změnám tělesné hmotnosti (viz Tabulka 2 a 3).

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Starší pacienti (65 let a starší)*

Pro užití Xolairu u pacientů starších více než 65 let jsou dostupné omezené údaje, ale nebylo zjištěno, že by u starších pacientů bylo nutné podávání jiné dávky než u mladších dospělých pacientů.

#### *Pacienti s poškozením ledvin nebo jater*

Nejsou k dispozici žádné studie hodnotící vliv zhoršené funkce ledvin nebo jater na farmakokinetiku Xolairu. Protože clearance omalizumabu je při klinických dávkách ovlivněna hlavně retikuloendotelovým systémem (RES), je nepravděpodobné, že by byla ovlivněna poškozením ledvin nebo jater. Protože není doporučena žádná zvláštní úprava dávkování pro tyto pacienty, Xolair by měl být podáván s opatrností (viz bod 4.4).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost Xolairu u alergického astmatu u pacientů mladších 6 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Bezpečnost a účinnost Xolairu u chronické rinosinusitidy s nosními polypy u pacientů mladších 18 let nebyla dosud stanovena.

### Způsob podání

Pouze pro subkutánní podání. Xolair nesmí být podáván intravenózně nebo intramuskulárně.

Dávky větší než 150 mg (Tabulka 1) je třeba rozdělit na dvě nebo více injekčních míst.

Pacienti bez výskytu anafylaxe v anamnéze si mohou sami aplikovat injekci Xolairu nebo jim může podat injekci ošetřovatel od 4. dávky dále, pokud lékař určí, že je to vhodné (viz bod 4.4). Pacient nebo ošetřovatel musí být proškolen ve správné technice podání injekce a v rozpoznání časných příznaků a známek závažných alergických reakcí.

Pacienty nebo ošetřovatele je třeba poučit, aby injikovali celý obsah Xolairu podle pokynů poskytnutých v příbalové informaci.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Obecné

Xolair není určen k léčbě exacerbací akutního astmatu, akutního bronchospasmu nebo status asthmaticus.

Xolair nebyl zkoumán u pacientů se syndromem hyperimmunoglobulinemie E nebo alergickou bronchopulmonální aspergilózou nebo pro prevenci anafylaktických reakcí včetně takových, které jsou vyvolané alergií na potraviny, atopickou dermatitidou nebo alergickou rinitidou. Xolair není indikován pro léčbu těchto stavů.

Léčba Xolaiрем nebyla zkoumána u pacientů s autoimunitním onemocněním, s onemocněním zprostředkovaným imunokomplexy, nebo s preexistující zhoršenou funkcí ledvin nebo jater (viz bod 4.2). Pokud je Xolair podáván těmto skupinám pacientů, měla by být zachována opatrnost.

Náhlé vysazení systémových nebo inhalačních kortikosteroidů po zahájení léčby Xolaiрем u alergického astmatu nebo u chronické rinosinusitidy s nosními polypy se nedoporučuje. Snižování dávek kortikosteroidů je nutno provádět pod přímým dohledem lékaře a je vhodné jej provádět postupně.

#### Poruchy imunitního systému

##### *Alergické reakce typu I*

Lokální nebo systémové alergické reakce typu I včetně anafylaxe a anafylaktického šoku se mohou objevit po podání omalizumabu, dokonce i po dlouhotrvající léčbě. Avšak většina těchto reakcí se objevila během 2 hodin po první a následné injekci Xolairu, ale některé se objevily až po 2 hodinách a dokonce i po více než 24 hodinách po injekci. Většina anafylaktických reakcí se objevila během prvních 3 dávek Xolairu. Proto musí být první 3 dávky podány buď zdravotnickým odborníkem nebo za jeho dohledu. Výskyt anafylaxe nesouvisející s omalizumabem v anamnéze může být rizikový faktor pro anafylaxi následující po podání Xolairu. Proto u pacientů se známým výskytem anafylaxe v anamnéze musí být Xolair podán zdravotnickým odborníkem, který by měl vždy mít léčivé přípravky dostupné k okamžitému užití pro léčbu anafylaktických reakcí následně po podání Xolairu. Pokud se objeví anafylaktická nebo jiná závažná alergická reakce, podávání Xolairu musí být okamžitě ukončeno a musí být zahájena příslušná léčebná opatření. Pacienti by měli být informováni o možnosti takových reakcí, a pokud se objeví alergická reakce, měli by vyhledat okamžitě lékařskou pomoc.

U malého počtu pacientů v klinických studiích byly detekovány protilátky proti omalizumabu (viz bod 4.8). Klinický význam protilátek proti Xolairu není dobře prostudován.

### Sérová nemoc

Sérová nemoc a reakce podobné sérové nemoci, které jsou opožděnými alergickými reakcemi typu III, byly pozorovány u pacientů léčených humanizovanými monoklonálními protilátkami včetně omalizumabu. Předpokládaný patofyziologický mechanismus zahrnuje tvorbu a ukládání imunokomplexů v důsledku vzniku protilátek proti omalizumabu. Reakce se obvykle objevila 1-5 dní po podání prvních nebo následujících injekcí, i po dlouhodobé léčbě. Příznaky poukazující na sérovou nemoc zahrnují artritidu/artralgie, vyrážku (kopřivku nebo jiné formy), horečku a lymfadenopatii. K léčbě nebo prevenci této nemoci mohou být vhodná antihistaminika a kortikosteroidy. Pacienti by měli být poučeni, aby hlásili jakékoli podezřelé příznaky.

### Syndrom Churga-Straussově a hypereozinofilní syndrom

U pacientů s těžkým astmatem se může zřídka vyskytnout systémový hypereozinofilní syndrom nebo alergická eozinofilní granulomatózní vaskulitida (syndrom Churga-Straussově), které se obvykle léčí systémovými kortikoidy.

Ve vzácných případech se mohou u pacientů léčených antiastmatickými léčivými přípravky, včetně omalizumabu, projevit systémová eozinofilie a vaskulitida. Tyto případy jsou často spojeny se snižováním léčby perorálními kortikoidy.

U těchto pacientů by lékaři měli věnovat zvýšenou pozornost možnému rozvoji eozinofilie, vaskulitické vyrážky, zhoršení plicních symptomů, abnormalit paranazálních dutin, srdečních komplikací a/nebo neuropatie.

Ve všech závažných případech výše uvedených poruch imunitního systému by mělo být zváženo vysazení omalizumabu.

### Parazitární infekce (helmintóza)

IgE může být spojený s imunologickou odpovědí na některé parazitární infekce. V placebem kontrolované studii u pacientů s chronicky vysokým rizikem helmintóz bylo prokázáno mírné zvýšení podílu infekcí ve skupině s omalizumabem, ačkoliv průběh, závažnost a odpověď na léčbu infekce se nezměnily. Četnost výskytu infekce cizopasnými červy v celkovém klinickém programu, který nebyl navržen tak, aby takové infekce prokázal, byla méně než 1 z 1 000 pacientů. Nicméně měla by být zaručena opatrnost u pacientů s vysokým rizikem infekce cizopasnými červy, zejména pokud cestují do oblastí, kde se infekce cizopasnými červy vyskytují endemicky. Pokud pacienti neodpovídají na doporučenou antiparazitární léčbu, mělo by být zváženo přerušení léčby Xolaiem.

### Jedinci senzitivní na latex

Snímatelný kryt jehly této předplněné injekční stříkačky obsahuje derivát přírodního gumového latexu. Ve snímatelném krytu jehly nebyl dosud detekován žádný přírodní gumový latex. Nicméně použití přípravku Xolair injekční roztok v předplněné injekční stříkačce nebylo u jedinců senzitivních na latex studováno, a proto je zde potenciální riziko vzniku hypersenzitivních reakcí, které nemohou být úplně vyloučeny.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Xolair může nepřímo snížit účinnost léčivých přípravků používaných k léčbě helmintóz nebo jiných parazitárních infekcí, protože v imunologické odpovědi na některé helmintózy může být zapojen IgE (viz bod 4.4).

Enzymy cytochromu P450, pumpy zajišťující efflux a mechanismy vazby na proteiny se nepodílejí na clearance omalizumabu; takže je zde malá možnost lékových interakcí. Nebyly provedeny žádné studie interakce Xolairu s léčivými přípravky ani vakcínami. Není žádný farmakologický důvod očekávat, že by se běžně předepisované léčivé přípravky užívané v léčbě astmatu nebo chronické rinosinuitidy s nosními polypy vzájemně ovlivňovaly s omalizumabem.

### Alergické astma

V klinických studiích byl Xolair běžně užíván v kombinaci s inhalačními a perorálními kortikosteroidy, inhalačními krátkodobě a dlouhodobě působícími beta agonisty, modifikátory leukotrienů, theofyliny a perorálními antihistaminiky. Nevyskytly se žádné údaje, že bezpečnost Xolairu byla změněna těmito dalšími běžně užívanými antiastmatickými léčivými přípravky. Jsou dostupné omezené údaje o užívání Xolairu v kombinaci se specifickou imunoterapií (hyposenzitizační terapie). V klinické studii, kde byl Xolair podáván společně s imunoterapií, nebyl zjištěn žádný rozdíl v bezpečnosti a účinnosti Xolairu v kombinaci se specifickou imunoterapií v porovnání s podáváním samotného Xolairu.

### Chronická rinosinuitida s nosními polypy

Xolair byl v klinických studiích používán v kombinaci s intranazálním sprejem mometasonu podle protokolu. Ostatní běžně užívané souběžně léčivé přípravky zahrnovaly jiné intranazální kortikosteroidy, bronchodilatancia, antihistaminika, antagonisty leukotrienových receptorů, adrenergika/sympatomimetika a lokální nosní anestetika. Neobjevil se žádný náznak, který by ukazoval, že bezpečnost Xolairu je při současném používání těchto ostatních běžně užívaných léčivých přípravků změněna.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Středně velké množství dat o těhotných ženách (mezi 300 – 1000 ukončených těhotenství) založené na těhotenském registru a postmarketingových spontánních hlášeníh neprokazuje žádnou malformační nebo fetoneonatalní toxicitu. Prospektivně zaměřený těhotenský registr (studie EXPECT) u 250 těhotných žen s astmatem vystavených účinkům přípravku Xolair ukázal, že prevalence větších kongenitálních anomálií byla podobná (8,1 % vs. 8,9 %) mezi registrem EXPECT a pacienty s odpovídajícím onemocněním (středně těžké a těžké astma). Interpretace dat může být ovlivněna metodologickými omezeními registru, včetně malé velikosti vzorku a designu bez randomizace.

Omalizumab přestupuje přes placentu, studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují buď přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

U primátů byl omalizumab spojován se snížením na věku závislým počtu krevních destiček, s relativní větší citlivostí u nedospělých zvířat (viz bod 5.3).

Pokud je z klinického hlediska potřeba, použití přípravku Xolair může být zváženo během těhotenství.



## Kojení

Imunoglobuliny G (IgG) jsou přítomné v lidském mléku, a proto se očekává, že omalizumab bude přítomný v lidském mléku. Dostupné údaje u samic ostatních primátů prokázaly vylučování omalizumabu do mléka (viz bod 5.3).

Registr EXPECT se 154 dětmi, které byly vystaveny účinkům přípravku Xolair během těhotenství a kojení, neprokázal nežádoucí účinky u kojených dětí. Interpretace dat může být ovlivněna metodologickými omezeními registru, včetně malé velikosti vzorku a designu bez randomizace.

Při perorálním podání procházejí proteiny imunoglobulinu G střevní proteolýzou a mají špatnou biologickou dostupnost. U kojených novorozenců/dětí se neočekávají žádné účinky. Proto, pokud je z klinického hlediska potřeba, použití přípravku Xolair může být zvaženo během kojení.

## Fertilita

Pro omalizumab nejsou k dispozici žádné údaje týkající se lidské fertility. Ve specificky navržených neklinických studiích fertility u primátů (s výjimkou člověka), včetně studií páření, nebylo pozorováno poškození samčí ani samičí fertility následně po opakovaném podávání omalizumabu v dávkách až 75 mg/kg. Dále nebyly pozorovány žádné genotoxické účinky v samostatné neklinické studii genotoxicity.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Xolair nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Alergické astma a chronická rinosinusitida s nosními polypy

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Během klinických studií u dospělých a dospívajících pacientů starších 12 let s alergickým astmatem byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolest hlavy a reakce v místě aplikace injekce, včetně bolestivosti, zduření, zarudnutí a svědění. V klinických studiích u dětí od 6 do <12 let byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolest hlavy, pyrexie a bolest v nadbřišku. Ve většině případů byly reakce mírné nebo středně závažné. V klinických studiích u pacientů ve věku 18 let a starších u chronické rinosinusitidy s nosními polypy byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolest hlavy, závratě, artralgie, bolest v nadbřišku a reakce v místě podání injekce.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 4 zaznamenává nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích celkové bezpečnosti u alergického astmatu a chronické rinosinusitidy s nosními polypy u populace léčené Xolairem podle MedDRA orgánové klasifikace a četnosti výskytu. V každé skupině četností jsou nežádoucí reakce seřazeny podle klesající závažnosti. Kategorie četností jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ). Reakce hlášené z postmarketingového sledování jsou uvedeny s frekvencí není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 4 Nežádoucí účinky u alergického astmatu a chronické rinosinuitidy s nosními polypy**

<b>Infekce a infestace</b>	
Méně časté	Faryngitida
Vzácné	Parazitární infekce
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Není známo	Idiopatická trombocytopenie, včetně těžkých případů
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Vzácné	Anafylaktická reakce, jiné závažné alergické stavy, vývoj protilátek proti omalizumabu
Není známo	Sérová nemoc, která může zahrnovat horečku a lymfadenopatii
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Bolest hlavy*
Méně časté	Synkopa, parestezie, somnolence, závrat <sup>#</sup>
<b>Cévní poruchy</b>	
Méně časté	Posturální hypotenze, zčervenání
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Méně časté	Alergický bronchospasmus, kašel
Vzácné	Otok laryngu
Není známo	Alergická granulomatózní vaskulitida (tzv. syndrom Churga-Straussové)
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté	Bolest v nadbříšku <sup>***</sup>
Méně časté	Příznaky a projevy dyspepsie, průjem, nauzea
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Méně časté	Citlivost na světlo, kopřivka, vyrážka, svědění
Vzácné	Angioedém
Není známo	Alopecie
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Časté	Artralgie <sup>†</sup>
Vzácné	Systémový lupus erythematoses (SLE)
Není známo	Myalgie, otoky kloubů
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Pyrexie <sup>**</sup>
Časté	Reakce v místě aplikace jako zduření, zarudnutí, bolest, svědění
Méně časté	Onemocnění podobné chřipce, otoky paží, zvýšení hmotnosti, únava

\*: Velmi časté u dětí od 6 do <12 let

\*\* : U dětí od 6 do <12 let

<sup>#</sup>: Časté ve studiích s nosními polypy

<sup>†</sup>: Není známo ve studiích s alergickým astmatem

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Poruchy imunitního systému

Další informace viz bod 4.4.

##### Anafylaxe

Anafylaktické reakce byly v klinických studiích vzácné. Nicméně v datech po uvedení přípravku na trh se následně po kumulativním vyhledávání v bezpečnostní databázi našlo celkem 898 případů anafylaxe. Na základě očekávané expozice 566 923 pacientoroků to mělo za následek míru hlášení přibližně 0,20 %.

#### Arteriální tromboembolické příhody (ATE)

V kontrolovaných klinických studiích a během interim analýz observační studie byla pozorována numerická nerovnováha v počtu ATE. Definice složeného endpointu ATE zahrnovala cévní mozkovou příhodu, transitorní ischemickou ataku, infarkt myokardu, nestabilní anginu pectoris a kardiovaskulární úmrtí (včetně úmrtí z neznámé příčiny). V konečné analýze observační studie byl poměr ATE na 1 000 pacientoroků 7,52 (115/15 286 pacientoroků) pro pacienty léčené Xolaiрем a 5,12 (51/9 963 pacientoroků) pro kontrolní skupinu. V multivariační analýze kontrolující základní dostupné kardiovaskulární rizikové faktory byl poměr rizik 1,32 (95 % interval spolehlivosti 0,91-1,91). V samostatné analýze poolovaných klinických studií, která zahrnovala všechny randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studie trvající 8 nebo více týdnů, byl poměr ATE na 1 000 pacientoroků 2,69 (5/1 856 pacientoroků) pro pacienty léčené Xolaiрем a 2,38 (4/1 680 pacientoroků) pro pacienty užívající placebo (relativní riziko 1,13, 95 % interval spolehlivosti 0,24-5,71).

#### Krevní destičky

V klinických studiích mělo několik pacientů počet krevních destiček pod spodní hranici normálního laboratorního rozmezí. Žádná z těchto změn nebyla spojena s epizodami krvácení nebo se snížením hemoglobinu. U lidí (pacientů nad 6 let) nebylo hlášeno trvalé snížení počtu krevních destiček, které bylo pozorováno u ostatních primátů (viz bod 5.3), přestože z postmarketingového sledování byly ojediněle hlášeny případy idiopatické trombocytopenie, včetně těžkých případů.

#### Parazitární infekce

Placebem kontrolovaná studie u pacientů s chronicky vysokým rizikem helmintóz ukázala mírně zvýšenou četnost výskytu infekcí u pacientů užívajících omalizumab ve srovnání s kontrolní skupinou. Toto zvýšení nebylo statisticky signifikantní. Průběh, závažnost a odpověď na léčbu infekcí se nezměnily (viz bod 4.4).

#### Systémový lupus erythematoses

U pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem a chronickou spontánní urtikarií (CSU) byly hlášeny případy systémového lupus erythematoses (SLE) z klinických studií a postmarketingových hlášení. Patogeneze SLE není dobře známa.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

Maximální tolerovaná dávka Xolairu nebyla stanovena. Pacientům byly podány jednorázové intravenózní dávky až do 4 000 mg, aniž by se prokázala dávkou vymezená toxicita. Nejvyšší úhrnná dávka podaná pacientům byla 44 000 mg po dobu 20 týdnů a tato dávka neměla za následek žádné akutní nežádoucí účinky.

Pokud je podezření z předávkování, pacient by měl být sledován pro výskyt jakýchkoli neobvyklých známek nebo příznaků. Měla by být vyhledána lékařská pomoc a zahájena vhodná opatření.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léciva pro onemocnění spojená s obstrukcí dýchacích cest, jiná systémová léčiva pro onemocnění spojená s obstrukcí dýchacích cest, ATC kód: R03DX05

Omalizumab je z rekombinantní DNA odvozená humanizovaná monoklonální protilátka, která se selektivně váže na lidský imunoglobulin E (IgE). Protilátka je typu IgG1 kappa, která sestává ze skeletu lidské protilátky a z části odvozené z myši monoklonální protilátky, která váže IgE.

#### Mechanismus účinku

Omalizumab se váže na IgE a předchází vazbě IgE k FcεRI (receptorům s vysokou afinitou k IgE) na bazofilech a mastocytech, čímž se redukuje množství volného IgE, který je využitelný ke spuštění alergické kaskády. Léčba Xolaiem u atopických pacientů měla za následek nápadný pokles FcεRI receptorů na bazofilech. Léčba Xolaiem inhibuje zánět zprostředkovaný IgE, což je prokázáno snížením krevních a tkáňových eozinofilů a snížením zánětlivých mediátorů, včetně IL-4, IL-5 a IL-13 pomocí přirozených, adaptivních a neimunních buněk.

#### Farmakodynamické účinky

##### Alergické astma

Uvolnění histaminu *in vitro* z bazofilů izolovaných od jedinců léčených Xolaiem bylo snižené přibližně o 90 % po stimulaci alergemem oproti hodnotám před léčbou.

V klinických studiích u pacientů s alergickým astmatem byly sérové hladiny volného IgE sníženy v závislosti na dávce během 1 hodiny od první dávky a zůstaly snižené mezi dávkami. Po jednom roce od ukončení léčby Xolaiem se hladiny IgE vrátily na úroveň před léčbou, aniž by byl pozorován rebound fenomén v hladinách IgE po vysazení léčivého přípravku.

##### *Chronická rinosinitida s nosními polypy*

V klinických studiích u pacientů s chronickou rinosinitidou s nosními polypy vedla léčba Xolaiem ke snížení volného IgE v séru (přibližně 95 %) a ke zvýšení hladin celkového IgE v séru, v podobném rozsahu, jako bylo pozorováno u pacientů s alergickým astmatem. Hladiny celkového IgE v séru se zvýšily v důsledku formování komplexů omalizumab-IgE, které mají pomalejší rychlost vylučování v porovnání s volným IgE.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Alergické astma

###### Dospělí a dospívající ≥12 let

Účinnost a bezpečnost Xolairu byla prokázána ve 28týdenní dvojité zaslepené placebem kontrolované studii (studie 1) zahrnující 419 těžkých alergických astmatiků ve věku 12-79 let, kteří měli sníženou plicní funkci (FEV<sub>1</sub> 40-80 % predikční hodnoty) a nedostatečnou kontrolu astmatických symptomů, přestože dostávali vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících beta2-agonistů. Pacienti přicházející v úvahu prodělali četné exacerbace astmatu vyžadující systémovou léčbu kortikosteroidy nebo byli hospitalizováni nebo navštívili lékařskou pohotovostní službu kvůli těžké exacerbaci astmatu v posledním roce navzdory průběžné léčbě vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působícími beta2-agonisty. Subkutánně podávaný Xolair nebo placebo byly podávány jako doplňková léčba k >1 000 mikrogramům beklometason-dipropionátu (nebo jeho ekvivalentu) plus beta2-agonisty s dlouhodobým účinkem. Perorální kortikosteroid, theofylin a modifikátory leukotrienů byly dovoleny jako udržovací terapie (22 %, 27 %, resp. 35 % pacientů).

Primárním endpointem bylo sledování výskytu exacerbací astmatu vyžadujících léčbu vysokými dávkami systémových kortikosteroidů. Omalizumab redukoval četnost výskytu exacerbací astmatu o 19 % ( $p = 0,153$ ). Další hodnocení, která ukázala statistický význam ( $p < 0,05$ ) ve prospěch Xolairu, zahrnovala snížení závažných exacerbací (kde funkce plic u pacientů byla redukována až pod 60 % nejlepší osobní hodnoty a bylo zapotřebí systémových kortikosteroidů) a neodkladných návštěv lékaře souvisejících s astmatem (zahrnovaly hospitalizaci, pohotovostní lékařskou službu a neplánované návštěvy u lékaře) a zlepšení astmatických symptomů a funkce plic podle celkového zhodnocení účinnosti léčby lékařem, Asthma-related Quality of Life (AQL).

Podle analýzy podskupin klinicky významný prospěch léčby Xolairem měli spíše pacienti s celkovou hladinou IgE  $\geq 76$  IU/ml před léčbou. U těchto pacientů ve studii 1 Xolair redukoval četnost výskytu exacerbací astmatu o 40 % ( $p = 0,002$ ). Kromě toho více pacientů mělo klinicky významnou odpověď v populaci s celkovým IgE  $\geq 76$  IU/ml v programu Xolair při těžkém astmatu. Tabulka 5 zahrnuje výsledky u celkové populace ve studii 1.

**Tabulka 5 Výsledky studie 1**

	Populace studie 1 celkem	
	Xolair N=209	Placebo N=210
<b>Exacerbace astmatu</b>		
Četnost výskytu za 28týdenní období	0,74	0,92
% redukce, p-hodnota pro poměr četnosti	19,4 %, $p = 0,153$	
<b>Exacerbace závažného astmatu</b>		
Četnost výskytu za 28týdenní období	0,24	0,48
% redukce, p-hodnota pro poměr četnosti	50,1 %, $p = 0,002$	
<b>Návštěvy lékaře v naléhavých případech</b>		
Četnost výskytu za 28týdenní období	0,24	0,43
% redukce, p-hodnota pro poměr četnosti	43,9 %, $p = 0,038$	
<b>Celkové zhodnocení lékařem</b>		
% reagujících*	60,5 %	42,8 %
Hodnota p **	<0,001	
<b>AQL zlepšení</b>		
% pacientů se zlepšením $\geq 0,5$	60,8 %	47,8 %
Hodnota p	0,008	

\* nápadné zlepšení nebo kompletní kontrola

\*\* p-hodnota pro celkové zhodnocení

Studie 2 hodnotila účinnost a bezpečnost Xolairu u skupiny 312 osob s těžkým alergickým astmatem, která odpovídala populaci ve studii 1. Léčba Xolairem v této otevřené studii vedla ke snížení četnosti výskytu klinicky významných exacerbací astmatu o 61% oproti běžné léčbě astmatu podávané samotné.

Čtyři další velké placebem kontrolované podpůrné studie trvající 28 až 52 týdnů na 1 722 dospělých a dospívajících (studie 3, 4, 5, 6) hodnotily účinnost a bezpečnost Xolairu u pacientů s těžkým perzistujícím astmatem. Kontrola astmatu u většiny pacientů byla nedostatečná, ale užívali méně konkomitantní léčby astmatu než pacienti ve studiích 1 a 2. Studie 3-5 použily exacerbace jako primární endpoint, zatímco studie 6 primárně hodnotila snížení množství inhalačních kortikosteroidů.

Ve studiích 3, 4 a 5 se u pacientů léčených Xolaiрем snížila četnost výskytu exacerbací astmatu o 37,5 % ( $p = 0,027$ ), 40,3 % ( $p < 0,001$ ), respektive o 57,6 % ( $p < 0,001$ ) oproti placebu.

Ve studii 6 bylo schopno významně více pacientů s těžkým alergickým astmatem léčených Xolaiрем redukovat svou dávku flutikasonu až na  $\leq 500$  mikrogramů/den bez zhoršení kontroly astmatu (60,3 %) oproti skupině s placebem (45,8 %,  $p < 0,05$ ).

Skóre kvality života bylo měřeno pomocí dotazníku Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire. Ve všech šesti studiích došlo ke statisticky významnému zlepšení skóre kvality života oproti výchozím hodnotám u pacientů užívajících Xolair oproti skupině placebo nebo kontrolní skupině.

Celkové hodnocení účinnosti léčby lékařem:

Celkové zhodnocení lékařem bylo provedeno v pěti z výše uvedených studií jako obsáhlé celkové posouzení kontroly astmatu vykonané ošetřujícím lékařem. Lékař vzal do úvahy PEF (peak expiratory flow = vrcholová výdechová rychlost), denní a noční symptomy, užití záchranné medikace, spirometrii a exacerbace. Ve všech pěti studiích se u významně většího podílu pacientů léčených Xolaiрем vyhodnotilo, že dosáhli buď výrazného zlepšení, nebo kompletní kontroly astmatu oproti skupině pacientů, kteří dostávali placebo.

*Děti 6 až <12 let*

Primární doklad bezpečnosti a účinnosti Xolairu u skupiny pacientů od 6 do <12 let vycházel z randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované, multicentrické studie (studie 7).

Studie 7 byla placebem kontrolovaná studie zahrnující podskupinu ( $N=235$ ) pacientů, u kterých byla určena současná indikace, kteří byli léčeni vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů (ekvivalent  $\geq 500$   $\mu\text{g}/\text{den}$  flutikasonu) a dlouhodobě působícími beta-agonisty.

Klinicky významná exacerbace byla definována jako zhoršení příznaků astmatu dle posouzení zkoušejícího lékaře, vyžadující zdvojnásobení výchozí dávky inhalačních kortikosteroidů po dobu minimálně 3 dnů a/nebo vyžadující záchrannou léčbu systémovými (perorálními nebo intravenózními) kortikosteroidy po dobu minimálně 3 dnů.

Ve specifické podskupině pacientů, kteří užívali vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů, bylo u skupiny pacientů užívajících omalizumab zaznamenáno statisticky signifikantní snížení výskytu exacerbací ve srovnání se skupinou užívající placebo. Ve 24. týdnu představoval rozdíl mezi léčenými skupinami 34 % (poměr výskytu 0,662,  $p=0,047$ ) relativní snížení u pacientů léčených omalizumabem oproti skupině pacientů léčených placebem. V druhé, dvojitě slepé, 28týdenní léčebné periodě představoval rozdíl mezi léčenými skupinami 63 % (poměr výskytu 0,37,  $p < 0,001$ ) relativní snížení u pacientů léčených omalizumabem ve srovnání s pacienty léčenými placebem.

Během 52týdenní, dvojitě slepé léčby (zahrnující 24týdenní fázi s fixními dávkami steroidů a 28týdenní fázi s úpravou dávkování steroidů) představoval rozdíl mezi léčebnými skupinami 50 % (poměr výskytu 0,504,  $p < 0,001$ ) relativní snížení počtu exacerbací u pacientů léčených omalizumabem.

Během 52týdenní léčby vykazovala skupina pacientů užívající omalizumab větší pokles použití záchranné medikace beta-agonistů než skupina pacientů užívajících placebo, přestože tento rozdíl mezi léčebnými skupinami nebyl statisticky signifikantní. Z celkového vyhodnocení účinnosti léčby na konci 52týdenní léčby u podskupiny těžkých pacientů užívajících vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících beta-agonistů vyplývá, že poměr pacientů, kteří prokázali „vynikající“ účinnost, byl u skupiny užívající omalizumab vyšší a poměr pacientů s „průměrnou“ nebo „slabou“ účinností byl nižší ve srovnání s pacienty užívajícími placebo; rozdíl mezi léčebnými skupinami byl statisticky významný ( $p < 0,001$ ), zatímco mezi skupinou s omalizumabem a skupinou s placebem nebyly žádné rozdíly z hlediska subjektivních hodnot kvality života pacienta.

### Chronická rinosinusitida s nosními polypy

Bezpečnost a účinnost Xolairu byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité-zaslepených, placebem kontrolovaných studiích u pacientů s chronickou rinosinusitidou s nosními polypy (Tabulka 7). Pacienti dostávali Xolair nebo placebo subkutánně každé 2 nebo 4 týdny (viz bod 4.2). Všichni pacienti dostávali během studie základní léčbu intranazálním mometasonem. Předchozí sino-nazální operace nebo předchozí použití systémových kortikosteroidů nebylo požadováno pro zařazení do těchto studií. Pacienti užívali Xolair nebo placebo po dobu 24 týdnů, následovaných 4týdenním obdobím dalšího sledování. Demografické a základní charakteristiky, včetně alergických komorbidit, jsou popsány v Tabulce 6.

**Tabulka 6 Demografické a základní charakteristiky studií s nosními polypy**

Parametr	Studie 1 s nosními polypy N=138	Studie 2 s nosními polypy N=127
Průměrný věk (roky) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% mužů	63,8	65,4
Pacienti se systémovým používáním kortikosteroidů v předchozím roce (%)	18,8	26,0
Skóre bilaterálních endoskopických nazálních polypů (NPS): průměr (SD), rozmezí 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Skóre nosní kongesce (NCS): průměr (SD), rozmezí 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Skóre čichového smyslu: průměr (SD), rozmezí 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
SNOT-22 celkové skóre: průměrné (SD) rozmezí 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Eozinofily v krvi (buňky/ $\mu$ l): průměr (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Celkový IgE IU/ml: průměr (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
mírné (%)	37,8	32,5
středně těžké (%)	58,1	58,4
těžké (%)	4,1	9,1
Respirační onemocnění zhoršené aspirinem (%)	19,6	35,4
Alergická rinitida	43,5	42,5

SD = směrodatná odchylka; SNOT-22 = Dotazník s výsledky sinonazálního Testu 22; IgE = imunoglobulin E; IU = mezinárodní jednotky (international units). U NPS, NCS a SNOT-22 vyšší skóre ukazují na větší závažnost onemocnění.

Koprimárními endpointy byly skóre bilaterálních nazálních polypů (NPS) a skóre průměrné denní nazální kongesce (NCS) v týdnu 24. V obou studiích 1 a 2 s nosními polypy se projevila u pacientů užívajících Xolair statisticky významná větší zlepšení z počátečního stavu v týdnu 24 u NPS a týdenních průměrných NCS, než u pacientů užívajících placebo. Výsledky ze studií 1 a 2 s nosními polypy jsou uvedeny v Tabulce 7.

**Tabulka 7 Změna z počátečního stavu v týdnu 24 v klinických skóre ze studie 1 s nosními polypy, ze studie 2 s nosními polypy a poolovaná data**

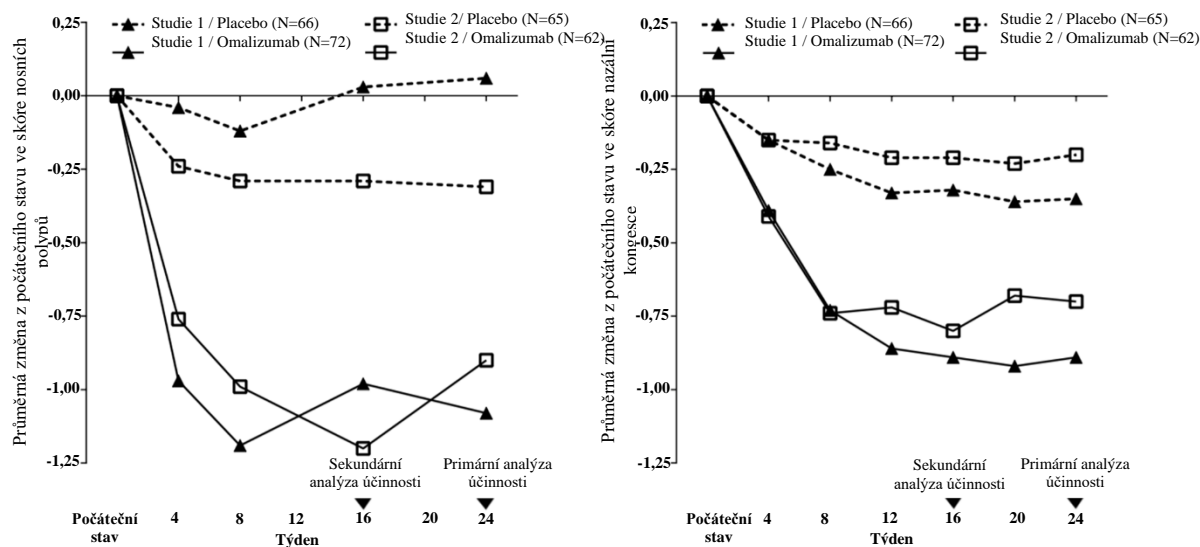
	Studie 1 s nosními polypy		Studie 2 s nosními polypy		Nosní polypy – poolované výsledky	
	Placebo	Xolair	Placebo	Xolair	Placebo	Xolair
N	66	72	65	62	131	134
Skóre nosních polypů						
Průměrná počáteční hodnota	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Metodou LS vypočítaná průměrná změna v týdnu 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Rozdíl (95%) CI	-1,14 (-1,59, -0,69)		-0,59 (-1,05, -0,12)		-0,86 (-1,18, -0,54)	
p-hodnota	<0,0001		0,0140		<0,0001	
7-denní průměr denního skóre nazální kongesce						
Průměrná počáteční hodnota	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Metodou LS vypočítaná průměrná změna v týdnu 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Rozdíl (95%) CI	-0,55 (-0,84, -0,25)		-0,50 (-0,80, -0,19)		-0,52 (-0,73, -0,31)	
p-hodnota	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Průměrná počáteční hodnota	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Metodou LS vypočítaná průměrná změna v týdnu 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Rozdíl (95%)	-1,91 (-2,85, -0,96)		-2,09 (-3,00, -1,18)		-1,98 (-2,63, -1,33)	
p-hodnota	0,0001		<0,0001		<0,0001	



SNOT-22						
Průměrná počáteční hodnota	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Metodou LS vypočítaná průměrná změna v týdnu 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Rozdíl (95%)	-16,12 (-21,86, -10,38)		-15,04 (-21,26, -8,82)		-15,36 (-19,57, -11,16)	
p-hodnota (MID = 8,9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Průměrná počáteční hodnota	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Metodou LS vypočítaná průměrná změna v týdnu 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Rozdíl (95%)	3,81 (1,38, 6,24)		3,86 (1,57, 6,15)		3,84 (2,17, 5,51)	
p-hodnota	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=metoda nejmenších čtverců; CI = interval spolehlivosti; TNSS = celkové skóre nosních příznaků; SNOT-22 = Dotazník s výsledky sinonazálního Testu 22; UPSIT = Čichový identifikační test z Univerzity Pensylvánie; MID = minimální důležitý rozdíl.

**Obrázek 1 Průměrná změna z počátečního stavu ve skóre nazální kongesce a průměrná změna z počátečního stavu ve skóre nosních polypů podle léčebných skupin ve studii 1 a 2 s nosními polypy**



V prespecifikované poolované analýze záchrané léčby (systémové kortikosteroidy po  $\geq 3$  za sebou jdoucí dny nebo nosní polypektomie) byl během 24týdenní léčebné periody podíl pacientů vyžadujících záchranou léčbu nižší u Xolairu v porovnání s placebem (2,3 % versus 6,2 %, v uvedeném pořadí). Poměrné riziko (odds-ratio) užívání záchrané léčby bylo u Xolairu v porovnání s placebem 0,38 (95% CI: 0,10, 1,49). Ani v jedné studii nebyly hlášeny sinonazální operace.

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost přípravku Xolair u pacientů s chronickou rinosinuitidou s nosními polypy, kteří se účastnili studií 1 a 2 s nosními polypy, byla zhodnocena v prodloužené otevřené studii. Data účinnosti z této studie naznačují, že klinický prospěch, který se dostavil v týdnu 24, trval do konce týdne 52. Bezpečnostní data byla celkově konzistentní se známým bezpečnostním profilem omalizumabu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika omalizumabu byla studována u dospělých a dospívajících pacientů s alergickým astmatem, jakož i u dospělých pacientů s chronickou rinosinuitidou s nosními polypy. Obecné farmakokinetické charakteristiky omalizumabu jsou u těchto patientských populací podobné.

### Absorpce

Průměrná absolutní hodnota biologické dostupnosti omalizumabu je 62 % po subkutánním podání. Po jednorázové subkutánní dávce dospělým a dospívajícím pacientům s astmatem se omalizumab absorboval pomalu a dosáhl maximální koncentrace v séru průměrně po 7-8 dnech. Farmakokinetika omalizumabu je lineární v dávkách vyšších než 0,5 mg/kg. Po opakovaných dávkách omalizumabu byly plochy pod křivkou sérové koncentrace v čase ode dne 0 až po den 14 v rovnovážném stavu až 6x větší oproti těm po první dávce.

Podání Xolairu vyrobeného ve formě lyofilizátu nebo roztoku vedlo k podobným profilům sérové koncentrace omalizumabu v čase.

### Distribuce

*In vitro* omalizumab tvoří s IgE komplexy omezené velikosti. Precipitující komplexy a komplexy s molekulovou hmotností větší než jeden milion daltonů nejsou pozorovány *in vitro* anebo *in vivo*. Zdánlivý distribuční objem u pacientů po subkutánním podání byl  $78 \pm 32$  ml/kg.

### Eliminace

Clearance omalizumabu zahrnuje průběh clearance IgG stejně tak jako clearance prostřednictvím specifické vazby a tvorby komplexů s cílovým ligandem IgE. Vylučování IgG v játrech zahrnuje odbourávání v retikuloendotelovém systému a endotelových buňkách. Intaktní IgG je také vylučován žlučí. U pacientů s astmatem činil průměrný poločas eliminace omalizumabu ze séra 26 dní, s clearance v průměru  $2,4 \pm 1,1$  ml/kg/den. Kromě toho zdvojnásobení tělesné hmotnosti přibližně zdvojnásobuje danou clearance.

### Vlastnosti patientské populace

#### Věk, rasa/etnikum, pohlaví, BMI (Body Mass Index)

Populační farmakokinetika Xolairu byla analyzována, aby se zhodnotily účinky demografických charakteristik. Analýzy těchto omezených údajů naznačují, že není nutná žádná úprava dávky pro věk (6-76 let pro pacienty s alergickým astmatem, 18-75 let pro pacienty s chronickou rinosinuitidou s nosními polypy), rasu/etnickou příslušnost, pohlaví nebo BMI (viz bod 4.2).

#### Zhoršená funkce ledvin a jater

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater nejsou žádné farmakokinetické nebo farmakodynamické údaje (viz body 4.2 a 4.4).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Bezpečnost omalizumabu byla studována u opic makaka jávského, jelikož omalizumab se váže na jejich i lidský IgE s podobnou afinitou. U některých opic byly zjištěny protilátky proti omalizumabu po opakovaném subkutánním nebo intravenózním podání. Nicméně nebyla pozorována žádná toxicita jako například onemocnění zprostředkované imunokomplexy nebo cytotoxicita podmíněná komplementem. Nevyskytl se žádný důkaz anafylaktické odpovědi následkem degranulace žírných buněk u těchto opic.

Dlouhodobé podávání omalizumabu v dávkách až 250 mg/kg (alespoň 14krát nejvyšší doporučená klinická dávka v mg/kg podle doporučené dávkovací tabulky) nehumánním primátům (dospělým i dospívajícím jedincům) bylo dobře tolerováno s výjimkou snížení počtu krevních destiček, které souviselo s dávkou a bylo závislé na věku, s větší citlivostí u nedospělých zvířat. Hladina koncentrace v séru potřebná k dosažení poklesu trombocytů o 50 % oproti výchozí hodnotě u dospělých opic makaka jávského byla zhruba 4 až 20krát vyšší než očekávané maximální klinické sérové koncentrace. Navíc u makaka jávského bylo pozorováno akutní krvácení a zánět v místě aplikace injekce.

Formální studie kancerogenity nebyly s omalizumabem provedeny.

V reprodukčních studiích u makaka jávského subkutánně podané dávky až do 75 mg/kg týdně (alespoň 8krát nejvyšší doporučená klinická dávka v mg/kg po dobu delší než 4 týdny) nevyvolaly mateřskou toxicitu, embryotoxicitu nebo teratogenní účinky, když byly podávány během organogeneze, a neměly nežádoucí účinky na fetální nebo novorozenecký růst, pokud byly podávány během těhotenství, porodu nebo kojení.

Omalizumab se vylučuje do mateřského mléka makaka jávského. Hladiny omalizumabu v mléce byly 0,15 % koncentrace v séru matky.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Arginin-hydrochlorid  
Histidin-hydrochlorid  
Histidin  
Polysorbát 20  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

18 měsíců.

Přípravek může být ponechán po celkovou dobu 48 hodin při teplotě 25 °C. Pokud je to nutné, můžete vrátit přípravek do lednice pro pozdější použití.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Roztok o objemu 0,5 ml v předplněné injekční stříkačce (ze skla typu I) s vsazenou injekční jehlou (nerezová ocel), pístovou zátkou (typ I) a ochranným krytem jehly.

Balení obsahující 1 předplněnou injekční stříkačku a vícečetná balení obsahující 4 (4 x 1) nebo 10 (10 x 1) předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Xolair 75 mg injekční roztok je dodáván v jednorázové předplněné injekční stříkačce pro jednotlivé použití. Injekční stříkačka má být vyjmuta z chladničky 20 minut před podáním injekce, aby dosáhla pokojové teploty.

### Instrukce pro likvidaci

Ihned zlikvidujte použitou injekční stříkačku do k tomuto účelu vyhrazeného kontejneru.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/05/319/005  
EU/1/05/319/006  
EU/1/05/319/007

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 25. října 2005  
Datum posledního prodloužení registrace: 22. června 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xolair 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka s roztokem objemu 1 ml obsahuje omalizumabum\* 150 mg.

\*Omalizumab je humanizovaná monoklonální protilátka vyrobená technologií rekombinantní DNA v linii savčích buněk vaječníků čínských křečků (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (injekce).

Čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle hnědavě-žlutý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Alergické astma

Xolair je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí (ve věku 6 až <12 let).

Léčbu Xolaiрем je možno použít pouze u pacientů s astmatem vyvolaným prokazatelně IgE (imunoglobulinem E) (viz bod 4.2).

#### Dospělí a dospívající (12 let a starší)

Xolair se doporučuje jako doplňková léčba ke zlepšení kontroly astmatu pacientů s těžkým perzistujícím alergickým astmatem, kteří mají pozitivní kožní test nebo reaktivitu *in vitro* na celoroční vzdušný alergen a kteří mají sníženou funkci plic ( $FEV_1 < 80\%$ ), stejně jako časté symptomy během dne nebo probouzení v noci, a kteří mají dokumentované těžké exacerbace astmatu navzdory vysokým denním dávkám inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících inhalačních beta2-agonistů.

#### Děti (6 až <12 let)

Xolair se doporučuje jako přídatná léčba ke zlepšení kontroly astmatu u pacientů s těžkým perzistujícím alergickým astmatem, kteří mají pozitivní kožní test nebo reaktivitu *in vitro* na celoroční vzdušný alergen a časté denní nebo noční příznaky buzení a kteří mají prokázané četné vážné exacerbace přesto, že užívají vysoké denní dávky inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících inhalačních beta2-agonistů.

#### Chronická rinosinusitida s nosními polypy

Xolair je indikován jako přídatná terapie s intranazálními kortikosteroidy k léčbě dospělých (18 let a více) se závažnou chronickou rinosinusitidou s nosními polypy, u kterých léčba intranazálními kortikosteroidy neposkytuje odpovídající kontrolu onemocnění.

## Chronická spontánní urtikarie (CSU)

Xolair je indikován jako přídatná terapie k léčbě chronické spontánní urtikarie u dospělých a dospívajících pacientů (ve věku 12 let a více) s nedostatečnou odpovědí na léčbu H1 antihistaminiky.

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčba Xolaiрем by měla být zahájena lékařem zkušeným v diagnostice a léčbě těžkého perzistujícího astmatu, chronické rinosinusitidy s nosními polypy nebo chronické spontánní urtikarie.

#### Dávkování

##### Alergické astma a chronická rinosinusitida s nosními polypy

Dávkování u alergického astmatu a chronické rinosinusitidy s nosními polypy sleduje stejné principy dávkování. Vhodná dávka a frekvence podávání Xolairu u těchto onemocnění se určí podle výchozích hodnot IgE (IU/ml), které se stanoví před zahájením léčby, a dle tělesné hmotnosti (kg). Aby mohla být stanovena dávka, měla by být před podáním počáteční dávky u pacientů stanovena hladina IgE jakýmkoliv komerčním testem pro stanovení celkového IgE v séru. Na základě výsledků může být potřeba podávat 75 až 600 mg Xolairu v 1 až 4 injekcích na každé podání.

U pacientů s alergickým astmatem s výchozí hodnotou IgE nižší než 76 IU/ml je méně pravděpodobné, že se projeví přínos přípravku (viz bod 5.1). Ošetřující lékař se musí ujistit, že dospělí a dospívající pacienti s IgE nižším než 76 IU/ml a děti (6 až <12 let) s IgE nižším než 200 IU/ml mají před začátkem léčby prokázanou *in vitro* reaktivitu (RAST) na celoroční vzdušný alergen.

Viz Tabulka 1 schéma konverze a Tabulka 2 a 3 schéma stanovení dávky.

Pacientům, jejichž výchozí hodnoty hladin IgE nebo tělesná hmotnost v kilogramech jsou mimo limity dávkovací tabulky, by Xolair neměl být podáván.

Maximální doporučená dávka je 600 mg omalizumabu každé dva týdny.

**Tabulka 1 Konverze dávky na počet injekčních stříkaček, počet injekcí a celkový objem injekcí při každé aplikaci**

Dávka (mg)	Počet injekčních stříkaček		Počet injekcí	Celkový objem injekcí (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

**Tabulka 2 PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 4 TÝDNY. Dávky Xolairu (dávka v miligramech) podávané subkutánní injekcí každé 4 týdny**

Výchozí hodnota IgE (IU/ml)	Tělesná hmotnost (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	PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 2 TÝDNY VIZ TABULKA 3									
>900-1000	PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 2 TÝDNY VIZ TABULKA 3									
>1000-1100	PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 2 TÝDNY VIZ TABULKA 3									

\*Tělesné hmotnosti pod 30 kg nebyly v pivotních studiích s chronickou rinosinusitidou s nosními polypy studovány.

**Tabulka 3 PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 2 TÝDNY. Dávky Xolairu (dávka v miligramech) podávané subkutánní injekcí každé 2 týdny**

Výchozí hodnota IgE (IU/ml)	Tělesná hmotnost (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 4 TÝDNY VIZ TABULKA 2									
>100-200	PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 4 TÝDNY VIZ TABULKA 2									
>200-300	PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 4 TÝDNY VIZ TABULKA 2									
>300-400	PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 4 TÝDNY VIZ TABULKA 2									
>400-500	PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 4 TÝDNY VIZ TABULKA 2									
>500-600	PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 4 TÝDNY VIZ TABULKA 2									
>600-700	PODÁVÁNÍ KAŽDÉ 4 TÝDNY VIZ TABULKA 2									
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600	Nejsou dostatečná data pro doporučení dávky	
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600	Nejsou dostatečná data pro doporučení dávky			
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	Nejsou dostatečná data pro doporučení dávky				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600	Nejsou dostatečná data pro doporučení dávky					

\*Tělesné hmotnosti pod 30 kg nebyly v pivotních studiích s chronickou rinosinuitidou s nosními polypy studovány.



### Délka léčby, její sledování a úprava dávky

#### *Alergické astma*

Xolair je určen pro dlouhodobou léčbu. Klinické studie prokázaly, že Xolair dosahuje účinnosti po minimálně 12-16 týdnech léčby. Po 16 týdnech od zahájení léčby Xolairem by měl lékař před podáváním dalších injekcí zhodnotit účinnost léčby. Rozhodnutí o pokračování léčby Xolairem následně po 16týdenním intervalu, nebo příležitostně později, by mělo být založeno na tom, zdali je patrné výrazné zlepšení z hlediska celkové kontroly astmatu (viz bod 5.1, Celkové hodnocení účinnosti léčby lékařem).

#### *Chronická rinosinusitida s nosními polypy*

V klinických studiích s chronickou rinosinusitidou s nosními polypy byly změny skóre nosních polypů (NPS) a skóre nosní kongesce (NCS) pozorovány za 4 týdny. Potřeba pokračující léčby se má pravidelně přehodnocovat na základě závažnosti onemocnění pacienta a úrovně kontroly příznaků.

#### *Alergické astma a chronická rinosinusitida s nosními polypy*

Ukončení léčby Xolairem má obecně za následek návrat ke zvýšeným hladinám volného IgE a s tím spojeným symptomům. Celkové hladiny IgE jsou zvýšené během léčby a zůstávají zvýšené až po dobu jednoho roku po skončení léčby. Proto opětovné stanovení hladin IgE během léčby Xolairem nemůže být použito jako vodítko pro stanovení dávky. Stanovení dávky po přerušení léčby trvající méně než jeden rok by mělo být založeno na výchozích hodnotách hladin sérového IgE získaných při stanovení zahajovací dávky. Pro stanovení dávky mohou být celkové hladiny IgE v séru znovu stanoveny, jestliže léčba Xolairem byla přerušena jeden rok nebo déle.

Dávky by měly být přizpůsobeny významným změnám tělesné hmotnosti (viz Tabulka 2 a 3).

#### Chronická spontánní urtikarie (CSU)

Doporučená dávka je 300 mg, podávaných subkutánní injekcí každé čtyři týdny.

Předepisujícím lékařům se doporučuje pravidelně přehodnotit potřebu pokračování léčby.

Zkušenosti z klinického hodnocení dlouhodobé léčby trvající déle než 6 měsíců v této indikaci jsou omezené.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Starší pacienti (65 let a starší)*

Pro užití Xolairu u pacientů starších více než 65 let jsou dostupné omezené údaje, ale nebylo zjištěno, že by u starších pacientů bylo nutné podávání jiné dávky než u mladších dospělých pacientů.

##### *Pacienti s poškozením ledvin nebo jater*

Nejsou k dispozici žádné studie hodnotící vliv zhoršené funkce ledvin nebo jater na farmakokinetiku omalizumabu. Protože clearance omalizumabu je při klinických dávkách ovlivněna hlavně retikuloendotelovým systémem (RES), je nepravděpodobné, že by byla ovlivněna poškozením ledvin nebo jater. Protože není doporučena žádná zvláštní úprava dávkování pro tyto pacienty, Xolair by měl být podáván s opatrností (viz bod 4.4).

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost Xolairu v případě alergického astmatu u pacientů mladších 6 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Bezpečnost a účinnost Xolairu u chronické rinosinusitidy s nosními polypy u pacientů mladších 18 let nebyla dosud stanovena.

Bezpečnost a účinnost Xolairu v případě chronické spontánní urtikarie u pacientů mladších 12 let nebyla dosud stanovena.

### Způsob podání

Pouze pro subkutánní podání. Xolair nesmí být podáván intravenózně nebo intramuskulárně.

Dávky větší než 150 mg (Tabulka 1) je třeba rozdělit na dvě nebo více injekčních míst.

Pacienti bez výskytu anafylaxe v anamnéze si mohou sami aplikovat injekci Xolairu nebo jim může podat injekci ošetřovatel od 4. dávky dále, pokud lékař určí, že je to vhodné (viz bod 4.4). Pacient nebo ošetřovatel musí být proškolen ve správné technice podání injekce a v rozpoznání časných příznaků a známek závažných alergických reakcí.

Pacienty nebo ošetřovatele je třeba poučit, aby injikovali celý obsah Xolairu podle pokynů poskytnutých v příbalové informaci.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Obecné

Xolair není určen k léčbě exacerbací akutního astmatu, akutního bronchospasmu nebo status asthmaticus.

Xolair nebyl zkoumán u pacientů se syndromem hyperimmunoglobulinemie E nebo alergickou bronchopulmonální aspergilózou nebo pro prevenci anafylaktických reakcí včetně takových, které jsou vyvolané alergií na potraviny, atopickou dermatitidou nebo alergickou rinitidou. Xolair není indikován pro léčbu těchto stavů.

Léčba Xolairem nebyla zkoumána u pacientů s autoimunitním onemocněním, s onemocněním zprostředkovaným imunokomplexy, nebo s preexistující zhoršenou funkcí ledvin nebo jater (viz bod 4.2). Pokud je Xolair podáván těmto skupinám pacientů, měla by být zachována opatrnost.

Náhlé vysazení systémových nebo inhalačních kortikosteroidů po zahájení léčby Xolairem u alergického astmatu nebo chronické rinosinusitidy s nosními polypy se nedoporučuje. Snižování dávek kortikosteroidů je nutno provádět pod přímým dohledem lékaře a je vhodné jej provádět postupně.

## Poruchy imunitního systému

### Alergické reakce typu I

Lokální nebo systémové alergické reakce typu I včetně anafylaxe a anafylaktického šoku se mohou objevit po podání omalizumabu, dokonce i po dlouhotrvající léčbě. Avšak většina těchto reakcí se objevila během 2 hodin po první a následné injekci Xolairu, ale některé se objevily až po 2 hodinách a dokonce i po více než 24 hodinách po injekci. Většina anafylaktických reakcí se objevila během prvních 3 dávek Xolairu. Proto musí být první 3 dávky podány buď zdravotnickým odborníkem nebo za jeho dohledu. Výskyt anafylaxe nesouvisející s omalizumabem v anamnéze může být rizikový faktor pro anafylaxi následující po podání Xolairu. Proto u pacientů se známým výskytem anafylaxe v anamnéze musí být Xolair podán zdravotnickým odborníkem, který by měl vždy mít léčivé přípravky dostupné k okamžitému užití pro léčbu anafylaktických reakcí následně po podání Xolairu. Pokud se objeví anafylaktická nebo jiná závažná alergická reakce, podávání Xolairu musí být okamžitě ukončeno a musí být zahájena příslušná léčebná opatření. Pacienti by měli být informováni o možnosti takových reakcí, a pokud se objeví alergická reakce, měli by vyhledat okamžitě lékařskou pomoc.

U malého počtu pacientů v klinických studiích byly detekovány protilátky proti omalizumabu (viz bod 4.8). Klinický význam protilátek proti Xolairu není dobře prostudován.

### Sérová nemoc

Sérová nemoc a reakce podobné sérové nemoci, které jsou opožděnými alergickými reakcemi typu III, byly pozorovány u pacientů léčených humanizovanými monoklonálními protilátkami včetně omalizumabu. Předpokládaný patofyziologický mechanismus zahrnuje tvorbu a ukládání imunokomplexů v důsledku vzniku protilátek proti omalizumabu. Reakce se obvykle objevila 1-5 dní po podání prvních nebo následujících injekcí, i po dlouhodobé léčbě. Příznaky poukazující na sérovou nemoc zahrnují artritidu/artralgie, vyrážku (kopřivku nebo jiné formy), horečku a lymfadenopatii. K léčbě nebo prevenci této nemoci mohou být vhodná antihistaminika a kortikosteroidy. Pacienti by měli být poučeni, aby hlásili jakékoli podezřelé příznaky.

### Syndrom Churga-Straussové a hypereozinofilní syndrom

U pacientů s těžkým astmatem se může zřídka vyskytnout systémový hypereozinofilní syndrom nebo alergická eozinofilní granulomatózní vaskulitida (syndrom Churga-Straussové), které se obvykle léčí systémovými kortikoidy.

Ve vzácných případech se mohou u pacientů léčených antiastmatickými léčivými přípravky, včetně omalizumabu, projevit systémová eozinofilie a vaskulitida. Tyto případy jsou často spojeny se snižováním léčby perorálními kortikoidy.

U těchto pacientů by lékaři měli věnovat zvýšenou pozornost možnému rozvoji eozinofilie, vaskulitické vyrážky, zhoršení plicních symptomů, abnormalit paranazálních dutin, srdečních komplikací a/nebo neuropatie.

Ve všech závažných případech výše uvedených poruch imunitního systému by mělo být zváženo vysazení omalizumabu.

## Parazitární infekce (helmintóza)

IgE může být spojený s imunologickou odpovědí na některé parazitární infekce. V placebem kontrolované studii s alergickými pacienty bylo u pacientů s chronicky vysokým rizikem helmintóz prokázáno mírné zvýšení podílu infekcí ve skupině s omalizumabem, ačkoliv průběh, závažnost a odpověď na léčbu infekce se nezměnily. Četnost výskytu infekce cizopasnými červy v celkovém klinickém programu, který nebyl navržen tak, aby takové infekce prokázal, byla méně než 1 z 1 000 pacientů. Nicméně měla by být zaručena opatrnost u pacientů s vysokým rizikem infekce cizopasnými červy, zejména pokud cestují do oblastí, kde se infekce cizopasnými červy vyskytují endemicky. Pokud pacienti neodpovídají na doporučenou antiparazitární léčbu, mělo by být zváženo přerušení léčby Xolaiрем.

## Jedinci senzitivní na latex

Snímatelný kryt jehly této předplněné injekční stříkačky obsahuje derivát přírodního gumového latexu. Ve snímatelném krytu jehly nebyl dosud detekován žádný přírodní gumový latex. Nicméně použití přípravku Xolair injekční roztok v předplněné injekční stříkačce nebylo u jedinců senzitivních na latex studováno, a proto je zde potenciální riziko vzniku hypersenzitivních reakcí, které nemohou být úplně vyloučeny.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Xolair může nepřímo snížit účinnost léčivých přípravků používaných k léčbě helmintóz nebo jiných parazitárních infekcí, protože v imunologické odpovědi na některé helmintózy může být zapojen IgE (viz bod 4.4).

Enzymy cytochromu P450, pumpy zajišťující efflux a mechanismy vazby na proteiny se nepodílejí na clearance omalizumabu; takže je zde malá možnost lékových interakcí. Nebyly provedeny žádné studie interakce Xolairu s léčivými přípravky ani vakcínami. Není žádný farmakologický důvod očekávat, že by se běžně předepisované léčivé přípravky užívané v léčbě astmatu, chronické rinosinuitidy s nosními polypy nebo CSU vzájemně ovlivňovaly s omalizumabem.

## Alergické astma

V klinických studiích byl Xolair běžně užíván v kombinaci s inhalačními a perorálními kortikosteroidy, inhalačními krátkodobě a dlouhodobě působícími beta agonisty, modifikátory leukotrienů, theofyliny a perorálními antihistaminiky. Nevyskytly se žádné údaje, že bezpečnost Xolairu byla změněna těmito dalšími běžně užívanými antiastmatickými léčivými přípravky. Jsou dostupné omezené údaje o užívání Xolairu v kombinaci se specifickou imunoterapií (hyposenzitizační terapie). V klinické studii, kde byl Xolair podáván společně s imunoterapií, nebyl zjištěn žádný rozdíl v bezpečnosti a účinnosti Xolairu v kombinaci se specifickou imunoterapií v porovnání s podáváním samotného Xolairu.

## Chronická rinosinuitida s nosními polypy

Xolair byl v klinických studiích používán v kombinaci s intranazálním sprejem mometasonu podle protokolu. Ostatní běžně užívané souběžné léčivé přípravky zahrnovaly jiné intranazální kortikosteroidy, bronchodilatancia, antihistaminika, antagonisty leukotrienových receptorů, adrenergika/sympatomimetika a lokální nosní anestetika. Neobjevil se žádný náznak, který by ukazoval, že bezpečnost Xolairu je při současném používání těchto ostatních běžně užívaných léčivých přípravků změněna.

## Chronická spontánní urtikarie (CSU)

V klinických studiích týkajících se CSU byl Xolair podáván v kombinaci s antihistaminiky (H1 antihistaminiky, H2 antihistaminiky) a antagonisty leukotrienových receptorů (LTRA). Nebylo prokázáno, že by bezpečnost omalizumabu byla pozmeněna při podávání s těmito léčivými přípravky, vztaheno k jejich známému bezpečnostnímu profilu u alergického astmatu. Navíc farmakokinetická analýza populace neprokázala žádný relevantní účinek H2 antihistaminik a LTRA na farmakokinetiku omalizumabu (viz bod 5.2).

### Pediatrická populace

Klinické studie týkající se CSU zahrnovaly některé pacienty ve věku 12 až 17 let, užívající Xolair v kombinaci s antihistaminiky (H1 antihistaminiky, H2 antihistaminiky) a LTRA. U dětí mladších 12 let nebyly provedeny žádné studie.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Středně velké množství dat o těhotných ženách (mezi 300 – 1000 ukončených těhotenství) založené na těhotenském registru a postmarketingových spontánních hlášeních neprokazuje žádnou malformační nebo fetoneonatalní toxicitu. Prospektivně zaměřený těhotenský registr (studie EXPECT) u 250 těhotných žen s astmatem vystavených účinkům přípravku Xolair ukázal, že prevalence větších kongenitálních anomálií byla podobná (8,1 % vs. 8,9 %) mezi registrem EXPECT a pacienty s odpovídajícím onemocněním (středně těžké a těžké astma). Interpretace dat může být ovlivněna metodologickými omezeními registru, včetně malé velikosti vzorku a designu bez randomizace.

Omalizumab přestupuje přes placentu, studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují buď přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

U primátů byl omalizumab spojován se snížením na věku závislým počtu krevních destiček, s relativně větší citlivostí u nedospělých zvířat (viz bod 5.3).

Pokud je z klinického hlediska potřeba, použití přípravku Xolair může být zvaženo během těhotenství.

### Kojení

Imunoglobuliny G (IgG) jsou přítomné v lidském mléku, a proto se očekává, že omalizumab bude přítomný v lidském mléku. Dostupné údaje u samic ostatních primátů prokázaly vylučování omalizumabu do mléka (viz bod 5.3).

Registr EXPECT se 154 dětmi, které byly vystaveny účinkům přípravku Xolair během těhotenství a kojení, neprokázal nežádoucí účinky u kojených dětí. Interpretace dat může být ovlivněna metodologickými omezeními registru, včetně malé velikosti vzorku a designu bez randomizace.

Při perorálním podání procházejí proteiny imunoglobulinu G střevní proteolýzou a mají špatnou biologickou dostupnost. U kojených novorozenců/děti se neočekávají žádné účinky. Proto, pokud je z klinického hlediska potřeba, použití přípravku Xolair může být zvaženo během kojení.

### Fertilita

Pro omalizumab nejsou k dispozici žádné údaje týkající se lidské fertility. Ve specificky navržených neklinických studiích fertility u primátů (s výjimkou člověka), včetně studií páření, nebylo pozorováno poškození samčí ani samičí fertility následně po opakovaném podávání omalizumabu v dávkách až 75 mg/kg. Dále nebyly pozorovány žádné genotoxické účinky v samostatné neklinické studii genotoxicity.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Xolair nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Alergické astma a chronická rinosinusitida s nosními polypy

###### Souhrn bezpečnostního profilu

Během klinických studií u dospělých a dospívajících pacientů starších 12 let s alergickým astmatem byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolest hlavy a reakce v místě aplikace injekce, včetně bolestivosti, zduření, zarudnutí a svědění. V klinických studiích u dětí od 6 do <12 let byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolest hlavy, pyrexie a bolest v nadbříchku. Ve většině případů byly reakce mírné nebo středně závažné. V klinických studiích u pacientů ve věku 18 let a starších u chronické rinosinusitidy s nosními polypy byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolest hlavy, závratě, artralgie, bolest v nadbříchku a reakce v místě podání injekce.

###### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 4 zaznamenává nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích celkové bezpečnosti u alergického astmatu a chronické rinosinusitidy s nosními polypy u populace léčené Xolairem podle MedDRA orgánové klasifikace a četnosti výskytu. V každé skupině četností jsou nežádoucí reakce seřazeny podle klesající závažnosti. Kategorie četností jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ). Reakce hlášené z postmarketingového sledování jsou uvedeny s frekvencí není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 4 Nežádoucí účinky u alergického astmatu a chronické rinosinuitidy s nosními polypy**

<b>Infekce a infestace</b>	
Méně časté	Faryngitida
Vzácné	Parazitární infekce
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Není známo	Idiopatická trombocytopenie, včetně těžkých případů
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Vzácné	Anafylaktická reakce, jiné závažné alergické stavy, vývoj protilátek proti omalizumabu
Není známo	Sérová nemoc, která může zahrnovat horečku a lymfadenopatii
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Bolest hlavy*
Méně časté	Synkopa, parestezie, somnolence, závrat <sup>#</sup>
<b>Cévní poruchy</b>	
Méně časté	Posturální hypotenze, zčervenání
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Méně časté	Alergický bronchospasmus, kašel
Vzácné	Otok laryngu
Není známo	Alergická granulomatózní vaskulitida (tzv. syndrom Churga-Straussové)
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté	Bolest v nadbříšku <sup>**#</sup>
Méně časté	Příznaky a projevy dyspepsie, průjem, nauzea
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Méně časté	Citlivost na světlo, kopřivka, vyrážka, svědění
Vzácné	Angioedém
Není známo	Alopecie
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Časté	Artralgie <sup>†</sup>
Vzácné	Systémový lupus erythematos (SLE)
Není známo	Myalgie, otoky kloubů
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Pyrexie <sup>**</sup>
Časté	Reakce v místě aplikace jako zduření, zarudnutí, bolest, svědění
Méně časté	Onemocnění podobné chřipce, otoky paží, zvýšení hmotnosti, únava

\*: Velmi časté u dětí od 6 do <12 let

\*\* : U dětí od 6 do <12 let

<sup>#</sup>: Časté ve studiích s nosními polypy

<sup>†</sup>: Není známo ve studiích s alergickým astmatem

#### Chronická spontánní urtikarie (CSU)

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost a snášenlivost omalizumabu byly studovány podáváním dávek 75 mg, 150 mg a 300 mg každé čtyři týdny u 975 pacientů s CSU, z nichž 242 dostávalo placebo. Celkem 733 pacientů bylo léčeno omalizumabem až 12 týdnů a 490 pacientů až 24 týdnů. Z tohoto množství bylo 412 pacientů léčeno dávkou 300 mg až 12 týdnů a 333 pacientů bylo léčeno dávkou 300 mg až 24 týdnů.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Samostatná tabulka (Tabulka 5) ukazuje nežádoucí účinky u CSU indikace, vyplývající z rozdílů v dávkování a v léčených populacích (s významně odlišnými rizikovými faktory, komorbiditami, komedikacemi a věkem [např. studie s astmatem zahrnovaly děti od 6-12 let věku]).

Tabulka 5 zaznamenává nežádoucí účinky (příhody vyskytující se u  $\geq 1$  % pacientů v jakékoli léčebné skupině a  $\geq 2$  % častěji v jakékoli léčebné skupině s omalizumabem než s placebem (po lékařském zhodnocení)) hlášené při dávkách 300 mg ve třech poolovaných studiích fáze III. Uvedené nežádoucí účinky jsou rozděleny do dvou skupin: na účinky identifikované ve 12týdenním a 24týdenním léčebném období.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle MedDRA orgánové klasifikace. V každé třídě orgánové klasifikace jsou nežádoucí účinky seřazeny podle četnosti, s nejčastějšími reakcemi uvedenými na prvním místě. Odpovídající kategorie četnosti pro každý nežádoucí účinek je stanovena na základě následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 5 Nežádoucí účinky z poolované bezpečnostní databáze s CSU (den 1 až týden 24) při dávce 300 mg omalizumabu**

Týden 12	Studie s omalizumabem č. 1, 2 a 3, poolované		Kategorie četnosti
	Placebo N=242	300 mg N=412	
<b>Infekce a infestace</b>			
Sinusitida	5 (2,1 %)	20 (4,9 %)	časté
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Bolest hlavy	7 (2,9 %)	25 (6,1 %)	časté
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			
Artralgie	1 (0,4 %)	12 (2,9 %)	časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			
Reakce v místě podání injekce*	2 (0,8 %)	11 (2,7 %)	časté
Týden 24	Studie s omalizumabem č. 1 a 3, poolované		Kategorie četnosti
	Placebo N=163	300 mg N=333	
<b>Infekce a infestace</b>			
Infekce horních cest dýchacích	5 (3,1 %)	19 (5,7 %)	časté

\* Přestože se neprokázal 2 % rozdíl oproti placebu, reakce v místě podání injekce byly zařazeny, protože u všech případů byla stanovena příčinná souvislost se zkoumanou léčbou.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Poruchy imunitního systému

Další informace viz bod 4.4.

##### *Anafylaxe*

Anafylaktické reakce byly v klinických studiích vzácné. Nicméně v datech po uvedení přípravku na trh se následně po kumulativním vyhledávání v bezpečnostní databázi našlo celkem 898 případů anafylaxe. Na základě očekávané expozice 566 923 pacientoroků to mělo za následek míru hlášení přibližně 0,20 %.



### *Arteriální tromboembolické příhody (ATE)*

V kontrolovaných klinických studiích a během interim analýz observační studie byla pozorována numerická nerovnováha v počtu ATE. Definice složeného endpointu ATE zahrnovala cévní mozkovou příhodu, transitorní ischemickou ataku, infarkt myokardu, nestabilní anginu pectoris a kardiovaskulární úmrtí (včetně úmrtí z neznámé příčiny). V konečné analýze observační studie byl poměr ATE na 1 000 pacientoroků 7,52 (115/15 286 pacientoroků) pro pacienty léčené Xolaiрем a 5,12 (51/9 963 pacientoroků) pro kontrolní skupinu. V multivariační analýze kontrolující základní dostupné kardiovaskulární rizikové faktory byl poměr rizik 1,32 (95 % interval spolehlivosti 0,91-1,91). V samostatné analýze poolovaných klinických studií, která zahrnovala všechny randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studie trvající 8 nebo více týdnů, byl poměr ATE na 1 000 pacientoroků 2,69 (5/1 856 pacientoroků) pro pacienty léčené Xolaiрем a 2,38 (4/1 680 pacientoroků) pro pacienty užívající placebo (relativní riziko 1,13, 95 % interval spolehlivosti 0,24-5,71).

### *Krevní destičky*

V klinických studiích mělo několik pacientů počet krevních destiček pod spodní hranici normálního laboratorního rozmezí. Žádná z těchto změn nebyla spojena s epizodami krvácení nebo se snížením hemoglobinu. U lidí (pacientů nad 6 let) nebylo hlášeno trvalé snížení počtu krevních destiček, které bylo pozorováno u ostatních primátů (viz bod 5.3), přestože z postmarketingového sledování byly ojediněle hlášeny případy idiopatické trombocytopenie, včetně těžkých případů.

### *Parazitární infekce*

Placebem kontrolovaná studie u alergických pacientů s chronicky vysokým rizikem helmintóz ukázala mírně zvýšenou četnost výskytu infekcí u pacientů užívajících omalizumab ve srovnání s kontrolní skupinou. Toto zvýšení nebylo statisticky signifikantní. Průběh, závažnost a odpověď na léčbu infekcí se nezměnily (viz bod 4.4).

### *Systémový lupus erythematoses*

U pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem a chronickou spontánní urtikarií (CSU) byly hlášeny případy systémového lupus erythematoses (SLE) z klinických studií a postmarketingových hlášení. Patogeneze SLE není dobře známa.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Maximální tolerovaná dávka Xolairu nebyla stanovena. Pacientům byly podány jednorázové intravenózní dávky až do 4 000 mg, aniž by se prokázala dávkou vymezená toxicita. Nejvyšší úhrnná dávka podaná pacientům byla 44 000 mg po dobu 20 týdnů a tato dávka neměla za následek žádné akutní nežádoucí účinky.

Pokud je podezření z předávkování, pacient by měl být sledován pro výskyt jakýchkoli neobvyklých známek nebo příznaků. Měla by být vyhledána lékařská pomoc a zahájena vhodná opatření.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léciva pro onemocnění spojená s obstrukcí dýchacích cest, jiná systémová léčiva pro onemocnění spojená s obstrukcí dýchacích cest, ATC kód: R03DX05

Omalizumab je z rekombinantní DNA odvozená humanizovaná monoklonální protilátka, která se selektivně váže na lidský imunoglobulin E (IgE). Protilátka je typu IgG1 kappa, která sestává ze skeletu lidské protilátky a z části odvozené z myší monoklonální protilátky, která váže IgE.

#### Alergické astma a chronická rinosinusitida s nosními polypy

##### Mechanismus účinku

Omalizumab se váže na IgE a předchází vazbě IgE k FcεRI (receptorům s vysokou afinitou k IgE) na bazofilech a mastocytech, čímž se redukuje množství volného IgE, který je využitelný ke spuštění alergické kaskády. Léčba Xolaiem u atopických pacientů měla za následek nápadný pokles FcεRI receptorů na bazofilech. Léčba Xolaiem inhibuje zánět zprostředkovaný IgE, což je prokázáno snížením krevních a tkáňových eozinofilů a snížením zánětlivých mediátorů, včetně IL-4, IL-5 a IL-13 pomocí přirozených, adaptivních a neimunních buněk.

##### Farmakodynamické účinky

###### Alergické astma

Uvolnění histaminu *in vitro* z bazofilů izolovaných od jedinců léčených Xolaiem bylo snižené přibližně o 90 % po stimulaci alergemem oproti hodnotám před léčbou.

V klinických studiích týkajících se alergických pacientů s astmatem byly sérové hladiny volného IgE sniženy v závislosti na dávce během 1 hodiny od první dávky a zůstaly snižené mezi dávkami. Po jednom roce od ukončení léčby Xolaiem se hladiny IgE vrátily na úroveň před léčbou, aniž by byl pozorován rebound fenomén v hladinách IgE po vysazení léčivého přípravku.

###### Chronická rinosinusitida s nosními polypy

V klinických studiích u pacientů s chronickou rinosinusitidou s nosními polypy vedla léčba Xolaiem ke snížení volného IgE v séru (přibližně 95 %) a ke zvýšení hladin celkového IgE v séru, v podobném rozsahu, jako bylo pozorováno u pacientů s alergickým astmatem. Hladiny celkového IgE v séru se zvýšily v důsledku formování komplexů omalizumab-IgE, které mají pomalejší rychlost vylučování v porovnání s volným IgE.

#### Chronická spontánní urtikarie (CSU)

##### Mechanismus účinku

Omalizumab se váže na IgE a snižuje hladiny volného IgE. Následně klesá počet IgE receptorů (FcεRI) na buňkách. Není úplně jasné, jak tento mechanismus vede ke zlepšení příznaků CSU.

##### Farmakodynamické účinky

V klinických studiích týkajících se pacientů s CSU byla maximální suprese volného IgE pozorována 3 dny po první subkutánní dávce. Po opakovaných dávkách jednou za 4 týdny zůstaly hladiny volného IgE v séru před podáním dávky stabilní mezi 12 a 24 týdny léčby. Po skončení léčby Xolaiem se zvýšily hladiny volného IgE na úroveň před léčbou po 16týdenním období dalšího sledování bez léčby.

## Klinická účinnost a bezpečnost

### Alergické astma

#### Dospělí a dospívající $\geq 12$ let

Účinnost a bezpečnost Xolairu byla prokázána ve 28týdenní dvojité zaslepené placebem kontrolované studii (studie 1) zahrnující 419 těžkých alergických astmatiků ve věku 12-79 let, kteří měli sníženou plicní funkci ( $FEV_1$  40-80 % predikční hodnoty) a nedostatečnou kontrolu astmatických symptomů, přestože dostávali vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících beta2-agonistů. Pacienti přicházející v úvahu prodělali četné exacerbace astmatu vyžadující systémovou léčbu kortikosteroidy nebo byli hospitalizováni nebo navštívili lékařskou pohotovostní službu kvůli těžké exacerbaci astmatu v posledním roce navzdory průběžné léčbě vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působícími beta2-agonisty. Subkutánně podávaný Xolair nebo placebo byly podávány jako doplňková léčba k  $>1$  000 mikrogramům beklometason-dipropionátu (nebo jeho ekvivalentu) plus beta2-agonisty s dlouhodobým účinkem. Perorální kortikosteroid, theofylin a modifikátory leukotrienů byly dovoleny jako udržovací terapie (22 %, 27 %, resp. 35 % pacientů).

Primárním endpointem bylo sledování výskytu exacerbací astmatu vyžadujících léčbu vysokými dávkami systémových kortikosteroidů. Omalizumab redukoval četnost výskytu exacerbací astmatu o 19 % ( $p = 0,153$ ). Další hodnocení, která ukázala statistický význam ( $p < 0,05$ ) ve prospěch Xolairu, zahrnovala snížení závažných exacerbací (kde funkce plic u pacientů byla redukována až pod 60 % nejlepší osobní hodnoty a bylo zapotřebí systémových kortikosteroidů) a neodkladných návštěv lékaře souvisejících s astmatem (zahrnovaly hospitalizaci, pohotovostní lékařskou službu a neplánované návštěvy u lékaře) a zlepšení astmatických symptomů a funkce plic podle celkového zhodnocení účinnosti léčby lékařem, Asthma-related Quality of Life (AQL).

Podle analýzy podskupin klinicky významný prospěch léčby Xolairem měli spíše pacienti s celkovou hladinou IgE  $\geq 76$  IU/ml před léčbou. U těchto pacientů ve studii 1 Xolair redukoval četnost výskytu exacerbací astmatu o 40 % ( $p = 0,002$ ). Kromě toho více pacientů mělo klinicky významnou odpověď v populaci s celkovým IgE  $\geq 76$  IU/ml v programu Xolair při těžkém astmatu. Tabulka 6 zahrnuje výsledky u celkové populace ve studii 1.

**Tabulka 6 Výsledky studie 1**

	Populace studie 1 celkem	
	Xolair N=209	Placebo N=210
<b>Exacerbace astmatu</b>		
Četnost výskytu za 28týdenní období	0,74	0,92
% redukce, p-hodnota pro poměr četnosti	19,4 %, p = 0,153	
<b>Exacerbace závažného astmatu</b>		
Četnost výskytu za 28týdenní období	0,24	0,48
% redukce, p-hodnota pro poměr četnosti	50,1 %, p = 0,002	
<b>Návštěvy lékaře v naléhavých případech</b>		
Četnost výskytu za 28týdenní období	0,24	0,43
% redukce, p-hodnota pro poměr četnosti	43,9 %, p = 0,038	
<b>Celkové zhodnocení lékařem</b>		
% reagujících*	60,5 %	42,8 %
Hodnota p **	<0,001	
<b>AQL zlepšení</b>		
% pacientů se zlepšením $\geq 0,5$	60,8 %	47,8 %
Hodnota p	0,008	

\* nápadné zlepšení nebo kompletní kontrola

\*\* p-hodnota pro celkové zhodnocení

Studie 2 hodnotila účinnost a bezpečnost Xolairu u skupiny 312 osob s těžkým alergickým astmatem, která odpovídala populaci ve studii 1. Léčba Xolairem v této otevřené studii vedla ke snížení četnosti výskytu klinicky významných exacerbací astmatu o 61 % oproti běžné léčbě astmatu podávané samotné.

Čtyři další velké placebem kontrolované podpůrné studie trvající 28 až 52 týdnů na 1 722 dospělých a dospívajících (studie 3, 4, 5, 6) hodnotily účinnost a bezpečnost Xolairu u pacientů s těžkým perzistujícím astmatem. Kontrola astmatu u většiny pacientů byla nedostatečná, ale užívali méně konkomitantní léčby astmatu než pacienti ve studiích 1 a 2. Studie 3-5 použily exacerbace jako primární endpoint, zatímco studie 6 primárně hodnotila snížení množství inhalačních kortikosteroidů.

Ve studiích 3, 4 a 5 se u pacientů léčených Xolairem snížila četnost výskytu exacerbací astmatu o 37,5 % (p = 0,027), 40,3 % (p < 0,001), respektive o 57,6 % (p < 0,001) oproti placebo.

Ve studii 6 bylo schopno významně více pacientů s těžkým alergickým astmatem léčených Xolairem redukovat svou dávku flutikasonu až na  $\leq 500$  mikrogramů/den bez zhoršení kontroly astmatu (60,3 %) oproti skupině s placebem (45,8 %, p < 0,05).

Skóre kvality života bylo měřeno pomocí dotazníku Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire. Ve všech šesti studiích došlo ke statisticky významnému zlepšení skóre kvality života oproti výchozím hodnotám u pacientů užívajících Xolair oproti skupině placebo nebo kontrolní skupině.

Celkové hodnocení účinnosti léčby lékařem:

Celkové zhodnocení lékařem bylo provedeno v pěti z výše uvedených studií jako obsáhlé celkové posouzení kontroly astmatu vykonané ošetřujícím lékařem. Lékař vzal do úvahy PEF (peak expiratory flow = vrcholová výdechová rychlost), denní a noční symptomy, užití záchranné medikace, spirometrii a exacerbace. Ve všech pěti studiích se u významně většího podílu pacientů léčených Xolaiрем vyhodnotilo, že dosáhli buď výrazného zlepšení, nebo kompletní kontroly astmatu oproti skupině pacientů, kteří dostávali placebo.

#### *Děti 6 až <12 let*

Primární doklad bezpečnosti a účinnosti Xolairu u skupiny pacientů od 6 do <12 let vycházel z randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované, multicentrické studie (studie 7).

Studie 7 byla placebem kontrolovaná studie zahrnující podskupinu (N=235) pacientů, u kterých byla určena současná indikace, kteří byli léčeni vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů (ekvivalent  $\geq 500$   $\mu\text{g}/\text{den}$  flutikasonu) a dlouhodobě působícími beta-agonisty.

Klinicky významná exacerbace byla definována jako zhoršení příznaků astmatu dle posouzení zkoušejícího lékaře, vyžadující zdvojnásobení výchozí dávky inhalačních kortikosteroidů po dobu minimálně 3 dnů a/nebo vyžadující záchrannou léčbu systémovými (perorálními nebo intravenózními) kortikosteroidy po dobu minimálně 3 dnů.

Ve specifické podskupině pacientů, kteří užívali vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů, bylo u skupiny pacientů užívajících omalizumab zaznamenáno statisticky signifikantní snížení výskytu exacerbací ve srovnání se skupinou užívající placebo. Ve 24. týdnu představoval rozdíl mezi léčenými skupinami 34 % (poměr výskytu 0,662,  $p=0,047$ ) relativní snížení u pacientů léčených omalizumabem oproti skupině pacientů léčených placebem. V druhé, dvojitě slepé, 28týdenní léčebné periodě představoval rozdíl mezi léčenými skupinami 63 % (poměr výskytu 0,37,  $p<0,001$ ) relativní snížení u pacientů léčených omalizumabem ve srovnání s pacienty léčenými placebem.

Během 52týdenní, dvojitě slepé léčby (zahrnující 24týdenní fázi s fixními dávkami steroidů a 28týdenní fázi s úpravou dávkování steroidů) představoval rozdíl mezi léčebnými skupinami 50 % (poměr výskytu 0,504,  $p<0,001$ ) relativní snížení počtu exacerbací u pacientů léčených omalizumabem.

Během 52týdenní léčby vykazovala skupina pacientů užívající omalizumab větší pokles použití záchranné medikace beta-agonistů než skupina pacientů užívajících placebo, přestože tento rozdíl mezi léčebnými skupinami nebyl statisticky signifikantní. Z celkového vyhodnocení účinnosti léčby na konci 52týdenní léčby u podskupiny těžkých pacientů užívajících vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících beta-agonistů vyplývá, že poměr pacientů, kteří prokázali „vynikající“ účinnost, byl u skupiny užívající omalizumab vyšší a poměr pacientů s „průměrnou“ nebo „slabou“ účinností byl nižší ve srovnání s pacienty užívajícími placebo; rozdíl mezi léčebnými skupinami byl statisticky významný ( $p<0,001$ ), zatímco mezi skupinou s omalizumabem a skupinou s placebem nebyly žádné rozdíly z hlediska subjektivních hodnot kvality života pacienta.

### Chronická rinosinusitida s nosními polypy

Bezpečnost a účinnost Xolairu byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojitě-zaslepených, placebem kontrolovaných studiích u pacientů s chronickou rinosinusitidou s nosními polypy (Tabulka 8). Pacienti dostávali Xolair nebo placebo subkutánně každé 2 nebo 4 týdny (viz bod 4.2). Všichni pacienti dostávali během studie základní léčbu intranazálním mometasonem. Předchozí sinonazální operace nebo předchozí použití systémových kortikosteroidů nebylo požadováno pro zařazení do těchto studií. Pacienti užívali Xolair nebo placebo po dobu 24 týdnů, následovaných 4týdenním obdobím dalšího sledování. Demografické a základní charakteristiky, včetně alergických komorbidit, jsou popsány v Tabulce 7.

**Tabulka 7 Demografické a základní charakteristiky studií s nosními polypy**

<b>Parametr</b>	<b>Studie 1 s nosními polypy N=138</b>	<b>Studie 2 s nosními polypy N=127</b>
Průměrný věk (roky) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% mužů	63,8	65,4
Pacienti se systémovým používáním kortikosteroidů v předchozím roce (%)	18,8	26,0
Skóre bilaterálních endoskopických nazálních polypů (NPS): průměr (SD), rozmezí 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Skóre nosní kongesce (NCS): průměr (SD), rozmezí 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Skóre čichového smyslu: průměr (SD), rozmezí 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
SNOT-22 celkové skóre: průměrné (SD) rozmezí 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Eozinofily v krvi (buňky/ $\mu$ l): průměr (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Celkový IgE IU/ml: průměr (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
mírné (%)	37,8	32,5
středně těžké (%)	58,1	58,4
těžké (%)	4,1	9,1
Respirační onemocnění zhoršené aspirinem (%)	19,6	35,4
Alergická rinitida	43,5	42,5

SD = směrodatná odchylka; SNOT-22 = Dotazník s výsledky sinonazálního Testu 22; IgE = imunoglobulin E; IU = mezinárodní jednotky (international units). U NPS, NCS a SNOT-22 vyšší skóre ukazují na větší závažnost onemocnění.

Koprimárními endpointy byly skóre bilaterálních nazálních polypů (NPS) a skóre průměrné denní nazální kongesce (NCS) v týdnu 24. V obou studiích 1 a 2 s nosními polypy se projevila u pacientů užívajících Xolair statisticky významná větší zlepšení z počátečního stavu v týdnu 24 u NPS a týdenních průměrných NCS, než u pacientů užívajících placebo. Výsledky ze studií 1 a 2 s nosními polypy jsou uvedeny v Tabulce 8.

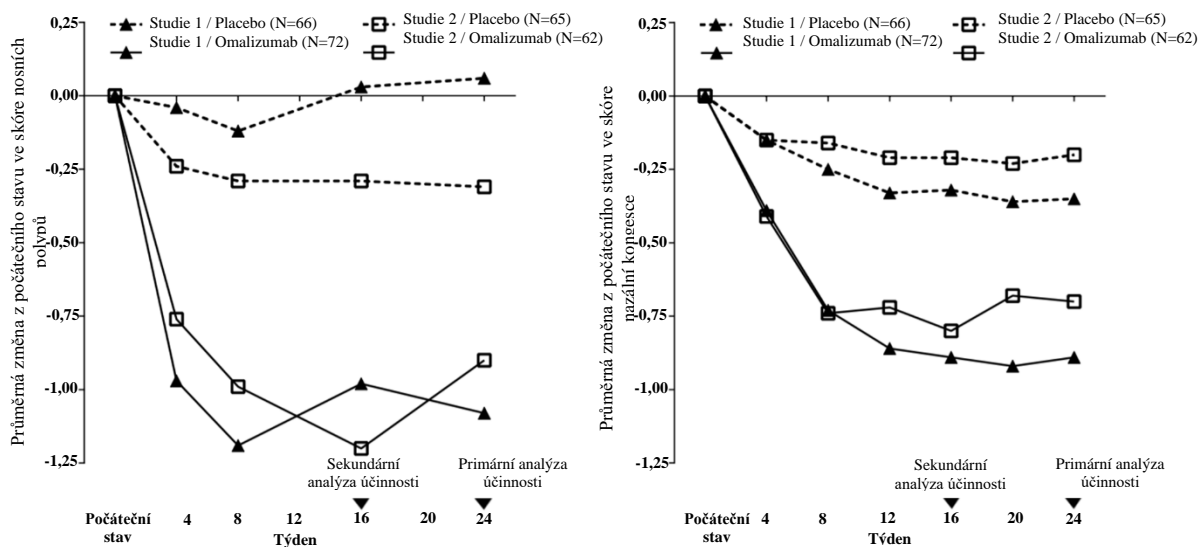
**Tabulka 8** Změna z počátečního stavu v týdnu 24 v klinických skóre ze studie 1 s nosními polypy, ze studie 2 s nosními polypy a poolovaná data

	Studie 1 s nosními polypy		Studie 2 s nosními polypy		Nosní polypy-poolované výsledky	
	Placebo	Xolair	Placebo	Xolair	Placebo	Xolair
N	66	72	65	62	131	134
Skóre nosních polypů						
Průměrná počáteční hodnota	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Metodou LS vypočítaná průměrná změna v týdnu 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Rozdíl (95%) CI	-1,14 (-1,59, -0,69)		-0,59 (-1,05, -0,12)		-0,86 (-1,18, -0,54)	
p-hodnota	<0,0001		0,0140		<0,0001	
7-denní průměr denního skóre nazální kongesce						
Průměrná počáteční hodnota	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Metodou LS vypočítaná průměrná změna v týdnu 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Rozdíl (95%) CI	-0,55 (-0,84, -0,25)		-0,50 (-0,80, -0,19)		-0,52 (-0,73, -0,31)	
p-hodnota	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Průměrná počáteční hodnota	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Metodou LS vypočítaná průměrná změna v týdnu 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Rozdíl (95%)	-1,91 (-2,85, -0,96)		-2,09 (-3,00, -1,18)		-1,98 (-2,63, -1,33)	
p-hodnota	0,0001		<0,0001		<0,0001	

SNOT-22						
Průměrná počáteční hodnota	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Metodou LS vypočítaná průměrná změna v týdnu 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Rozdíl (95%)	-16,12 (-21,86, -10,38)		-15,04 (-21,26, -8,82)		-15,36 (-19,57, -11,16)	
p-hodnota (MID = 8,9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Průměrná počáteční hodnota	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Metodou LS vypočítaná průměrná změna v týdnu 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Rozdíl (95%)	3,81 (1,38, 6,24)		3,86 (1,57, 6,15)		3,84 (2,17, 5,51)	
p-hodnota	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=metoda nejmenších čtverců; CI = interval spolehlivosti; TNSS = celkové skóre nosních příznaků; SNOT-22 = Dotazník s výsledky sinonazálního Testu 22; UPSIT = Čichový identifikační test z Univerzity Pensylvánie; MID = minimální důležitý rozdíl.

**Obrázek 1 Průměrná změna z počátečního stavu ve skóre nazální kongesce a průměrná změna z počátečního stavu ve skóre nosních polypů podle léčebných skupin ve studii 1 a 2 s nosními polypy**



V prespecifikované poolované analýze záchrané léčby (systémové kortikosteroidy po  $\geq 3$  za sebou jdoucí dny nebo nosní polypektomie) byl během 24týdenní léčebné periody podíl pacientů vyžadujících záchranou léčbu nižší u Xolairu v porovnání s placebem (2,3 % versus 6,2 %, v uvedeném pořadí). Poměrné riziko (odds-ratio) užívání záchrané léčby bylo u Xolairu v porovnání s placebem 0,38 (95% CI: 0,10, 1,49). Ani v jedné studii nebyly hlášeny sinonazální operace.



Dlouhodobá účinnost a bezpečnost přípravku Xolair u pacientů s chronickou rinosinuitidou s nosními polypy, kteří se účastnili studií 1 a 2 s nosními polypy, byla zhodnocena v prodloužené otevřené studii. Data účinnosti z této studie naznačují, že klinický prospěch, který se dostavil v týdnu 24, trval do konce týdne 52. Bezpečnostní data byla celkově konzistentní se známým bezpečnostním profilem omalizumabu.

### Chronická spontánní urtikarie

Účinnost a bezpečnost Xolairu byla prokázána ve dvou randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích fáze III (studie 1 a 2) u pacientů s CSU, kteří zůstali symptomatictí i přes léčbu H1 antihistaminiky ve schválené dávce. Třetí studie (studie 3) primárně hodnotila bezpečnost Xolairu u pacientů s CSU, kteří zůstali symptomatictí i přes léčbu H1 antihistaminiky při podání až čtyřnásobku schválené dávky, a při léčbě H2 antihistaminiky a/nebo LTRA. V těchto třech studiích bylo zařazeno 975 pacientů ve věku mezi 12 a 75 lety (průměrný věk 42,3 roků, 39 pacientů ve věku 12-17 let, 54 pacientů  $\geq 65$  let, 259 mužů a 716 žen). U všech pacientů bylo vyžadováno, aby měli nedostačující kontrolu příznaků, což bylo stanoveno pomocí týdenního skóre urtikariální aktivity (UAS7, rozmezí 0-42)  $\geq 16$ , a týdenního skóre závažnosti svědění (což je součást UAS7, rozmezí 0-21)  $\geq 8$  po dobu 7 dnů před randomizací i přesto, že předtím užívali nějaké antihistaminikum po dobu alespoň 2 týdnů.

Ve studiích 1 a 2 měli pacienti průměrné týdenní skóre závažnosti svědění mezi 13,7 a 14,5 při počátečním vyšetření a průměrné UAS7 skóre 29,5 a 31,7, v uvedeném pořadí. Pacienti v bezpečnostní studii 3 měli průměrné týdenní skóre závažnosti svědění 13,8 a průměrné UAS7 skóre 31,2 při počátečním vyšetření. Napříč všemi třemi studiemi hlásili pacienti před zařazením do studie užívání v průměru 4 až 6 léků (včetně H1 antihistaminik) pro léčbu CSU příznaků. Pacienti dostávali Xolair v dávkách 75 mg, 150 mg nebo 300 mg nebo placebo subkutánní injekcí každé 4 týdny po dobu 24 týdnů a 12 týdnů ve studiích 1 a 2, v tomto pořadí, a 300 mg nebo placebo subkutánní injekcí každé 4 týdny po dobu 24 týdnů ve studii 3. Všechny studie měly 16týdenní období dalšího sledování bez léčby.

Primárním cílem byla změna v týdenním skóre závažnosti svědění od počátečního vyšetření do týdne 12. Omalizumab v dávce 300 mg snižoval týdenní skóre závažnosti svědění o 8,55 na 9,77 ( $p < 0,0001$ ) v porovnání se snížením o 3,63 na 5,14 u placeba (viz Tabulka 9). Statisticky významné výsledky byly dále pozorovány v podílech responderů pro UAS7  $\leq 6$  (v týdnu 12), které byly vyšší u léčebných skupin užívajících 300 mg, v rozmezí od 52-66 % ( $p < 0,0001$ ) v porovnání s 11-19 % u skupiny s placebem, a kompletní odpověď (UAS7=0) byla dosažena u 34-44 % ( $p < 0,0001$ ) pacientů léčených dávkou 300 mg v porovnání s 5-9 % pacientů ve skupinách s placebem. Pacienti v léčebných skupinách s dávkou 300 mg dosáhli nejvyššího průměrného poměru dnů bez angioedému od týdne 4 do týdne 12, (91,0-96,1 %;  $p < 0,001$ ) v porovnání se skupinami s placebem (88,1-89,2 %). Průměrná změna od základní hodnoty do týdne 12 v celkovém DLQI u léčebných skupin s dávkou 300 mg byla vyšší ( $p < 0,001$ ) než u placeba, což ukazuje zlepšení v rozsahu od 9,7-10,3 bodů v porovnání s 5,1-6,1 body pro odpovídající skupiny s placebem.

**Tabulka 9 Změna týdenního skóre závažnosti svědění od počátečního vyšetření do týdne 12, studie 1, 2 a 3 (mITT populace\*)**

	Placebo	Omalizumab 300 mg
<b>Studie 1</b>		
N	80	81
Průměr (SD)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Rozdíl v LS průměrech vs. placebo <sup>1</sup>	-	-5,80
95 % CI pro rozdíl	-	-7,49; -4,10
p-hodnota vs. placebo <sup>2</sup>	-	<0,0001
<b>Studie 2</b>		
N	79	79
Průměr (SD)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Rozdíl v LS průměrech vs. placebo <sup>1</sup>	-	-4,81
95 % CI pro rozdíl	-	-6,49; -3,13
p-hodnota vs. placebo <sup>2</sup>	-	<0,0001
<b>Studie 3</b>		
N	83	252
Průměr (SD)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Rozdíl v LS průměrech vs. placebo <sup>1</sup>	-	-4,52
95 % CI pro rozdíl	-	-5,97; -3,08
p-hodnota vs. placebo <sup>2</sup>	-	<0,0001

\*Modifikovaná hodnota „intent-to-treat“ (mITT) populace: zahrnovala všechny pacienty, kteří byli randomizováni a obdrželi alespoň jednu dávku zkoumaného léku.

BOCF (Baseline Observation Carried Forward) bylo použito k připočítání chybějících dat.

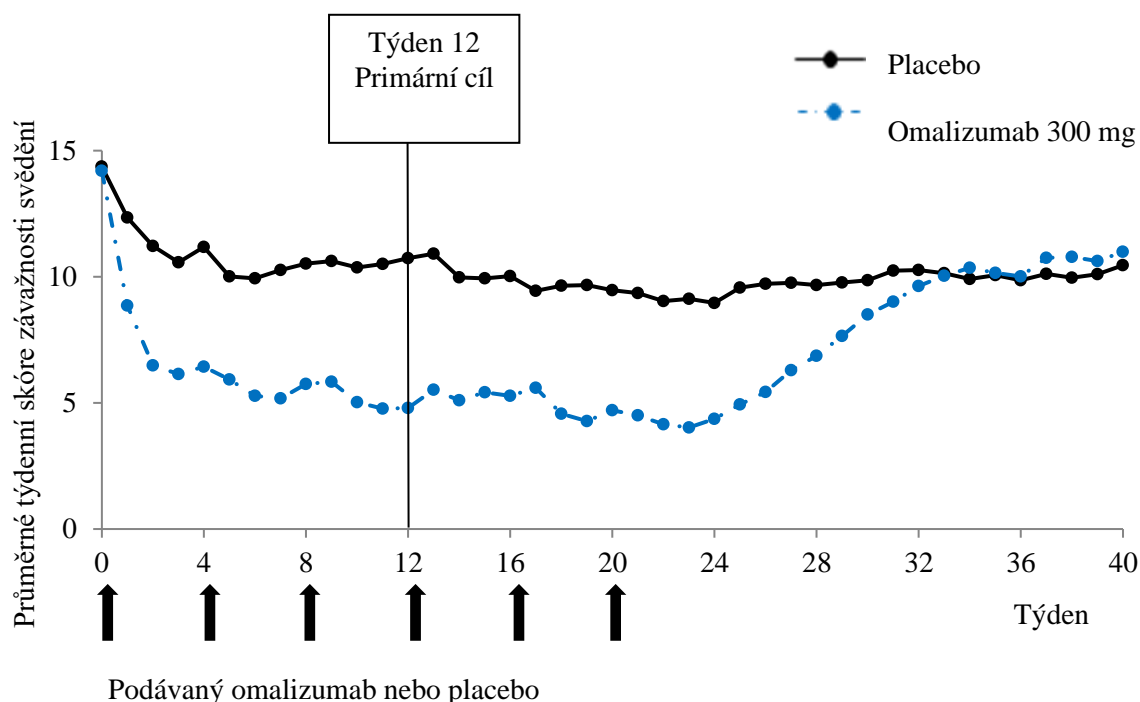
<sup>1</sup> LS průměr byl odhadován s použitím modelu ANCOVA. Rozvrstvení (strata) byly základní hodnota týdenního skóre závažnosti svědění (<13 vs. ≥13) a hmotnost na počátku studie (<80 kg vs. ≥80 kg).

<sup>2</sup> p-hodnota je odvozena od ANCOVA t-testu.

Obrázek 2 ukazuje průměrné týdenní skóre závažnosti svědění v průběhu času ve studii 1. Průměrná týdenní skóre závažnosti svědění se významně snížila s maximálním účinkem kolem týdne 12, který se udržel po 24týdenní léčebné období. Ve studii 3 byly výsledky podobné.

Ve všech třech studiích se postupně zvyšovalo průměrné týdenní skóre závažnosti svědění během 16týdenního období dalšího sledování bez léčby, v souladu se znovu-objevením se příznaků onemocnění. Průměrné hodnoty na konci období dalšího sledování byly podobné skupině s placebem, ale nižší než příslušné průměrné základní hodnoty.

**Obrázek 2 Průměrné týdenní skóre závažnosti svědění v průběhu času, studie 1 (mITT populace)**



BOCF=baseline observation carried forward; mITT=modified intention-to-treat population

#### Účinnost po 24 týdnech léčby

Amplituda výsledků účinnosti pozorovaná ve 24. týdnu léčby byla srovnatelná s pozorováním ve 12. týdnu:

Ve studiích 1 a 3 bylo průměrné snížení týdenního skóre závažnosti svědění od počátečního vyšetření u dávky 300 mg 9,8 a 8,6, podíl pacientů s  $UAS7 \leq 6$  byl 61,7 % a 55,6 %, a podíl pacientů s kompletní odpovědí ( $UAS7=0$ ) byl 48,1 % a 42,5 %, v uvedeném pořadí, (všechna  $p < 0,0001$ , při porovnání s placebem).

S opakovanou léčbou pacientů omalizumabem jsou k dispozici omezené klinické zkušenosti.

Data z klinických studií u dospívajících (12 až 17 let) zahrnovala celkem 39 pacientů, z nichž 11 dostávalo dávku 300 mg. Výsledky pro dávku 300 mg jsou k dispozici u 9 pacientů po týdnu 12 a u 6 pacientů po týdnu 24 a ukazují podobný rozsah odpovědi na léčbu omalizumabem v porovnání s dospělou populací. Průměrná změna od základní hodnoty v týdenním skóre závažnosti svědění ukázala snížení o 8,25 v týdnu 12 a o 8,95 v týdnu 24. Poměry respondérů byly: 33 % v týdnu 12 a 67 % v týdnu 24 pro  $UAS7=0$ , a 56 % v týdnu 12 a 67 % v týdnu 24 pro  $UAS7 \leq 6$ .

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika omalizumabu byla studována u dospělých a dospívajících pacientů s alergickým astmatem, stejně jako u dospělých pacientů s chronickou rinosinuitidou s nosními polypy a dospělých a dospívajících pacientů s CSU. Obecné farmakokinetické charakteristiky omalizumabu jsou u těchto patientských populací podobné.

## Absorpce

Průměrná absolutní hodnota biologické dostupnosti omalizumabu je 62 % po subkutánním podání. Po jednorázové subkutánní dávce dospělým a dospívajícím pacientům s astmatem nebo CSU se omalizumab absorboval pomalu a dosáhl maximální koncentrace v séru průměrně po 6-8 dnech. U pacientů s astmatem byly po opakovaných dávkách omalizumabu plochy pod křivkou sérové koncentrace v čase ode dne 0 až po den 14 v rovnovážném stavu až 6x větší oproti těm po první dávce.

Farmakokinetika omalizumabu je lineární v dávkách vyšších než 0,5 mg/kg. Po podání dávek 75 mg, 150 mg nebo 300 mg každé 4 týdny u pacientů s CSU se údolní (trough) sérové koncentrace omalizumabu zvýšily úměrně s velikostí dávek.

Podání Xolairu vyrobeného ve formě lyofilizátu nebo roztoku vedlo k podobným profilům sérové koncentrace omalizumabu v čase.

## Distribuce

*In vitro* omalizumab tvoří s IgE komplexy omezené velikosti. Precipitující komplexy a komplexy s molekulovou hmotností větší než jeden milion daltonů nejsou pozorovány *in vitro* anebo *in vivo*. Na základě populační farmakokinetiky byla distribuce omalizumabu u pacientů s alergickým astmatem a pacientů s CSU podobná. Zdánlivý distribuční objem u pacientů s astmatem byl po subkutánním podání  $78 \pm 32$  ml/kg.

## Eliminace

Clearance omalizumabu zahrnuje průběh clearance IgG stejně tak jako clearance prostřednictvím specifické vazby a tvorby komplexů s cílovým ligandem IgE. Vylučování IgG v játrech zahrnuje odbourávání v retikuloendotelovém systému a endotelových buňkách. Intaktní IgG je také vylučován žlučí. U pacientů s astmatem činil průměrný poločas eliminace omalizumabu ze séra 26 dní, s clearance v průměru  $2,4 \pm 1,1$  ml/kg/den. Zdvojnásobení tělesné hmotnosti přibližně zdvojnásobuje danou clearance. U pacientů s CSU na základě populačních farmakokinetických simulací dosáhl poločas eliminace omalizumabu ze séra v rovnovážném stavu v průměru 24 dnů a skutečná clearance v rovnovážném stavu u pacienta o hmotnosti 80 kg byla 3,0 ml/kg/den.

## Vlastnosti pacientské populace

### *Rasa/etnická příslušnost, pohlaví, index tělesné hmotnosti*

#### *Pacienti s alergickým astmatem a chronickou rinosinuitidou s nosními polypy*

Populační farmakokinetika omalizumabu byla analyzována, aby se zhodnotily účinky demografických charakteristik. Analýzy těchto omezených údajů naznačují, že není nutná žádná úprava dávky pro věk (6-76 let pro pacienty s alergickým astmatem, 18-75 let pro pacienty s chronickou rinosinuitidou s nosními polypy), rasu/etnickou příslušnost, pohlaví nebo index tělesné hmotnosti (viz bod 4.2).

#### *Pacienti s CSU*

Účinky demografických charakteristik a ostatních faktorů na expozici omalizumabu byly hodnoceny na základě populační farmakokinetiky. Kromě toho byly kovarianční účinky hodnoceny analýzou vztahu mezi koncentracemi omalizumabu a klinickými odpověďmi. Tyto analýzy naznačují, že u pacientů s CSU z hlediska věku (12-75 let), rasy/etnika, pohlaví, tělesné hmotnosti, BMI, základní hodnoty IgE, autoprotilátek proti FcεRI nebo z hlediska současného užívání H2 antihistaminik nebo LTRA nejsou nutné žádné úpravy dávkování.

#### *Zhoršená funkce ledvin a jater*

U alergických pacientů s astmatem nebo CSU se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater nejsou žádné farmakokinetické nebo farmakodynamické údaje (viz body 4.2 a 4.4).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Bezpečnost omalizumabu byla studována u opic makaka jávského, jelikož omalizumab se váže na jejich i lidský IgE s podobnou afinitou. U některých opic byly zjištěny protilátky proti omalizumabu po opakovaném subkutánním nebo intravenózním podání. Nicméně nebyla pozorována žádná toxicita jako například onemocnění zprostředkované imunokomplexy nebo cytotoxicita podmíněná komplementem. Nevyskytl se žádný důkaz anafylaktické odpovědi následkem degranulace žírných buněk u těchto opic.

Dlouhodobé podávání omalizumabu v dávkách až 250 mg/kg (alespoň 14krát nejvyšší doporučená klinická dávka v mg/kg podle doporučené dávkovací tabulky) nehumánním primátům (dospělým i dospívajícím jedincům) bylo dobře tolerováno s výjimkou snížení počtu krevních destiček, které souviselo s dávkou a bylo závislé na věku, s větší citlivostí u nedospělých zvířat. Hladina koncentrace v séru potřebná k dosažení poklesu trombocytů o 50 % oproti výchozí hodnotě u dospělých opic makaka jávského byla zhruba 4 až 20krát vyšší než očekávané maximální klinické sérové koncentrace. Navíc u makaka jávského bylo pozorováno akutní krvácení a zánět v místě aplikace injekce.

Formální studie kancerogenity nebyly s omalizumabem provedeny.

V reprodukčních studiích u makaka jávského subkutánně podané dávky až do 75 mg/kg týdně (alespoň 8krát nejvyšší doporučená klinická dávka v mg/kg po dobu delší než 4 týdny) nevyvolaly mateřskou toxicitu, embryotoxicitu nebo teratogenní účinky, když byly podávány během organogeneze, a neměly nežádoucí účinky na fetální nebo novorozenecký růst, pokud byly podávány během těhotenství, porodu nebo kojení.

Omalizumab se vylučuje do mateřského mléka makaka jávského. Hladiny omalizumabu v mléce byly 0,15 % koncentrace v séru matky.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Arginin-hydrochlorid  
Histidin-hydrochlorid  
Histidin  
Polysorbát 20  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

18 měsíců.

Přípravek může být ponechán po celkovou dobu 48 hodin při teplotě 25 °C. Pokud je to nutné, můžete vrátit přípravek do lednice pro pozdější použití.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Roztok o objemu 1 ml v předplněné injekční stříkačce (ze skla typu I) s vsazenou injekční jehlou (nerezová ocel), pístovou zátkou (typ I) a ochranným krytem jehly.

Balení obsahující 1 předplněnou injekční stříkačku a vícečetná balení obsahující 4 (4 x 1), 6 (6 x 1) nebo 10 (10 x 1) předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Xolair 150 mg injekční roztok je dodáván v jednorázové předplněné injekční stříkačce pro jednotlivé použití. Injekční stříkačka má být vyjmuta z chladničky 20 minut před podáním injekce, aby dosáhla pokojové teploty.

### Instrukce pro likvidaci

Ihned zlikvidujte použitou injekční stříkačku do k tomuto účelu vyhrazeného kontejneru.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/05/319/008  
EU/1/05/319/009  
EU/1/05/319/010  
EU/1/05/319/011

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 25. října 2005  
Datum posledního prodloužení registrace: 22. června 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Novartis Pharma S.A.S.  
Centre de Biotechnologie  
8, rue de l'Industrie  
F-68330 Huningue  
Francie

Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.  
BioProduction Operations Singapore  
8 Tuas Bay Lane  
Singapur 636986  
Singapur

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).



**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****SKLÁDACÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xolair 75 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
omalizumabum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna injekční lahvička obsahuje omalizumabum 75 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Prášek: sacharosa, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu a polysorbát 20.  
Rozpouštědlo: voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

1 x 75 mg injekční lahvička  
1 x 2 ml ampulka s rozpouštědlem

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Užívá se pouze tak, jak stanoví lékař.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Použijte okamžitě po rekonstituci (při teplotě 2 °C – 8 °C může být uchováváno až po dobu 8 hodin nebo při teplotě 25 °C po dobu 2 hodin).

Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/05/319/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Xolair 75 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**OZNAČENÍ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Xolair 75 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
omalizumabum  
Subkutánní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

75 mg

**6. JINÉ**

Uchovávejte v chladničce.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**OZNAČENÍ NA AMPULCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro Xolair  
Voda pro injekci

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Použijte 0,9 ml a zbytek zlikvidujte.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

2 ml

**6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**SKLÁDACÍ KRABIČKA OBSAHUJÍCÍ 1 INJEKČNÍ LAHVIČKU A 1 AMPULKU (VČETNĚ BLUE BOXU)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xolair 150 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
omalizumabum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna injekční lahvička obsahuje omalizumabum 150 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Prášek: sacharosa, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu a polysorbát 20.  
Rozpouštědlo: voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

1 x 150 mg injekční lahvička  
1 x 2 ml ampulka s rozpouštědlem

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Užívá se pouze tak, jak stanoví lékař.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Použijte okamžitě po rekonstituci (při teplotě 2 °C – 8 °C může být uchováváno až po dobu 8 hodin nebo při teplotě 25 °C po dobu 2 hodin).

Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/05/319/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Xolair 150 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### SKLÁDACÍ KRABÍČKA PRO VNITŘNÍ BALENÍ (BEZ BLUE BOXU) U VÍCEČETNÉHO BALENÍ

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xolair 150 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
omalizumabum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje omalizumabum 150 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: sacharosa, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu a polysorbát 20.  
Rozpouštědlo: voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

1 x 150 mg injekční lahvička  
1 x 2 ml ampulka s rozpouštědlem  
1 injekční lahvička a 1 ampulka. Součást vícečetného balení. Samostatně neprodejně.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Užívá se pouze tak, jak stanoví lékař.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Použijte okamžitě po rekonstituci (při teplotě 2 °C – 8 °C může být uchováváno až po dobu 8 hodin nebo při teplotě 25 °C po dobu 2 hodin).

Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/05/319/003 Vícečetné balení obsahující 4 balení  
EU/1/05/319/004 Vícečetné balení obsahující 10 balení

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Xolair 150 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****OZNAČENÍ VÍCEČETNÉHO BALENÍ ZABALENÁ VE FÓLII (VČETNĚ BLUE BOXU)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xolair 150 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
omalizumabum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna injekční lahvička obsahuje omalizumabum 150 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Prášek: sacharosa, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu a polysorbát 20.  
Rozpouštědlo: voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Vícečetné balení: 4 (4 x 1) injekční lahvičky a 4 (4 x 1) ampulky  
Vícečetné balení: 10 (10 x 1) injekčních lahviček a 10 (10 x 1) ampulek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Užívá se pouze tak, jak stanoví lékař.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Použijte okamžitě po rekonstituci (při teplotě 2 °C – 8 °C může být uchováváno až po dobu 8 hodin nebo při teplotě 25 °C po dobu 2 hodin).

Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/05/319/003 Vícečetné balení obsahující 4 balení  
EU/1/05/319/004 Vícečetné balení obsahující 10 balení

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Xolair 150 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**OZNAČENÍ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Xolair 150 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
omalizumabum  
Subkutánní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

150 mg

**6. JINÉ**

Uchovávejte v chladničce.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**OZNAČENÍ NA AMPULCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro Xolair  
Voda pro injekci

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Použijte 1,4 ml a zbytek zlikvidujte.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

2 ml

**6. JINÉ**



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****SKLÁDACÍ KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xolair 75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
omalizumabum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna předplněná injekční stříkačka s 0,5 ml roztoku obsahuje omalizumabum 75 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Také obsahuje: arginin-hydrochlorid, histidin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 20, vodu pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Užívá se pouze tak, jak stanoví lékař.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.  
Jednorázové podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Použitou injekční stříkačku ihned odhod'te do k tomuto účelu vyhrazeného kontejneru.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/05/319/005

75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Xolair 75 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### SKLÁDACÍ KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xolair 75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
omalizumabum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka s 0,5 ml roztoku obsahuje omalizumabum 75 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: arginin-hydrochlorid, histidin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 20, vodu pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Vícečetné balení: 4 (4 x 1) předplněné injekční stříkačky

Vícečetné balení: 10 (10 x 1) předplněných injekčních stříkaček

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Užívá se pouze tak, jak stanoví lékař.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.  
Jednorázové podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Ohledně zlikvidování použité injekční stříkačky do k tomuto účelu vyhrazeného kontejneru.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/05/319/006 75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (4 x 1)

EU/1/05/319/007 75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (10 x 1)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Xolair 75 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**SKLÁDACÍ KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xolair 75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
omalizumabum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna předplněná injekční stříkačka s 0,5 ml roztoku obsahuje omalizumabum 75 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Také obsahuje: arginin-hydrochlorid, histidin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 20, vodu pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka. Součást vícečetného balení. Samostatně neprodejné.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Užívá se pouze tak, jak stanoví lékař.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.  
Jednorázové podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Ohledně zlikvidování použité injekční stříkačky do k tomuto účelu vyhrazeného kontejneru.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/05/319/006 75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (4 x 1)  
EU/1/05/319/007 75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (10 x 1)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Xolair 75 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY PRO PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STRÍKAČKU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xolair 75 mg injekce  
omalizumabum  
s.c.  
Jednorázové podání

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**OZNAČENÍ PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Xolair 75 mg injekce  
omalizumabum  
s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

0,5 ml

**6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**SKLÁDACÍ KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xolair 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
omalizumabum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna předplněná injekční stříkačka s 1 ml roztoku obsahuje omalizumabum 150 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Také obsahuje: arginin-hydrochlorid, histidin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 20, vodu pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Užívá se pouze tak, jak stanoví lékař.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.  
Jednorázové podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Použitou injekční stříkačku ihned odhod'te do k tomuto účelu vyhrazeného kontejneru.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/05/319/008

150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Xolair 150 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### SKLÁDACÍ KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xolair 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
omalizumabum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka s 1 ml roztoku obsahuje omalizumabum 150 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: arginin-hydrochlorid, histidin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 20, vodu pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Vícečetné balení: 4 (4 x 1) předplněné injekční stříkačky

Vícečetné balení: 6 (6 x 1) předplněných injekčních stříkaček

Vícečetné balení: 10 (10 x 1) předplněných injekčních stříkaček

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Užívá se pouze tak, jak stanoví lékař.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

Jednorázové podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Ohledně zlikvidování použité injekční stříkačky do k tomuto účelu vyhrazeného kontejneru.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/05/319/009	150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (4 x 1)
EU/1/05/319/010	150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (10 x 1)
EU/1/05/319/011	150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (6 x 1)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Xolair 150 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### SKLÁDACÍ KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xolair 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
omalizumabum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka s 1 ml roztoku obsahuje omalizumabum 150 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: arginin-hydrochlorid, histidin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 20, vodu pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka. Součást vícečetného balení. Samostatně neprodejné.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Užívá se pouze tak, jak stanoví lékař.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.  
Jednorázové podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Ohledně zlikvidování použité injekční stříkačky do k tomuto účelu vyhrazeného kontejneru.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/05/319/009	150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (4 x 1)
EU/1/05/319/010	150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (10 x 1)
EU/1/05/319/011	150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (6 x 1)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU**

Xolair 150 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY PRO PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STRÍKAČKU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xolair 150 mg injekce  
omalizumabum  
s.c.  
Jednorázové podání

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**OZNAČENÍ PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Xolair 150 mg injekce  
omalizumabum  
s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Xolair 75 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok omalizumabum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Xolair a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Xolair podán
3. Jak se Xolair podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Xolair uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Xolair a k čemu se používá**

Xolair obsahuje léčivou látku omalizumab. Omalizumab je člověkem vyrobená bílkovina, která se podobá přírodním bílkovinám produkovaným tělem. Patří do skupiny léčivých přípravků zvaných monoklonální protilátky.

Xolair se používá k léčbě:

- alergického astmatu
- chronické rinosinusitidy (zánět nosu a nosních dutin) s nosními polypy

#### Alergické astma

Tento léčivý přípravek se používá k prevenci zhoršení astmatu tím, že kontroluje astmatické příznaky u dospělých, dospívajících a dětí (6 let a starších), kteří již užívají lék proti astmatu, ale u kterých příznaky astmatu nejsou dostatečně kontrolovány léčivými přípravky, jako jsou vysoké dávky inhalačních steroidů a inhalačních beta-agonistů.

#### Chronická rinosinusitida s nosními polypy

Tento lék se používá k léčbě chronické rinosinusitidy s nosními polypy u dospělých (18 let a starších), kteří již dostávají intranazální kortikosteroidy (kortikosteroidní nosní sprej), ale jejichž příznaky nejsou těmito léky dobře kontrolovány. Nosní polypy jsou malé výrůstky na sliznici nosu. Xolair pomáhá zmenšovat velikost těchto polypů a zlepšuje příznaky, včetně zduření nosní sliznice, ztráty čichu, hlenu v zadní části hrdla a rýmy.

Xolair způsobuje zablokování látky, která se nazývá imunoglobulin E (IgE) a která se v organismu vytváří. IgE přispívá k typu zánětu, který hraje klíčovou roli při vyvolání alergického astmatu a chronické rinosinusitidy s nosními polypy.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Xolair podán

### Nepoužívejte Xolair

- jestliže jste alergický(á) na omalizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Jestliže si myslíte, že můžete být alergický(á) na kteroukoli složku přípravku, řekněte to svému lékaři, protože Xolair by Vám neměl být podán.

### Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem, než Vám bude podán Xolair:

- jestliže máte problémy s ledvinami nebo játry.
- jestliže máte onemocnění, při kterém Váš imunitní systém napadá části Vašeho těla (autoimunitní onemocnění).
- jestliže cestujete do oblastí, kde je častý výskyt parazitárních infekcí - Xolair může oslabit Vaši odolnost vůči těmto infekcím.
- jestliže jste dříve prodělal(a) závažnou alergickou reakci (anafylaxi), vzniklou například z podání léku, kousnutí hmyzem nebo po požití jídla.

Xolair neléčí příznaky akutního astmatu, jako je náhlý astmatický záchvat. Proto by Xolair neměl být užíván k léčbě takových příznaků.

Xolair není určen k prevenci nebo léčbě jiných typů alergických stavů, jako jsou náhlé alergické reakce, syndrom hyperimmunoglobulinemie E (dědičné imunitní onemocnění), aspergilóza (onemocnění plic vyvolané houbou), alergické jídlo, ekzém nebo senná rýma, protože nebyl u těchto stavů studován.

### Dávejte pozor na příznaky alergických reakcí a ostatních závažných nežádoucích účinků

Xolair může potenciálně způsobit závažné nežádoucí účinky. Musíte dávat pozor na příznaky těchto nežádoucích účinků při užívání Xolairu. Vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte nějaké příznaky ukazující na možné závažné nežádoucí účinky. Tyto příznaky jsou uvedeny pod „Závažné nežádoucí účinky“ v bodu 4. Většina závažných alergických reakcí se objeví během podání prvních 3 dávek Xolairu.

### Děti a dospívající

#### Alergické astma

Xolair se nedoporučuje podávat dětem, které jsou mladší než 6 let. Jeho použití u dětí mladších než 6 let nebylo studováno.

#### Chronická rinosinusitida s nosními polypy

Xolair se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím mladším než 18 let. Jeho použití u pacientů mladších než 18 let nebylo studováno.

### Další léčivé přípravky a Xolair

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Toto je obzvlášť důležité, jestliže užíváte:

- léky používané k léčbě parazitární infekce, protože Xolair může oslabit účinek Vaší léčby.
- inhalační kortikosteroidy a jiné léky používané k léčbě astmatu.

### Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Váš lékař s Vámi prodiskutuje přínos i potenciální rizika, která mohou nastat při podání tohoto léku během těhotenství.

Pokud jste při léčbě Xolaiрем otěhotněla, okamžitě to oznamte lékaři.

Xolair může přecházet do mateřského mléka. Pokud kojíte nebo plánujete kojit, požádejte svého lékaře o radu před užitím tohoto léku.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Je nepravděpodobné, že Xolair bude ovlivňovat Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **3. Jak se Xolair podává**

Pokyny k používání Xolairu jsou uvedeny v bodě "Informace pro zdravotnické pracovníky".

Xolair je podán lékařem nebo zdravotní sestrou jako injekce rovnou pod kůži (podkožně).

Pečlivě se držte instrukcí svého lékaře nebo zdravotní sestry.

### **Jaká dávka Vám bude podána**

Váš lékař rozhodne, jakou dávku Xolairu potřebujete a jak často Vám bude podána. To záleží na Vaší tělesné hmotnosti a na výsledcích krevních testů stanovujících množství IgE v krvi ještě před tím, než zahájíte léčbu Xolaiрем.

Bude Vám podána 1-4 injekce najednou, každé dva nebo čtyři týdny.

Během léčby Xolaiрем pokračujte v užívání současných léků na astma a/nebo nosní polypy. Nepřestávejte užívat lék na astma a/nebo nosní polypy, aniž byste informoval(a) svého lékaře.

Po zahájení léčby Xolaiрем nemusíte zpozorovat okamžité zlepšení. U pacientů s nosními polypy byly zaznamenány účinky 4 týdny po zahájení léčby. U pacientů s astmatem to obvykle trvá mezi 12 a 16 týdny, než pocítíte plný účinek.

### **Použití u dětí a dospívajících**

#### Alergické astma

Xolair může být podán dětem a dospívajícím ve věku 6 let a starším, které již užívají léky na astma, ale u kterých nejsou astmatické příznaky dobře kontrolovány léčivými přípravky, jako jsou vysoké dávky inhalačních steroidů a inhalačních beta-agonistů. Váš lékař rozhodne, jakou dávku Xolairu Vaše dítě potřebuje a jak často bude podávána. Bude to záviset na váze Vašeho dítěte a výsledcích krevního vyšetření, provedeného před zahájením léčby kvůli změření množství IgE v jeho/její krvi.

#### Chronická rinosinitida s nosními polypy

Xolair se nemá podávat dětem a dospívajícím mladším než 18 let.

### **Jestliže jste zmeškal(a) podání dávky přípravku Xolair**

Kontaktujte svého lékaře nebo nemocnici ihned, jakmile je to možné, abyste znovu naplánoval(a) návštěvu lékaře.

### **Jestliže přerušíte léčbu Xolaiрем**

Nepřerušujte léčbu přípravkem Xolair, pokud Vám to nedoporučí Váš lékař. Přerušeni nebo ukončení léčby Xolaiрем může způsobit návrat příznaků.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.



#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nežádoucí účinky způsobené Xolaiрем jsou obvykle mírné až středně závažné, ale příležitostně mohou být závažné.

Závažné nežádoucí účinky:

Ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zpozorujete jakékoli příznaky následujících nežádoucích účinků:

Vzácné (mohou postihovat až 1 z 1 000 lidí)

- Závažné alergické reakce (včetně anafylaxe). Příznaky mohou zahrnovat vyrážku, svědění nebo kopřivku na kůži, otok obličeje, rtů, jazyka, hrtanu, průdušnice nebo jiných částí těla, rychlý srdeční tep, závratě nebo mírné točení hlavy, zmatenost, zkrácení dechu, sípání nebo dýchací potíže, modrá kůže nebo rty, kolaps a ztráta vědomí. Pokud máte v anamnéze závažné alergické reakce (anafylaxi) nesouvisející s podáním Xolairu, můžete mít větší riziko vývoje závažné alergické reakce po podání Xolairu.
- Systémový lupus erythematodes (SLE). Příznaky mohou zahrnovat bolest svalů, bolest kloubů a otok, vyrážku, horečku, úbytek hmotnosti a únavu.

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- Syndrom Churg-Straussové nebo hypereozinofilní syndrom. Příznaky mohou zahrnovat výskyt jednoho nebo více z následujících: otok, bolest nebo vyrážka kolem krevních nebo mízních cév, vysoká hladina určitého typu bílých krvinek (významná eozinofilie), zhoršení problémů s dýcháním, zduření nosní sliznice (neprůchodnost nosu), srdeční problémy, bolest, znecitlivění, brnění rukou a nohou.
- Nízký počet krevních destiček s příznaky jako např. krvácení nebo podlitiny, které vznikají velmi snadno oproti normálnímu stavu.
- Sérová nemoc. Příznaky mohou zahrnovat výskyt jednoho nebo více z následujících: bolest kloubů s otokem nebo bez otoku nebo ztuhlost, vyrážka, horečka, zduření lymfatických uzlin, bolest svalů.

Další možné nežádoucí účinky jsou:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 lidí)

- horečka (u dětí)

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 lidí)

- reakce v místě injekce včetně bolesti, zduření, svědění a zčervenání
- bolest v nadbřišku
- bolest hlavy (velmi časté u dětí)
- pocit závratě
- bolest kloubů (artralgie)

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 lidí)

- pocit ospalosti nebo únavy
- brnění nebo znecitlivění rukou nebo nohou
- mdloby, nízký krevní tlak při sezení nebo ve stoji (posturální hypotenze), zčervenání
- bolesti v krku, kašel, akutní potíže s dechem
- pocit na zvracení (nausea), průjem, zažívací potíže
- svědění, kopřivka, vyrážka, zvýšená citlivost kůže na slunce
- zvýšení hmotnosti
- symptomy podobné chřipce
- oteklé paže

Vzácné (mohou postihovat až 1 z 1 000 lidí)

- parazitární infekce

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- bolest svalů, otoky kloubů
- vypadávání vlasů

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak Xolair uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co Xolair obsahuje**

- Léčivou látkou je omalizumabum. Jedna injekční lahvička obsahuje omalizumabum 75 mg. Po rozpuštění obsahuje jedna injekční lahvička omalizumabum 125 mg/ml (75 mg v 0,6 ml).
- Pomocnými látkami jsou: sacharosa, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu a polysorbát 20.

### **Jak Xolair vypadá a co obsahuje toto balení**

Xolair 75 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok se dodává jako bílý až téměř bílý prášek v malé skleněné injekční lahvičce spolu s ampulkou obsahující 2 ml vody pro injekci. Prášek se musí rozpustit ve vodě dříve, než je aplikován lékařem nebo zdravotní sestrou.

Xolair je dostupný v baleních obsahujících jednu injekční lahvičku s práškem pro přípravu injekčního roztoku a jednu ampulku s 2 ml vody pro injekci.

Xolair je také dostupný v injekčních lahvičkách se 150 mg omalizumabu.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublín 4  
Irsko

### **Výrobce**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## INFORMACE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Rozpuštění lyofilizovaného léčivého přípravku trvá 15-20 minut, ačkoliv v některých případech to může trvat déle. Zcela rekonstituovaný léčivý přípravek se jeví jako čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle hnědavě-žlutý a může v něm být několik malých bublinek nebo pěna okolo okraje injekční lahvičky. Vzhledem k viskozitě rekonstituovaného léčivého přípravku se musí věnovat péče tomu, aby se odebral celý obsah léčivého přípravku z injekční lahvičky za účelem získání 0,6 ml před tím, než je vytlačen vzduch nebo přebytečné množství roztoku ze stříkačky.

Pro přípravu Xolairu 75 mg v injekční lahvičce pro subkutánní podání se prosím řiďte následujícími instrukcemi:

1. Odeberte z ampulky 0,9 ml vody pro injekci do injekční stříkačky opatřené jehlou o velikosti průměru 18
2. Za použití standardních aseptických postupů zasuňte jehlu do injekční lahvičky umístěné kolmo na rovný povrch, přidejte vodu pro injekci do lahvičky obsahující lyofilizovaný prášek tak, aby voda pro injekci směřovala přímo na prášek.
3. Držte lahvičku ve svislé poloze a intenzivně s ní kružíte (netřepejte) po dobu přibližně 1 minuty, aby se prášek rovnoměrně namočil.
4. Aby se napomohlo rozpouštění po dokončení kroku 3, jemně kružíte lahvičkou po dobu 5-10 sekund přibližně každých 5 minut, aby se rozpustil všechn zbyvajících prášek.

Pamatujte, že v některých případech to může trvat déle než 20 minut, aby se prášek zcela rozpustil. Jestliže jde o tento případ, opakujte krok 4, dokud jsou v roztoku viditelné částečky podobné gelu.

Když je léčivý přípravek zcela rozpuštěný, neměly by být v roztoku viditelné žádné částečky podobné gelu. Malé bublinky nebo pěna okolo okraje lahvičky jsou obvyklé. Rekonstituovaný léčivý přípravek se jeví jako čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle hnědavě-žlutý. Nepoužívejte jej, jestliže jsou přítomny pevné částečky.

5. Obráťte injekční lahvičku dnem vzhůru na dobu nejméně 15 sekund, aby roztok natekl až k zátce. Použijte novou 3ml stříkačku opatřenou jehlou o velikosti průměru 18, zasuňte jehlu do obrácené injekční lahvičky. Držte injekční lahvičku v obrácené poloze, jehlu postrčte až na samé dno roztoku v injekční lahvičce, když odebíráte roztok do stříkačky. Před vyjmutím jehly z injekční lahvičky táhněte píst zpátky až na konec těla stříkačky, aby se nasál celý obsah roztoku z obrácené lahvičky.
6. Pro subkutánní injekci nahraďte jehlu o velikosti 18 jehlou velikosti 25.
7. Vytlačte vzduch, velké bubliny a přebytečný roztok tak, aby se získala požadovaná dávka 0,6 ml. Nepatrná vrstva malých bublinek může zůstat v horní části roztoku v injekční stříkačce. Protože je roztok mírně viskózní, může aplikace subkutánně podaného roztoku trvat 5-10 sekund.

Z injekční lahvičky se získá 0,6 ml (75 mg) Xolairu.

8. Injekce se podávají subkutánně do oblasti deltového svalu ramene, podbřišku, **nikoliv** však oblasti 5 centimetrů okolo pupku nebo do stehna.

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Xolair 150 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok omalizumabum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Xolair a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Xolair podán
3. Jak se Xolair podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Xolair uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Xolair a k čemu se používá**

Xolair obsahuje léčivou látku omalizumab. Omalizumab je člověkem vyrobená bílkovina, která se podobá přírodním bílkovinám produkovaným tělem. Patří do skupiny léčivých přípravků zvaných monoklonální protilátky.

Xolair se používá k léčbě:

- alergického astmatu
- chronické rinosinuitidy (zánětu nosu a nosních dutin) s nosními polypy
- chronické spontánní kopřivky (CSU)

#### Alergické astma

Tento léčivý přípravek se používá k prevenci zhoršení astmatu tím, že kontroluje astmatické příznaky u dospělých, dospívajících a dětí (6 let a starších), kteří již užívají lék proti astmatu, ale u kterých příznaky astmatu nejsou dostatečně kontrolovány léčivými přípravky, jako jsou vysoké dávky inhalačních steroidů a inhalačních beta-agonistů.

#### Chronická rinosinuitida s nosními polypy

Tento lék se používá k léčbě chronické rinosinuitidy s nosními polypy u dospělých (18 let a starších), kteří již dostávají intranazální kortikosteroidy (kortikosteroidní nosní sprej), ale jejichž příznaky nejsou těmito léky dobře kontrolovány. Nosní polypy jsou malé výrůstky na sliznici nosu. Xolair pomáhá zmenšovat velikost těchto polypů a zlepšuje příznaky, včetně zduření nosní sliznice, ztráty čichu, hlenu v zadní části hrdla a rýmy.

#### Chronická spontánní kopřivka (CSU)

Tento léčivý přípravek se používá k léčbě chronické spontánní kopřivky u dospělých a dospívajících (ve věku 12 let a starších), kteří již užívají antihistaminika, ale jejichž příznaky CSU nejsou těmito léky dobře kontrolovány.

Xolair způsobuje zablokování látky, která se nazývá imunoglobulin E (IgE) a která se v organismu vytváří. IgE přispívá k typu zánětu, který hraje klíčovou roli při vyvolání alergického astmatu, chronické rinosinuitidy s nosními polypy a CSU.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Xolair podán

### Nepoužívejte Xolair:

- jestliže jste alergický(á) na omalizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Jestliže si myslíte, že můžete být alergický(á) na kteroukoli složku přípravku, řekněte to svému lékaři, protože Xolair by Vám neměl být podán.

### Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem, než Vám bude podán Xolair:

- jestliže máte problémy s ledvinami nebo játry.
- jestliže máte onemocnění, při kterém Váš imunitní systém napadá části Vašeho těla (autoimunitní onemocnění).
- jestliže cestujete do oblastí, kde je častý výskyt parazitárních infekcí - Xolair může oslabit Vaši odolnost vůči těmto infekcím.
- jestliže jste dříve prodělal(a) závažnou alergickou reakci (anafylaxi), vzniklou například z podání léku, kousnutí hmyzem nebo po požití jídla.

Xolair neléčí příznaky akutního astmatu, jako je náhlý astmatický záchvat. Proto by Xolair neměl být užíván k léčbě takových příznaků.

Xolair není určen k prevenci nebo léčbě jiných typů alergických stavů, jako jsou náhlé alergické reakce, syndrom hyperimmunoglobulinemie E (dědičné imunitní onemocnění), aspergilóza (onemocnění plic vyvolané houbou), alergické jídlo, ekzém nebo senná rýma, protože nebyl u těchto stavů studován.

### Dávejte pozor na příznaky alergických reakcí a ostatních závažných nežádoucích účinků

Xolair může potenciálně způsobit závažné nežádoucí účinky. Musíte dávat pozor na příznaky těchto nežádoucích účinků při užívání Xolairu. Vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte nějaké příznaky ukazující na možné závažné nežádoucí účinky. Tyto příznaky jsou uvedeny pod „Závažné nežádoucí účinky“ v bodu 4. Většina závažných alergických reakcí se objeví během podání prvních 3 dávek Xolairu.

### Děti a dospívající

#### Alergické astma

Xolair se nedoporučuje podávat dětem mladším 6 let. Jeho použití u dětí mladších než 6 let nebylo studováno.

#### Chronická rinosinitida s nosními polypy

Xolair se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím mladším než 18 let. Jeho použití u pacientů mladších než 18 let nebylo studováno.

#### Chronická spontánní kopřivka (CSU)

Xolair se nedoporučuje podávat dětem do 12 let věku. Jeho použití u dětí do 12 let věku nebylo studováno.

### Další léčivé přípravky a Xolair

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Toto je obzvlášť důležité, jestliže užíváte:

- léky používané k léčbě parazitární infekce, protože Xolair může oslabit účinek Vaší léčby.
- inhalační kortikosteroidy a jiné léky používané k léčbě astmatu.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Váš lékař s Vámi prodiskutuje přínos i potenciální rizika, která mohou nastat při podání tohoto léku během těhotenství.

Pokud jste při léčbě Xolaiрем otěhotněla, okamžitě to oznamte lékaři.

Xolair může přecházet do mateřského mléka. Pokud kojíte nebo plánujete kojít, požádejte svého lékaře o radu před užitím tohoto léku.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Je nepravděpodobné, že Xolair bude ovlivňovat Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **3. Jak se Xolair podává**

Pokyny k používání Xolairu jsou uvedeny v bodě “Informace pro zdravotnické pracovníky”.

Xolair je podán lékařem nebo zdravotní sestrou jako injekce rovnou pod kůži (podkožně).

Pečlivě se držte instrukcí svého lékaře nebo zdravotní sestry.

#### **Jaká dávka Vám bude podána**

##### Alergické astma a chronická rinosinuitida s nosními polypy

Váš lékař rozhodne, kolik Xolairu potřebujete a jak často Vám bude podáván. Závisí to na Vaší tělesné hmotnosti a výsledcích vyšetření krve provedeného před zahájením léčby ke změření množství IgE ve Vaší krvi.

Bude Vám podána 1-4 injekce najednou, každé dva nebo čtyři týdny.

Během léčby Xolaiрем pokračujte v užívání současných léků na astma a/nebo nosní polypy. Nepřestávejte užívat lék na astma a/nebo nosní polypy, aniž byste informoval(a) svého lékaře.

Po zahájení léčby Xolaiрем nemusíte zpozorovat okamžité zlepšení. U pacientů s nosními polypy byly zaznamenány účinky 4 týdny po zahájení léčby. U pacientů s astmatem to obvykle trvá mezi 12 a 16 týdny, než pocítíte plný účinek.

##### Chronická spontánní kopřivka (CSU)

Budou Vám podávány dvě 150 mg injekce najednou každé čtyři týdny.

Pokračujte v užívání Vašeho současného léku na CSU během léčby Xolaiрем. Nepřestávejte užívat jakýkoli lék bez předchozí rady s Vaším lékařem.

#### **Použití u dětí a dospívajících**

##### Alergické astma

Xolair může být podán dětem a dospívajícím ve věku 6 let a starším, které již užívají léky na astma, ale u kterých nejsou astmatické příznaky dobře kontrolovány léčivými přípravky, jako jsou vysoké dávky inhalačních steroidů a inhalačních beta-agonistů. Váš lékař rozhodne, jakou dávku Xolairu Vaše dítě potřebuje a jak často bude podávána. Bude to záviset na váze Vašeho dítěte a výsledcích krevního vyšetření, provedeného před zahájením léčby kvůli změření množství IgE v jeho/její krvi.

##### Chronická rinosinuitida s nosními polypy

Xolair se nemá podávat dětem a dospívajícím mladším než 18 let.



### Chronická spontánní kopřivka (CSU)

Xolair může být podáván dospívajícím ve věku 12 let a starším, kteří již užívají antihistaminika, ale jejichž příznaky CSU nejsou těmito léky dobře kontrolovány. Dávka pro dospívající ve věku 12 let a více je stejná jako pro dospělé.

### **Jestliže jste zmeškal(a) podání dávky přípravku Xolair**

Kontaktujte svého lékaře nebo nemocnici ihned, jakmile je to možné, abyste znovu naplánoval(a) návštěvu lékaře.

### **Jestliže přerušíte léčbu Xolaiрем**

Nepřerušujte léčbu přípravkem Xolair, pokud Vám to nedoporučí Váš lékař. Přerušeni nebo ukončení léčby Xolaiрем může způsobit návrat příznaků.

Jste-li však v současné době léčen(a) pro CSU, Váš lékař může léčbu Xolaiрем občas přerušit, aby mohly být příznaky vyhodnoceny. Postupujte podle pokynů Vašeho lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nežádoucí účinky způsobené Xolaiрем jsou obvykle mírné až středně závažné, ale příležitostně mohou být závažné.

### Závažné nežádoucí účinky:

### Ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zpozorujete jakékoli příznaky následujících nežádoucích účinků:

Vzácné (mohou postihovat až 1 z 1 000 lidí)

- Závažné alergické reakce (včetně anafylaxe). Příznaky mohou zahrnovat vyrážku, svědění nebo kopřivku na kůži, otok obličeje, rtů, jazyka, hrtanu, průdušnice nebo jiných částí těla, rychlý srdeční tep, závrať nebo mírné točení hlavy, zmatenost, zkrácení dechu, sípání nebo dýchací potíže, modrá kůže nebo rty, kolaps a ztráta vědomí. Pokud máte v anamnéze závažné alergické reakce (anafylaxi) nesouvisející s podáním Xolairu, můžete mít větší riziko vývoje závažné alergické reakce po podání Xolairu.
- Systémový lupus erythematodes (SLE). Příznaky mohou zahrnovat bolest svalů, bolest kloubů a otok, vyrážku, horečku, úbytek hmotnosti a únavu.

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- Syndrom Churg-Straussové nebo hypereozinofilní syndrom. Příznaky mohou zahrnovat výskyt jednoho nebo více z následujících: otok, bolest nebo vyrážka kolem krevních nebo mízních cév, vysoká hladina určitého typu bílých krvinek (významná eozinofilie), zhoršení problémů s dýcháním, zduření nosní sliznice (neprůchodnost nosu), srdeční problémy, bolest, znecitlivění, brnění rukou a nohou.
- Nízký počet krevních destiček s příznaky jako např. krvácení nebo podlitiny, které vznikají velmi snadno oproti normálnímu stavu.
- Sérová nemoc. Příznaky mohou zahrnovat výskyt jednoho nebo více z následujících: bolest kloubů s otokem nebo bez otoku nebo ztuhlost, vyrážka, horečka, zduření lymfatických uzlin, bolest svalů.

#### Další možné nežádoucí účinky jsou:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 lidí)

- horečka (u dětí)

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 lidí)

- reakce v místě injekce včetně bolesti, zduření, svědění a zčervenání
- bolest v nadbřišku
- bolest hlavy (velmi časté u dětí)
- infekce horních cest dýchacích, jako je zánět hltanu a nachlazení
- pocit tlaku nebo bolesti ve tvářích a na čele (zánět nosních dutin, bolest hlavy při zánětu nosních dutin)
- bolest v kloubech (artralgie)
- pocit závratě

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 lidí)

- pocit ospalosti nebo únavy
- brnění nebo znecitlivění rukou nebo nohou
- mdloby, nízký krevní tlak při sezení nebo ve stoji (posturální hypotenze), zčervenání
- bolesti v krku, kašel, akutní potíže s dechem
- pocit na zvracení (nausea), průjem, zažívací potíže
- svědění, kopřivka, vyrážka, zvýšená citlivost kůže na slunce
- zvýšení hmotnosti
- symptomy podobné chřipce
- oteklé paže

Vzácné (mohou postihovat až 1 z 1 000 lidí)

- parazitární infekce

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- bolesti svalů a otoky kloubů
- vypadávání vlasů

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

#### **5. Jak Xolair uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

#### **6. Obsah balení a další informace**

##### **Co Xolair obsahuje**

- Léčivou látkou je omalizumabum. Jedna injekční lahvička obsahuje omalizumabum 150 mg. Po rozpuštění obsahuje jedna injekční lahvička omalizumabum 125 mg/ml (150 mg v 1,2 ml).
- Pomocnými látkami jsou: sacharosa, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu a polysorbát 20.

### **Jak Xolair vypadá a co obsahuje toto balení**

Xolair 150 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok se dodává jako bílý až téměř bílý prášek v malé skleněné injekční lahvičce spolu s ampulkou obsahující 2 ml vody pro injekci. Prášek se musí rozpustit ve vodě dříve, než je aplikován lékařem nebo zdravotní sestrou.

Xolair 150 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok je dostupný v baleních obsahujících 1 injekční lahvičku prášku a 1 ampulku s vodou pro injekci a vícečetná balení obsahující 4 (4 x 1) injekčních lahviček prášku a 4 (4 x 1) ampulek s vodou pro injekci nebo 10 (10 x 1) injekčních lahviček prášku a 10 (10 x 1) ampulek s vodou pro injekci. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Xolair je také dostupný v injekčních lahvičkách se 75 mg omalizumabu.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irsko

### **Výrobce**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

#### **Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

#### **Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

#### **Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

#### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## INFORMACE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Rozpuštění lyofilizovaného léčivého přípravku trvá 15-20 minut, ačkoliv v některých případech to může trvat déle. Zcela rekonstituovaný léčivý přípravek se jeví jako čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle hnědavě-žlutý a může v něm být několik malých bublinek nebo pěna okolo okraje injekční lahvičky. Vzhledem k viskozitě rekonstituovaného léčivého přípravku se musí věnovat péče tomu, aby se odebral celý obsah léčivého přípravku z injekční lahvičky za účelem získání 1,2 ml před tím, než je vytlačen vzduch nebo přebytečné množství roztoku ze stříkačky.

Pro přípravu Xolairu 150 mg v injekční lahvičce pro subkutánní podání se prosím řiďte následujícími instrukcemi:

1. Odeberte z ampulky 1,4 ml vody pro injekci do injekční stříkačky opatřené jehlou o velikosti průměru 18.
2. Za použití standardních aseptických postupů zasuňte jehlu do injekční lahvičky umístěné kolmo na rovný povrch, přidejte vodu pro injekci do lahvičky obsahující lyofilizovaný prášek tak, aby voda pro injekci směřovala přímo na prášek.
3. Držte lahvičku ve svislé poloze a intenzivně s ní kružíte (netřepejte) po dobu přibližně 1 minuty, aby se prášek rovnoměrně namočil.
4. Aby se napomohlo rozpouštění po dokončení kroku 3, jemně kružíte lahvičkou po dobu 5-10 sekund přibližně každých 5 minut, aby se rozpustil všechn zbyvajících prášek.

Pamatujte, že v některých případech to může trvat déle než 20 minut, aby se prášek zcela rozpustil. Jestliže jde o tento případ, opakujte krok 4, dokud jsou v roztoku viditelné částice podobné gelu.

Když je léčivý přípravek zcela rozpuštěný, neměly by být v roztoku viditelné žádné částice podobné gelu. Malé bublinky nebo pěna okolo okraje lahvičky jsou obvyklé. Rekonstituovaný léčivý přípravek se jeví jako čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle hnědavě-žlutý. Nepoužívejte jej, jestliže jsou přítomny pevné částice.

5. Obráťte injekční lahvičku dnem vzhůru na dobu nejméně 15 sekund, aby roztok natekl až k zátce. Použijte novou 3ml stříkačku opatřenou jehlou o velikosti průměru 18, zasuňte jehlu do obrácené injekční lahvičky. Držte injekční lahvičku v obrácené poloze, jehlu postrčte až na samé dno roztoku v injekční lahvičce, když odebíráte roztok do stříkačky. Před vyjmutím jehly z injekční lahvičky táhněte píst zpátky až na konec těla stříkačky, aby se nasál celý obsah roztoku z obrácené lahvičky.
6. Pro subkutánní injekci nahraďte jehlu o velikosti 18 jehlou velikosti 25.
7. Vytlačte vzduch, velké bubliny a přebytečný roztok tak, aby se získala požadovaná dávka 1,2 ml. Nepatrná vrstva malých bublinek může zůstat v horní části roztoku v injekční stříkačce. Protože je roztok mírně viskózní, může aplikace subkutánně podaného roztoku trvat 5-10 sekund.

Z injekční lahvičky se získá 1,2 ml (150 mg) Xolairu. Pro dávku 75 mg odeberte do injekční stříkačky 0,6 ml a zbylý roztok zlikvidujte.

8. Injekce se podávají subkutánně do oblasti deltového svalu ramene, podbřišku, **nikoliv** však oblasti 5 centimetrů okolo pupku nebo do stehna.

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Xolair 75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce omalizumabum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Xolair a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xolair používat
3. Jak se Xolair používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Xolair uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je Xolair a k čemu se používá

Xolair obsahuje léčivou látku omalizumab. Omalizumab je člověkem vyrobená bílkovina, která se podobá přírodním bílkovinám produkovaným tělem. Patří do skupiny léčivých přípravků zvaných monoklonální protilátky.

Xolair se používá k léčbě:

- alergického astmatu
- chronické rinosinuitidy (zánět nosu a nosních dutin) s nosními polypy

##### Alergické astma

Tento léčivý přípravek se používá k prevenci zhoršení astmatu tím, že kontroluje astmatické příznaky u dospělých, dospívajících a dětí (6 let a starších), kteří již užívají lék proti astmatu, ale u kterých příznaky astmatu nejsou dostatečně kontrolovány léčivými přípravky, jako jsou vysoké dávky inhalačních steroidů a inhalačních beta-agonistů.

##### Chronická rinosinuitida s nosními polypy

Tento lék se používá k léčbě chronické rinosinuitidy s nosními polypy u dospělých (18 let a starších), kteří již dostávají intranazální kortikosteroidy (kortikosteroidní nosní sprej), ale jejichž příznaky nejsou těmito léky dobře kontrolovány. Nosní polypy jsou malé výrůstky na sliznici nosu. Xolair pomáhá zmenšovat velikost těchto polypů a zlepšuje příznaky, včetně zduření nosní sliznice, ztráty čichu, hlenu v zadní části hrdla a rýmy.

Xolair způsobuje zablokování látky, která se nazývá imunoglobulin E (IgE) a která se v organismu vytváří. IgE přispívá k typu zánětu, který hraje klíčovou roli při vyvolání alergického astmatu a chronické rinosinuitidy s nosními polypy.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xolair používat

### Nepoužívejte Xolair

- jestliže jste alergický(á) na omalizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Jestliže si myslíte, že můžete být alergický(á) na kteroukoli složku přípravku, řekněte to svému lékaři, protože byste Xolair neměl(a) používat.

### Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Xolair se poraďte se svým lékařem:

- jestliže máte problémy s ledvinami nebo játry.
- jestliže máte onemocnění, při kterém Váš imunitní systém napadá části Vašeho těla (autoimunitní onemocnění).
- jestliže cestujete do oblastí, kde je častý výskyt parazitárních infekcí - Xolair může oslabit Vaši odolnost vůči těmto infekcím.
- jestliže jste dříve prodělal(a) závažnou alergickou reakci (anafylaxi), vzniklou například z podání léku, kousnutí hmyzem nebo po požití jídla.
- jestliže jste někdy měl(a) alergickou reakci na latex. Krypt jehly injekční stříkačky může obsahovat suchou gumu (latex).

Xolair neléčí příznaky akutního astmatu, jako je náhlý astmatický záchvat. Proto by Xolair neměl být užíván k léčbě takových příznaků.

Xolair není určen k prevenci nebo léčbě jiných typů alergických stavů, jako jsou náhlé alergické reakce, syndrom hyperimmunoglobulinemie E (dědičné imunitní onemocnění), aspergilóza (onemocnění plic vyvolané houbou), alergické jídlo, ekzém nebo senná rýma, protože nebyl u těchto stavů studován.

### Dávejte pozor na příznaky alergických reakcí a ostatních závažných nežádoucích účinků

Xolair může potenciálně způsobit závažné nežádoucí účinky. Musíte dávat pozor na příznaky těchto nežádoucích účinků při užívání Xolairu. Vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte nějaké příznaky ukazující na závažnou alergickou reakci nebo jiné závažné nežádoucí účinky. Tyto příznaky jsou uvedeny pod „Závažné nežádoucí účinky“ v bodu 4.

Je důležité, abyste byl(a) proškolen(a) svým lékařem, jak rozpoznat časné příznaky závažných alergických reakcí, a jak tyto reakce zvládnout, pokud se objeví, předtím než si aplikujete injekci Xolairu nebo před podáním injekce Xolairu zdravotnickým pracovníkem (viz bod 3 „Jak se Xolair používá“). Většina závažných alergických reakcí se objeví během podání prvních 3 dávek Xolairu.

### Děti a dospívající

#### Alergické astma

Xolair se nedoporučuje podávat dětem, které jsou mladší než 6 let. Jeho použití u dětí mladších než 6 let nebylo studováno.

#### Chronická rinosinitida s nosními polypy

Xolair se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím mladším než 18 let. Jeho použití u pacientů mladších než 18 let nebylo studováno.

### Další léčivé přípravky a Xolair

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Toto je obzvlášť důležité, jestliže užíváte:

- léky používané k léčbě parazitární infekce, protože Xolair může oslabit účinek Vaší léčby.
- inhalační kortikosteroidy a jiné léky používané k léčbě astmatu.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Váš lékař s Vámi prodiskutuje přínos i potenciální rizika, která mohou nastat při používání tohoto léku během těhotenství.

Pokud jste při léčbě Xolaiрем otěhotněla, okamžitě to oznamte lékaři.

Xolair může přecházet do mateřského mléka. Pokud kojíte nebo plánujete kojít, požádejte svého lékaře o radu před užitím tohoto léku.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Je nepravděpodobné, že Xolair bude ovlivňovat Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **3. Jak se Xolair používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

### **Jak se Xolair používá**

Xolair se používá formou injekce podané pod kůži (známé jako subkutánní injekce).

#### **Podání injekce**

- Vy a Váš lékař rozhodne, jestli si máte podávat injekci Xolairu sami. První 3 dávky jsou vždy podány zdravotnickým pracovníkem nebo za dohledu zdravotnického pracovníka (viz bod 2).
- Před podáním injekce sám(sama) sobě je důležité být řádně proškolen(a), jak aplikovat injekci léku.
- Ošetřovatel (např. rodič) Vám může také podat injekci Xolairu, poté co je řádně proškolen(a).

Detailní pokyny, jak aplikovat injekci Xolairu, viz „Pokyny pro použití Xolairu v předplněné injekční stříkačce“ na konci této příbalové informace.

#### **Školení k rozpoznání závažných alergických reakcí**

Je také důležité, abyste si neaplikoval(a) Xolair, dokud nejste proškoleni svým lékařem nebo zdravotní sestrou na to:

- jak rozpoznat časné příznaky a známky závažných alergických reakcí.
- co dělat, pokud se příznaky objeví.

Více informací o časných příznacích a znamkách závažných alergických reakcí, viz bod 4.

### **Jakou dávku je třeba použít**

Váš lékař rozhodne, jakou dávku Xolairu potřebujete, a jak často jej budete potřebovat. Závisí to na Vaší tělesné hmotnosti a na výsledcích krevního testu, provedeného před zahájením léčby, který změří množství IgE ve Vaší krvi.

Budete potřebovat 1-4 injekce najednou. Injekce budete potřebovat buď každé dva nebo čtyři týdny.

Během léčby Xolaiрем pokračujte v užívání současných léků na astma a/nebo nosní polypy. Nepřestávejte užívat lék na astma a/nebo nosní polypy, aniž byste informoval(a) svého lékaře.

Po zahájení léčby Xolaiрем nemusíte zpozorovat okamžité zlepšení. U pacientů s nosními polypy byly zaznamenány účinky 4 týdny po zahájení léčby. U pacientů s astmatem to obvykle trvá mezi 12 a 16 týdny, než pocítíte plný účinek.



## **Použití u dětí a dospívajících**

### Alergické astma

Xolair může být používán dětmi a dospívajícími ve věku 6 let a starších, které již užívají léky na astma, ale u kterých nejsou astmatické příznaky dobře kontrolovány léčivými přípravky, jako jsou vysoké dávky inhalačních steroidů a inhalačních beta-agonistů. Váš lékař rozhodne, jakou dávku Xolairu Vaše dítě potřebuje a jak často bude podávána. Bude to záviset na váze Vašeho dítěte a výsledcích krevního vyšetření, provedeného před zahájením léčby kvůli změření množství IgE v jeho/její krvi.

### Chronická rinosinusitida s nosními polypy

Xolair se nemá podávat dětem a dospívajícím mladším než 18 let.

U dětí (ve věku 6 – 11 let) se neočekává, že si budou aplikovat Xolair samy. Pokud je to však lékařem považováno za vhodné, ošetřovatel jim po řádném proškolení může podat injekci Xolairu.

### **Jestliže jste zmeškal(a) podání dávky přípravku Xolair**

Pokud jste zmeškal(a) podání dávky, kontaktujte svého lékaře nebo nemocnici, abyste si podání dávky co nejdříve znovu naplánoval(a).

Pokud jste si zapomněl(a) podat dávku Xolairu, aplikujte si dávku hned, jakmile si vzpomenete. Poté se poraďte se svým lékařem a prodiskutujte, kdy si máte aplikovat další dávku.

### **Jestliže přerušíte léčbu Xolaiрем**

Nepřerušujte léčbu přípravkem Xolair, pokud Vám to nedoporučí Váš lékař. Přerušeni nebo ukončení léčby Xolaiрем může způsobit návrat příznaků.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nežádoucí účinky způsobené Xolaiрем jsou obvykle mírné až středně závažné, ale příležitostně mohou být závažné.

### Závažné nežádoucí účinky:

### Ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zpozorujete jakékoli příznaky následujících nežádoucích účinků:

Vzácné (mohou postihovat až 1 z 1 000 lidí)

- Závažné alergické reakce (včetně anafylaxe). Příznaky mohou zahrnovat vyrážku, svědění nebo kopřivku na kůži, otok obličeje, rtů, jazyka, hrtanu, průdušnice nebo jiných částí těla, rychlý srdeční tep, závratě nebo mírné točení hlavy, zmatenost, zkrácení dechu, sípání nebo dýchací potíže, modrá kůže nebo rty, kolaps a ztráta vědomí. Pokud máte v anamnéze závažné alergické reakce (anafylaxi) nesouvisející s podáním Xolairu, můžete mít větší riziko vývoje závažné alergické reakce po podání Xolairu.
- Systémový lupus erythematosus (SLE). Příznaky mohou zahrnovat bolest svalů, bolest kloubů a otok, vyrážku, horečku, úbytek hmotnosti a únavu.

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- Syndrom Churg-Straussové nebo hypereozinofilní syndrom. Příznaky mohou zahrnovat výskyt jednoho nebo více z následujících: otok, bolest nebo vyrážka kolem krevních nebo mízních cév, vysoká hladina určitého typu bílých krvinek (významná eozinofilie), zhoršení problémů s dýcháním, zduření nosní sliznice (neprůchodnost nosu), srdeční problémy, bolest, znecitlivění, brnění rukou a nohou.
- Nízký počet krevních destiček s příznaky jako např. krvácení nebo podlitiny, které vznikají velmi snadno oproti normálnímu stavu.
- Sérová nemoc. Příznaky mohou zahrnovat výskyt jednoho nebo více z následujících: bolest kloubů s otokem nebo bez otoku nebo ztuhlost, vyrážka, horečka, zduření lymfatických uzlin, bolest svalů.

Další možné nežádoucí účinky jsou:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 lidí)

- horečka (u dětí)

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 lidí)

- reakce v místě injekce včetně bolesti, zduření, svědění a zčervenání
- bolest v nadbřišku
- bolest hlavy (velmi časté u dětí)
- pocit závratě
- bolest kloubů (artralgie)

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 lidí)

- pocit ospalosti nebo únavy
- brnění nebo znecitlivění rukou nebo nohou
- mdloby, nízký krevní tlak při sezení nebo ve stoji (posturální hypotenze), zčervenání
- bolesti v krku, kašel, akutní potíže s dechem
- pocit na zvracení (nausea), průjem, zažívací potíže
- svědění, kopřivka, vyrážka, zvýšená citlivost kůže na slunce
- zvýšení hmotnosti
- symptomy podobné chřipce
- oteklé paže

Vzácné (mohou postihovat až 1 z 1 000 lidí)

- parazitární infekce

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- bolest svalů, otoky kloubů
- vypadávání vlasů

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak Xolair uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Nepoužívejte přípravek, pokud má poškozený obal nebo pokud si všimnete jakýchkoli známek předchozí manipulace.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co Xolair obsahuje

- Léčivou látkou je omalizumabum. Jedna injekční stříkačka s objemem 0,5 ml roztoku obsahuje omalizumabum 75 mg.
- Pomocné látky jsou: arginin-hydrochlorid, histidin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 20 a voda pro injekci.
- Kryt jehly injekční stříkačky může obsahovat suchou gumu (latex).

### Jak Xolair vypadá a co obsahuje toto balení

Xolair injekční roztok je dodáván jako čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle hnědavě-žlutý injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Xolair 75 mg injekční roztok je dostupný v baleních obsahujících 1 předplněnou injekční stříkačku a ve vícečetném balení, které obsahuje 4 (4 x 1) nebo 10 (10 x 1) předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irsko

### Výrobce

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited

Tel: +44 1276 698370

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

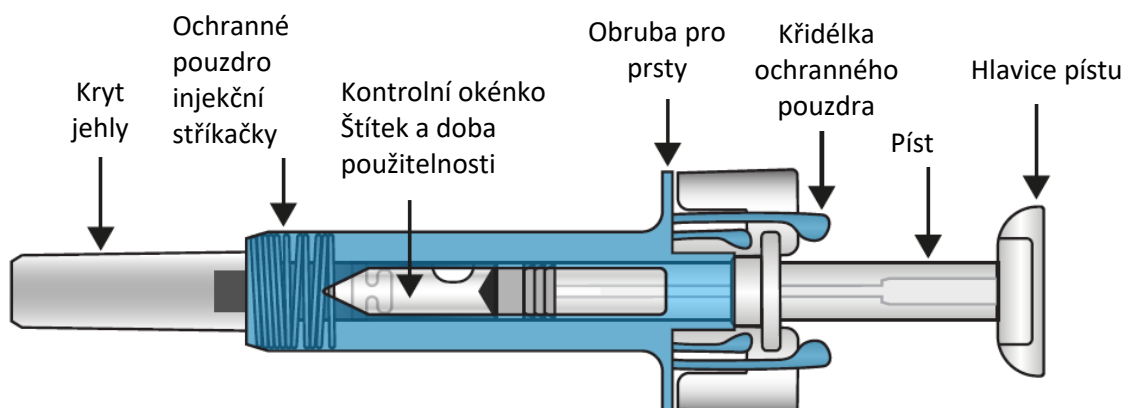
**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## POKYNY PRO POUŽITÍ XOLAIRU V PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČCE

Přečtěte si VŠECHNY následující pokyny před podáním injekce. Pokud Váš lékař rozhodne, že Vy nebo Váš ošetřovatel můžete aplikovat injekce Xolairu doma, je třeba, abyste byl(a) proškolen(a) svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem před aplikací injekce sám(sama) sobě nebo jiným. U dětí (6 let až méně než 12 let) se neočekává, že by samy sobě aplikovaly Xolair, ale pokud jejich lékař považuje za vhodné, může jim aplikovat injekce Xolairu jejich ošetřovatel po řádném proškolení. Krabička obsahuje Xolair předplněnou injekční stříkačku(y) individuálně zatavenou v plastovém obalu.

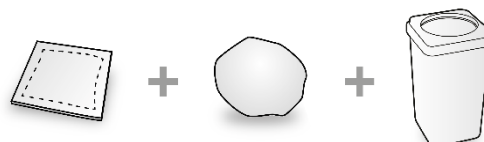
### Xolair 75 mg předplněná injekční stříkačka



Po podání injekce se aktivuje ochranné pouzdro a ukryje jehlu. To pomáhá chránit před náhodným zraněním jehlou.

### Co dále potřebujete pro injekci:

- Alkoholový polštářek.
- Smotek vaty nebo gázy.
- Nádobu na ostré předměty.



### Důležité bezpečnostní informace

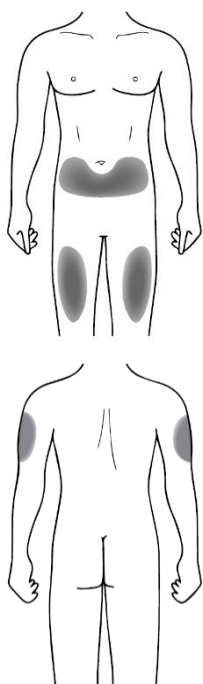
#### Upozornění: Uchovávejte injekční stříkačku mimo dohled a dosah dětí.

- Kryt jehly může obsahovat suchou gumu (latex), nesmí s ním zacházet nikdo, kdo je citlivý na tuto látku.
- Neotevírejte zalepený vnější obal, dokud nejste připraveni tento přípravek použít.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud je poškozeno zalepení na vnějším obalu nebo zatavení na plastovém obalu, protože použití nemusí být pro Vás bezpečné.
- Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud spadla na tvrdý povrch nebo spadla po odstranění krytu jehly.
- Nikdy nenechávejte volně ležet injekční stříkačku tam, kde by s ní mohl někdo manipulovat.
- Netřeste injekční stříkačkou.
- Nedotýkejte se křidélek ochranného pouzdra injekční stříkačky před použitím. Při doteku by se mohlo ochranné pouzdro aktivovat předčasně.
- Nesnímejte kryt jehly dříve než těsně před injekcí.
- Injekční stříkačka nemůže být opakovaně použita. Odložte použitou injekční stříkačku bezprostředně po použití do nádoby na ostré předměty.

### Uchovávání předplněné injekční stříkačky přípravku Xolair

- Uchovávejte tento přípravek v zalepeném vnějším obalu, aby byl chráněn před světlem. Uchovávejte v chladničce při teplotě mezi 2 °C až 8 °C. **CHRAŇTE PŘED MRAZEM.**
- Pamatujte na vyjmutí injekční stříkačky z chladničky, aby dosáhla pokojové teploty (25 °C) před její přípravou k injekci (bude to trvat asi 20 minut). Ponechte injekční stříkačku v krabičce, aby byla chráněna před světlem. Injekční stříkačka může být uložena zpět do chladničky, pokud je to nutné. Doba, po kterou je injekční stříkačka ponechána při pokojové teplotě (25 °C) před použitím nesmí překročit 48 hodin.
- Nepoužívejte injekční stříkačku po uplynutí doby použitelnosti uvedené na vnějším obalu (krabičce) a štítku injekční stříkačky. Pokud uplynula doba použitelnosti, vraťte celé balení do lékárny.

### Místa injekce











Místo injekce je místo na těle, na němž hodláte použít injekční stříkačku.

- Doporučené místo je přední část Vašich stehen. Můžete také použít podbříšek, **nikoliv** však oblast 5 centimetrů okolo pupku.
- Pokud potřebujete pro podání celé dávky podat více než jednu injekci, zvolte vždy jiné místo injekce.
- Neinjikujte do oblastí, kde je pokožka jemná, s podlitinami, zarudlá nebo je tvrdá. Vyvarujte se oblastí s jizvami nebo vytahanou pokožkou.

Pokud podává injekci ošetřovatel, lze též použít vnější stranu paží.

## Příprava použití předplněné injekční stříkačky přípravku Xolair

Poznámka: V závislosti na tom, jakou Vám lékař předepsal dávku můžete potřebovat připravit si jednu nebo více předplněných injekčních stříkaček a injikovat obsah všech. Následující tabulka ukazuje příklady toho, kdy pro danou dávku potřebujete více injekcí od každé síly:

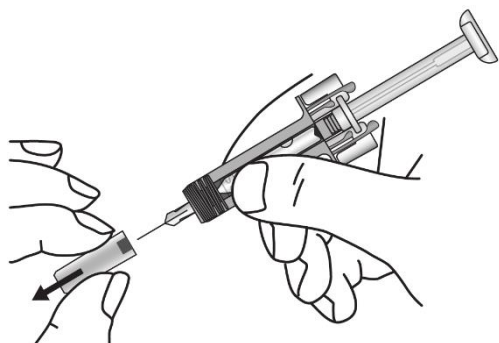
Dávka	Injekční stříkačky potřebné pro danou dávku	
75 mg	1 modrá (75 mg)	
150 mg	1 fialová (150 mg)	
225 mg	1 modrá (75 mg) + 1 fialová (150 mg)	
300 mg	2 fialové (150 mg)	
375 mg	1 modrá (75 mg) + 2 fialové (150 mg)	
450 mg	3 fialové (150 mg)	
525 mg	1 modrá (75 mg) + 3 fialové (150 mg)	
600 mg	4 fialové (150 mg)	

1. Vyjměte krabičku s injekční stříkačkou z chladničky a ponechte ji **neotevřenou** asi 20 minut, aby dosáhla pokojové teploty (ponechte injekční stříkačku v krabičce, aby byla chráněna před světlem).
2. Když jste připraven(a) použít injekční stříkačku, umyjte si důkladně ruce mýdlem a vodou.
3. Očistěte místo injekce alkoholovým tamponem.
4. Vyjměte plastový obal z krabičky a sloupněte papírový kryt. Uchopte střed modrého ochranného pouzdra injekční stříkačky, vyjměte injekční stříkačku z plastového obalu.
5. Prohlédněte injekční stříkačku. Tekutina musí být čirá až mírně zakalená. Její barva může být od bezbarvé do bledě žlutohnědé. Můžete vidět malé bublinky vzduchu, což je normální. **NEPOUŽÍVEJTE**, pokud je injekční stříkačka rozbitá nebo pokud je tekutina zřetelně zakalená nebo zřetelně hnědá, nebo obsahuje částice. Ve všech těchto případech vraťte celé balení do lékárny.
6. Přidržte injekční stříkačku horizontálně (vodorovně), podívejte se na kontrolní okénko a překontrolujte dobu použitelnosti vytištěnou na štítku. Poznámka: Je možné otočit vnitřní část kompletu injekční stříkačky, takže štítek je čitelný v kontrolním okénku. **NEPOUŽÍVEJTE**, jestliže má přípravek prošlou dobu použitelnosti. Celé balení přípravku s prošlou dobou použitelnosti vraťte do lékárny.



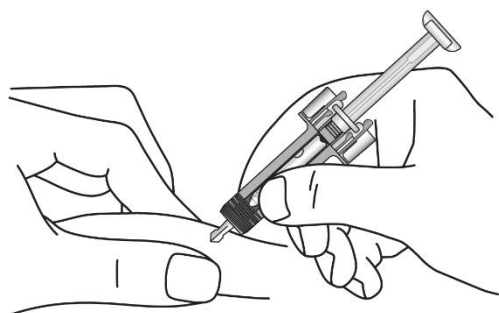
## Jak použít předplněnou injekční stříkačku přípravku Xolair

1



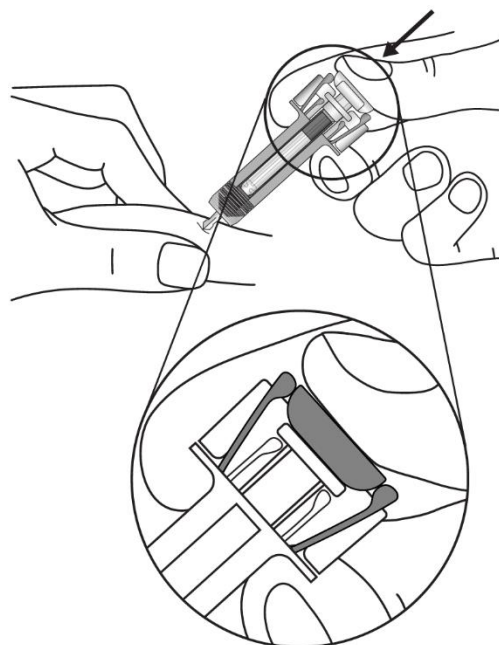
Z injekční stříkačky opatrně sejměte kryt jehly. Kryt jehly odhoďte do odpadu. Na hrotu jehly můžete vidět kapku tekutiny. To je normální.

2



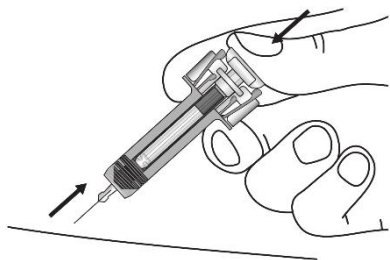
Jemně stiskněte pokožku v místě injekce a vsuňte jehlu podle obrázku. Zatlačte úplně jehlu, aby bylo zajištěno podání celé dávky.

3



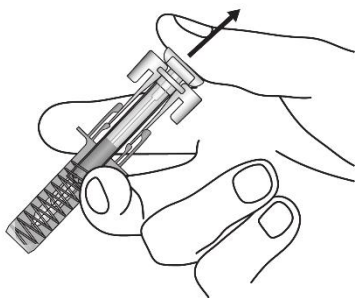
Držte injekční stříkačku podle obrázku. **Pomalou** tiskněte píst **na doraz**, takže je hlavice pístu zcela mezi křídélky ochranného pouzdra.

4



**Držte píst plně stisknutý**, zatímco opatrně zvedáte jehlu z místa injekce.

5



Pomalou uvolněte píst a umožněte, aby ochranné pouzdro injekční stříkačky automaticky zakrylo odkrytou jehlu.

Na místě injekce se může objevit malé množství krve. Můžete na místo injekce přitisknout smotek vaty nebo gázu a podržte 30 sekund. Místa injekce se nedotýkejte. Pokud je zapotřebí, můžete místo injekce překrýt malou adhezivní náplastí.

### Pokyny k odstranění



Odložte použitou injekční stříkačku do nádoby na ostré předměty (uzavíratelná schránka, odolná proti propíchnutí). Kvůli Vaší bezpečnosti i ostatních **nesmí být** jehly a injekční stříkačky nikdy použity opakovaně. Jakýkoli nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál má být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Xolair 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce omalizumabum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Xolair a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xolair používat
3. Jak se Xolair používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Xolair uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je Xolair a k čemu se používá

Xolair obsahuje léčivou látku omalizumab. Omalizumab je člověkem vyrobená bílkovina, která se podobá přírodním bílkovinám produkovaným tělem. Patří do skupiny léčivých přípravků zvaných monoklonální protilátky.

Xolair se používá k léčbě:

- alergického astmatu
- chronické rinosinuitidy (zánětu nosu a nosních dutin) s nosními polypy
- chronické spontánní kopřivky (CSU)

##### Alergické astma

Tento léčivý přípravek se používá k prevenci zhoršení astmatu tím, že kontroluje astmatické příznaky u dospělých, dospívajících a dětí (6 let a starších), kteří již užívají lék proti astmatu, ale u kterých příznaky astmatu nejsou dostatečně kontrolovány léčivými přípravky, jako jsou vysoké dávky inhalačních steroidů a inhalačních beta-agonistů.

##### Chronická rinosinuitida s nosními polypy

Tento lék se používá k léčbě chronické rinosinuitidy s nosními polypy u dospělých (18 let a starších), kteří již dostávají intranazální kortikosteroidy (kortikosteroidní nosní sprej), ale jejichž příznaky nejsou těmito léky dobře kontrolovány. Nosní polypy jsou malé výrůstky na sliznici nosu. Xolair pomáhá zmenšovat velikost těchto polypů a zlepšuje příznaky, včetně zduření nosní sliznice, ztráty čichu, hlenu v zadní části hrdla a rýmy.

##### Chronická spontánní kopřivka (CSU)

Tento léčivý přípravek se používá k léčbě chronické spontánní kopřivky u dospělých a dospívajících (ve věku 12 let a starších), kteří již užívají antihistaminika, ale jejichž příznaky CSU nejsou těmito léky dobře kontrolovány.

Xolair způsobuje zablokování látky, která se nazývá imunoglobulin E (IgE) a která se v organismu vytváří. IgE přispívá k typu zánětu, který hraje klíčovou roli při vyvolání alergického astmatu, chronické rinosinuitidy s nosními polypy a CSU.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xolair používat

### Nepoužívejte Xolair:

- jestliže jste alergický(á) na omalizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Jestliže si myslíte, že můžete být alergický(á) na kteroukoli složku přípravku, řekněte to svému lékaři, protože byste Xolair neměl(a) používat.

### Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Xolair se poraďte se svým lékařem:

- jestliže máte problémy s ledvinami nebo játry.
- jestliže máte onemocnění, při kterém Váš imunitní systém napadá části Vašeho těla (autoimunitní onemocnění).
- jestliže cestujete do oblastí, kde je častý výskyt parazitárních infekcí - Xolair může oslabit Vaši odolnost vůči těmto infekcím.
- jestliže jste dříve prodělal(a) závažnou alergickou reakci (anafylaxi), vzniklou například z podání léku, kousnutí hmyzem nebo po požití jídla.
- jestliže jste někdy měl(a) alergickou reakci na latex. Kryt jehly injekční stříkačky může obsahovat suchou gumu (latex).

Xolair neléčí příznaky akutního astmatu, jako je náhlý astmatický záchvat. Proto by Xolair neměl být užíván k léčbě takových příznaků.

Xolair není určen k prevenci nebo léčbě jiných typů alergických stavů, jako jsou náhlé alergické reakce, syndrom hyperimmunoglobulinemie E (dědičné imunitní onemocnění), aspergilóza (onemocnění plic vyvolané houbou), alergické jídlo, ekzém nebo senná rýma, protože nebyl u těchto stavů studován.

### Dávejte pozor na příznaky alergických reakcí a ostatních závažných nežádoucích účinků

Xolair může potenciálně způsobit závažné nežádoucí účinky. Musíte dávat pozor na příznaky těchto nežádoucích účinků při užívání Xolairu. Vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte nějaké příznaky ukazující na závažnou alergickou reakci nebo jiné závažné nežádoucí účinky. Tyto příznaky jsou uvedeny pod „Závažné nežádoucí účinky“ v bodu 4.

Je důležité, abyste byl(a) proškolen(a) svým lékařem, jak rozpoznat časné příznaky závažných alergických reakcí, a jak tyto reakce zvládnout, pokud se objeví, předtím než si aplikujete injekci Xolairu nebo před podáním injekce Xolairu nezdravotnickým pracovníkem (viz bod 3 „Jak se Xolair používá“). Většina závažných alergických reakcí se objeví během podání prvních 3 dávek Xolairu.

### Děti a dospívající

#### Alergické astma

Xolair se nedoporučuje podávat dětem mladším 6 let. Jeho použití u dětí mladších než 6 let nebylo studováno.

#### Chronická rinosinuitida s nosními polypy

Xolair se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím mladším než 18 let. Jeho použití u pacientů mladších než 18 let nebylo studováno.

### Chronická spontánní kopřivka (CSU)

Xolair se nedoporučuje podávat dětem do 12 let věku. Jeho použití u dětí do 12 let věku nebylo studováno.

### **Další léčivé přípravky a Xolair**

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Toto je obzvlášť důležité, jestliže užíváte:

- léky používané k léčbě parazitární infekce, protože Xolair může oslabit účinek Vaší léčby.
- inhalační kortikosteroidy a jiné léky používané k léčbě astmatu.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Váš lékař s Vámi prodiskutuje přínos i potenciální rizika, která mohou nastat při používání tohoto léku během těhotenství.

Pokud jste při léčbě Xolaiрем otěhotněla, okamžitě to oznamte lékaři.

Xolair může přecházet do mateřského mléka. Pokud kojíte nebo plánujete kojít, požádejte svého lékaře o radu před užitím tohoto léku.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Je nepravděpodobné, že Xolair bude ovlivňovat Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **3. Jak se Xolair používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

### **Jak se Xolair používá**

Xolair se používá formou injekce podané pod kůži (známé jako subkutánní injekce).

Podání injekce

- Vy a Váš lékař rozhodne, jestli si máte podávat injekci Xolairu sami. První 3 dávky jsou vždy podány zdravotnickým pracovníkem nebo za dohledu zdravotnického pracovníka (viz bod 2).
- Před podáním injekce sám(sama) sobě je důležité být řádně proškolen(a), jak aplikovat injekci léku.
- Ošetřovatel (např. rodič) Vám může také podat injekci Xolairu, poté co je řádně proškolen(a).

Detailní pokyny, jak aplikovat injekci Xolairu, viz „Pokyny pro použití Xolairu v předplněné injekční stříkačce“ na konci této příbalové informace.

Školení k rozpoznání závažných alergických reakcí

Je také důležité, abyste si neaplikoval(a) Xolair, dokud nejste proškoleni svým lékařem nebo zdravotní sestrou na to:

- jak rozpoznat časné příznaky a známky závažných alergických reakcí.
- co dělat, pokud se příznaky objeví.

Více informací o časných příznacích a známkách závažných alergických reakcí, viz bod 4.

## **Jakou dávkou je třeba použít**

### Alergické astma a chronická rinosinusitida s nosními polypy

Váš lékař rozhodne, jakou dávku Xolairu potřebujete, a jak často jej budete potřebovat. Závisí to na Vaší tělesné hmotnosti a výsledcích krevního testu, provedeného před zahájením léčby, který změří množství IgE ve Vaší krvi.

Budete potřebovat 1-4 injekce najednou. Injekce budete potřebovat buď každé dva nebo čtyři týdny.

Během léčby Xolairem pokračujte v užívání současných léků na astma a/nebo nosní polypy. Nepřestávejte užívat lék na astma a/nebo nosní polypy, aniž byste informoval(a) svého lékaře.

Po zahájení léčby Xolairem nemusíte zpozorovat okamžité zlepšení. U pacientů s nosními polypy byly zaznamenány účinky 4 týdny po zahájení léčby. U pacientů s astmatem to obvykle trvá mezi 12 a 16 týdny, než pocítíte plný účinek.

### Chronická spontánní kopřivka (CSU)

Budete potřebovat dvě 150 mg injekce najednou každé čtyři týdny.

Pokračujte v užívání Vašeho současného léku na CSU během léčby Xolairem. Nepřestávejte užívat jakýkoli lék bez porady s Vaším lékařem.

## **Použití u dětí a dospívajících**

### Alergické astma

Xolair může být používán dětmi a dospívajícími ve věku 6 let a starších, které již užívají léky na astma, ale u kterých nejsou astmatické příznaky dobře kontrolovány léčivými přípravky, jako jsou vysoké dávky inhalačních steroidů a inhalačních beta-agonistů. Váš lékař rozhodne, jakou dávku Xolairu Vaše dítě potřebuje a jak často bude podávána. Bude to záviset na váze Vašeho dítěte a výsledcích krevního vyšetření, provedeného před zahájením léčby kvůli změření množství IgE v jeho/její krvi.

### Chronická rinosinusitida s nosními polypy

Xolair se nemá používat u dětí a dospívajících mladších než 18 let.

U dětí (ve věku 6 – 11 let) se neočekává, že si budou aplikovat Xolair samy. Pokud je to však lékařem považováno za vhodné, ošetřovatel jim po řádném proškolení může podat injekci Xolairu.

### Chronická spontánní kopřivka (CSU)

Xolair může být používán dospívajícími ve věku 12 let a starších, kteří již užívají antihistaminika, ale jejichž příznaky CSU nejsou těmito léky dobře kontrolovány. Dávka pro dospívající ve věku 12 let a více je stejná jako pro dospělé.

## **Jestliže jste zmeškal(a) podání dávky přípravku Xolair**

Pokud jste zmeškal(a) podání dávky, kontaktujte svého lékaře nebo nemocnici, abyste si podání dávky co nejdříve znovu naplánoval(a).

Pokud jste si zapomněl(a) podat dávku Xolairu, aplikujte si dávku hned, jakmile si vzpomenete. Poté se poraďte se svým lékařem a prodiskutujte, kdy si máte aplikovat další dávku.

## **Jestliže přerušíte léčbu Xolairem**

Nepřerušujte léčbu přípravkem Xolair, pokud Vám to nedoporučí Váš lékař. Přerušování nebo ukončení léčby Xolairem může způsobit návrat příznaků.

Jste-li však v současné době léčen(a) pro CSU, Váš lékař může léčbu Xolairem občas přerušit, aby mohly být příznaky vyhodnoceny. Postupujte podle pokynů Vašeho lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nežádoucí účinky způsobené Xolairem jsou obvykle mírné až středně závažné, ale příležitostně mohou být závažné.

##### Závažné nežádoucí účinky:

Ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zpozorujete jakékoli příznaky následujících nežádoucích účinků:

Vzácné (mohou postihovat až 1 z 1 000 lidí)

- Závažné alergické reakce (včetně anafylaxe). Příznaky mohou zahrnovat vyrážku, svědění nebo kopřivku na kůži, otok obličeje, rtů, jazyka, hrtanu, průdušnice nebo jiných částí těla, rychlý srdeční tep, závratě nebo mírné točení hlavy, zmatenost, zkrácení dechu, sípání nebo dýchací potíže, modrá kůže nebo rty, kolaps a ztráta vědomí. Pokud máte v anamnéze závažné alergické reakce (anafylaxi) nesouvisející s podáním Xolairu, můžete mít větší riziko vývoje závažné alergické reakce po podání Xolairu.
- Systémový lupus erythematodes (SLE). Příznaky mohou zahrnovat bolest svalů, bolest kloubů a otok, vyrážku, horečku, úbytek hmotnosti a únavu.

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- Syndrom Churg-Straussové nebo hypereozinofilní syndrom. Příznaky mohou zahrnovat výskyt jednoho nebo více z následujících: otok, bolest nebo vyrážka kolem krevních nebo mízních cév, vysoká hladina určitého typu bílých krvinek (významná eozinofilie), zhoršení problémů s dýcháním, zduření nosní sliznice (neprůchodnost nosu), srdeční problémy, bolest, znecitlivění, brnění rukou a nohou.
- Nízký počet krevních destiček s příznaky jako např. krvácení nebo podlitiny, které vznikají velmi snadno oproti normálnímu stavu.
- Sérová nemoc. Příznaky mohou zahrnovat výskyt jednoho nebo více z následujících: bolest kloubů s otokem nebo bez otoku nebo ztuhlost, vyrážka, horečka, zduření lymfatických uzlin, bolest svalů.

##### Další možné nežádoucí účinky jsou:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 lidí)

- horečka (u dětí)

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 lidí)

- reakce v místě injekce včetně bolesti, zduření, svědění a zčervenání
- bolest v nadbřišku
- bolest hlavy (velmi časté u dětí)
- infekce horních cest dýchacích, jako je zánět hltanu a nachlazení
- pocit tlaku nebo bolesti ve tvářích a na čele (zánět nosních dutin, bolest hlavy při zánětu nosních dutin)
- bolest v kloubech (artralgie)
- pocit závratě

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 lidí)

- pocit ospalosti nebo únavy
- brnění nebo znečitlivění rukou nebo nohou
- mdloby, nízký krevní tlak při sezení nebo ve stoji (posturální hypotenze), zčervenání
- bolesti v krku, kašel, akutní potíže s dechem
- pocit na zvracení (nausea), průjem, zažívací potíže
- svědění, kopřivka, vyrážka, zvýšená citlivost kůže na slunce
- zvýšení hmotnosti
- symptomy podobné chřipce
- oteklé paže

Vzácné (mohou postihovat až 1 z 1 000 lidí)

- parazitární infekce

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- bolesti svalů a otoky kloubů
- vypadávání vlasů

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak Xolair uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Nepoužívejte přípravek, pokud má poškozený obal nebo pokud si všimnete jakýchkoli známek předchozí manipulace.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co Xolair obsahuje**

- Léčivou látkou je omalizumabum. Jedna injekční stříkačka s objemem 1 ml roztoku obsahuje omalizumabum 150 mg.
- Pomocné látky jsou: arginin-hydrochlorid, histidin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 20 a voda pro injekci.
- Kryt jehly injekční stříkačky může obsahovat suchou gumu (latex).

### **Jak Xolair vypadá a co obsahuje toto balení**

Xolair injekční roztok je dodáván jako čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle hnědavě-žlutý injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Xolair 150 mg injekční roztok je dostupný v baleních obsahujících 1 předplněnou injekční stříkačku a ve vícečetném balení, které obsahuje 4 (4 x 1), 6 (6 x 1) nebo 10 (10 x 1) předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.



**Držitel rozhodnutí o registraci**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irsko

**Výrobce**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

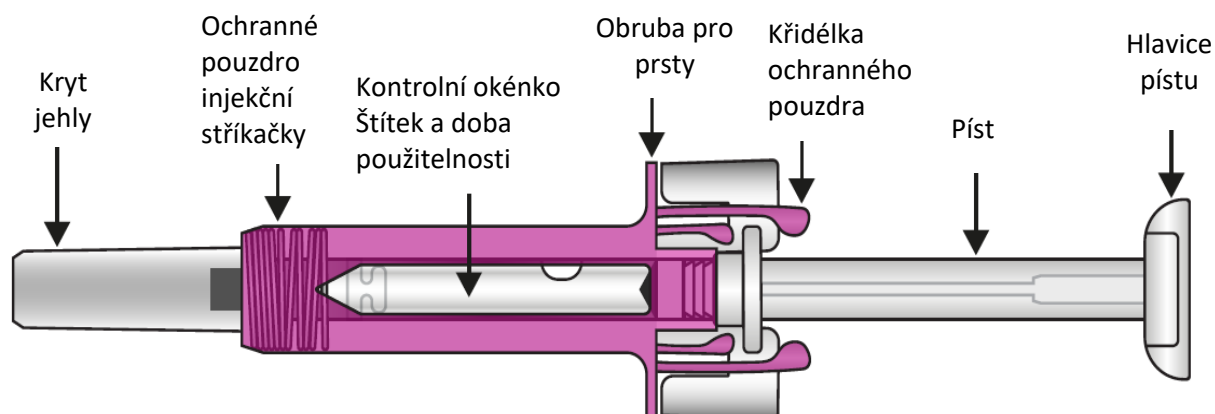
**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## POKYNY PRO POUŽITÍ XOLAIRU V PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČCE

Přečtěte si VŠECHNY následující pokyny před podáním injekce. Pokud Váš lékař rozhodne, že Vy nebo Váš ošetřovatel můžete aplikovat injekce Xolairu doma, je třeba, abyste byl(a) proškolen(a) svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem před aplikací injekce sám(sama) sobě nebo jiným. U dětí (6 let až méně než 12 let) se neočekává, že by samy sobě aplikovaly Xolair, ale pokud jejich lékař považuje za vhodné, může jim aplikovat injekce Xolairu jejich ošetřovatel po řádném proškolení. Krabička obsahuje Xolair předplněnou injekční stříkačku(y) individuálně zatavenou v plastovém obalu.

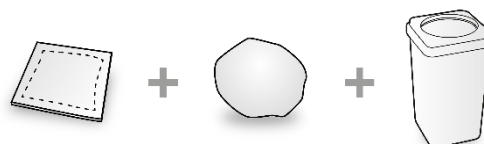
### Xolair 150 mg předplněná injekční stříkačka



Po podání injekce se aktivuje ochranné pouzdro a ukryje jehlu. To pomáhá chránit před náhodným zraněním jehlou.

### Co dále potřebujete pro injekci:

- Alkoholový polštářek.
- Smotek vaty nebo gázy.
- Nádobu na ostré předměty.



### Důležité bezpečnostní informace

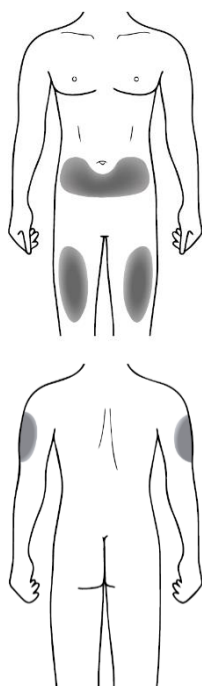
#### Upozornění: Uchovávejte injekční stříkačku mimo dohled a dosah dětí.

- Kryt jehly může obsahovat suchou gumu (latex), nesmí s ním zacházet nikdo, kdo je citlivý na tuto látku.
- Neotevírejte zalepený vnější obal, dokud nejste připraveni tento přípravek použít.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud je poškozeno zalepení na vnějším obalu nebo zatavení na plastovém obalu, protože použití nemusí být pro Vás bezpečné.
- Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud spadla na tvrdý povrch nebo spadla po odstranění krytu jehly.
- Nikdy nenechávejte volně ležet injekční stříkačku tam, kde by s ní mohl někdo manipulovat.
- Netřeste injekční stříkačkou.
- Nedotýkejte se křidélek ochranného pouzdra injekční stříkačky před použitím. Při doteku by se mohlo ochranné pouzdro aktivovat předčasně.
- Nesnímejte kryt jehly dříve než těsně před injekcí.
- Injekční stříkačka nemůže být opakovaně použita. Odložte použitou injekční stříkačku bezprostředně po použití do nádoby na ostré předměty.

### Uchovávání předplněné injekční stříkačky přípravku Xolair

- Uchovávejte tento přípravek v zalepeném vnějším obalu, aby byl chráněn před světlem. Uchovávejte v chladničce při teplotě mezi 2 °C až 8 °C. **CHRAŇTE PŘED MRAZEM.**
- Pamatujte na vyjmutí injekční stříkačky z chladničky, aby dosáhla pokojové teploty (25 °C) před její přípravou k injekci (bude to trvat asi 20 minut). Ponechte injekční stříkačku v krabičce, aby byla chráněna před světlem. Injekční stříkačka může být uložena zpět do chladničky, pokud je to nutné. Doba, po kterou je injekční stříkačka ponechána při pokojové teplotě (25 °C) před použitím nesmí překročit 48 hodin.
- Nepoužívejte injekční stříkačku po uplynutí doby použitelnosti uvedené na vnějším obalu (krabičce) a štítku injekční stříkačky. Pokud uplynula doba použitelnosti, vraťte celé balení do lékárny.

### Místa injekce











Místo injekce je místo na těle, na němž hodláte použít injekční stříkačku.

- Doporučené místo je přední část Vašich stehen. Můžete také použít podbříšek, **nikoliv** však oblast 5 centimetrů okolo pupku.
- Pokud potřebujete pro podání celé dávky podat více než jednu injekci, zvolte vždy jiné místo injekce.
- Neinjikujte do oblastí, kde je pokožka jemná, s podlitinami, zarudlá nebo je tvrdá. Vyvarujte se oblastí s jizvami nebo vytahanou pokožkou.

Pokud podává injekci ošetřovatel, lze též použít vnější stranu paží.

## Příprava použití předplněné injekční stříkačky přípravku Xolair

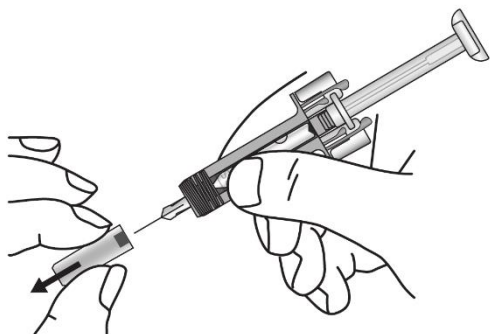
Poznámka: V závislosti na tom, jakou Vám lékař předepsal dávku můžete potřebovat připravit si jednu nebo více předplněných injekčních stříkaček a injikovat obsah všech. Následující tabulka ukazuje příklady toho, kdy pro danou dávku potřebujete více injekcí od každé síly:

Dávka	Injekční stříkačky potřebné pro danou dávku	
75 mg	1 modrá (75 mg)	
150 mg	1 fialová (150 mg)	
225 mg	1 modrá (75 mg) + 1 fialová (150 mg)	
300 mg	2 fialové (150 mg)	
375 mg	1 modrá (75 mg) + 2 fialové (150 mg)	
450 mg	3 fialové (150 mg)	
525 mg	1 modrá (75 mg) + 3 fialové (150 mg)	
600 mg	4 fialové (150 mg)	

1. Vyjměte krabičku s injekční stříkačkou z chladničky a ponechte ji **neotevřenou** asi 20 minut, aby dosáhla pokojové teploty (ponechte injekční stříkačku v krabičce, aby byla chráněna před světlem).
2. Když jste připraven(a) použít injekční stříkačku, umyjte si důkladně ruce mýdlem a vodou.
3. Očistěte místo injekce alkoholovým tamponem.
4. Vyjměte plastový obal z krabičky a sloupněte papírový kryt. Uchopte střed fialového ochranného pouzdra injekční stříkačky, vyjměte injekční stříkačku z plastového obalu.
5. Prohlédněte injekční stříkačku. Tekutina musí být čirá až mírně zakalená. Její barva může být od bezbarvé do bledě žlutohnědé. Můžete vidět malé bublinky vzduchu, což je normální. **NEPOUŽÍVEJTE**, pokud je injekční stříkačka rozbitá nebo pokud je tekutina zřetelně zakalená nebo zřetelně hnědá, nebo obsahuje částice. Ve všech těchto případech vraťte celé balení do lékárny.
6. Přidržte injekční stříkačku horizontálně (vodorovně), podívejte se na kontrolní okénko a překontrolujte dobu použitelnosti vytištěnou na štítku. Poznámka: Je možné otočit vnitřní část kompletu injekční stříkačky, takže štítek je čitelný v kontrolním okénku. **NEPOUŽÍVEJTE**, jestliže má přípravek prošlou dobu použitelnosti. Celé balení přípravku s prošlou dobou použitelnosti vraťte do lékárny.

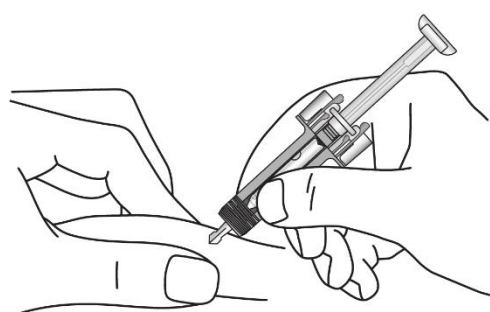
## Jak použít předplněnou injekční stříkačku přípravku Xolair

1



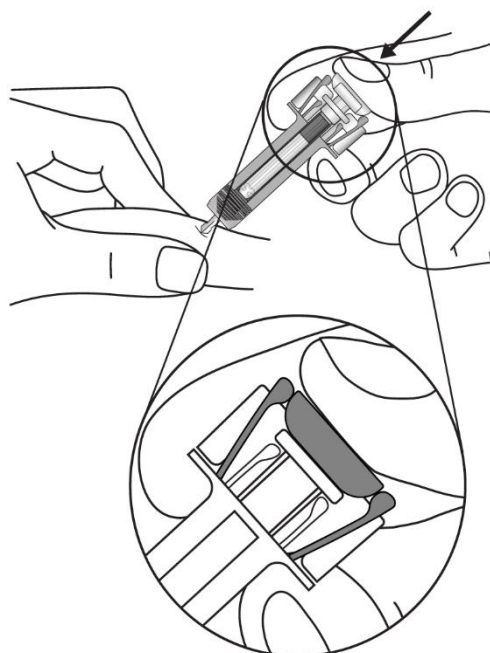
Z injekční stříkačky opatrně sejměte kryt jehly. Kryt jehly odhodte do odpadu. Na hrotu jehly můžete vidět kapku tekutiny. To je normální.

2



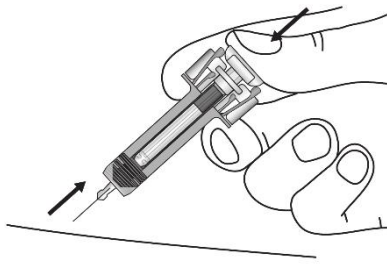
Jemně stiskněte pokožku v místě injekce a vsuňte jehlu podle obrázku. Zatlačte úplně jehlu, aby bylo zajištěno podání celé dávky.

3



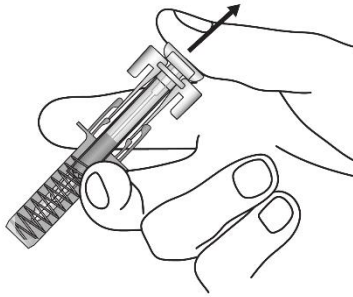
Držte injekční stříkačku podle obrázku. **Pomalu** tiskněte píst **na doraz**, takže je hlavice pístu zcela mezi křídélky ochranného pouzdra.

4



**Držte píst plně stisknutý**, zatímco opatrně zvedáte jehlu z místa injekce.

5



Pomalou uvolněte píst a umožněte, aby ochranné pouzdro injekční stříkačky automaticky zakrylo odkrytou jehlu.

Na místě injekce se může objevit malé množství krve. Můžete na místo injekce přitisknout smotek vaty nebo gázu a podržte 30 sekund. Místa injekce se nedotýkejte. Pokud je zapotřebí, můžete místo injekce překrýt malou adhezivní náplastí.

### Pokyny k odstranění



Odložte použitou injekční stříkačku do nádoby na ostré předměty (uzavíratelná schránka, odolná proti propíchnutí). Kvůli Vaší bezpečnosti i ostatních **nesmí být** jehly a injekční stříkačky nikdy použity opakovaně. Jakýkoli nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál má být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.