

Xolair[®]**M R F****Novartis**

Injektionsvätska, lösning 75 mg

(Utseende: Klar till lätt opalskimrande, ofärgad till svagt brun-gul lösning.)

Medel vid obstruktiva lungsjukdomar, övriga systemiska medel för obstruktiva lungsjukdomar

Aktiv substans:

Omalizumab

ATC-kod:

R03DX05

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-01-09 (Xolair 75 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta)

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu>

Indikationer

Xolair är avsett för vuxna, ungdomar och barn (6 till <12 år).

Behandling med Xolair är endast avsett för patienter med tydlig IgE (immunglobulin E)-medierad astma (se Dosering).

Vuxna och ungdomar (från 12 års ålder)

Xolair är indicerat som tilläggsbehandling för bättre kontroll av astma hos patienter med svår, allergisk astma, som visat positivt hudtest eller *in vitro*-reaktion på perenn luftvägsallergen och som har nedsatt lungfunktion ($FEV_1 < 80\%$) samt frekventa symtom dagtid eller nattliga uppvakningar och som upplevt flera svåra dokumenterade astmaexacerbationer, trots en daglig hög dos av inhalationssteroider plus en långverkande inhalations-beta2-agonist.

Barn (från 6 till <12 års ålder)

Xolair är indicerat som tilläggsbehandling för bättre kontroll av astma hos patienter med svår, allergisk astma, som visat positivt hudtest eller *in vitro*-reaktion på perenn luftvägsallergen samt frekventa symtom dagtid eller nattliga uppvakningar och som upplevt flera svåra dokumenterade astmaexacerbationer, trots en daglig hög dos av inhalationssteroider plus en långverkande inhalations-beta2-agonist.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i Innehåll.

Dosering

Behandling med Xolair skall initieras av läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av svår astma.

Dosering

Lämplig dos och doseringsintervall av Xolair bestäms utifrån utgångsvärdet av IgE (IE/ml), uppmätt före behandlingsstart, samt kroppsvikten (kg). Innan den första dosen ges skall patienten få sitt IgE-värde uppmätt med någon kommersiellt tillgänglig analysmetod för total-IgE i serum för dosbestämning. Baserat på dessa resultat kan 75 till 600 mg Xolair behöva ges i form av 1-4 injektioner vid varje administreringstillfälle.

Patienter som hade IgE under 76 IE/ml hade lägre sannolikhet att ha nytta av behandlingen (se Farmakodynamik). Förskrivande läkare skall före behandling säkerställa att vuxna och ungdomar med IgE-värde under 76 IE/ml och barn (från 6 till <12 års ålder) med IgE-värde under 200 IE/ml visar en tydlig *in vitro*-reaktion (RAST eller motsvarande) mot ett perenn allergen.

Se tabell 1 för omräkning och tabell 2 och 3 för dosering till vuxna, ungdomar och barn (6 till <12 år).

Patienter vars utgångsvärde för IgE eller kroppsvikt i kilogram är utanför gränserna i doseringstabellen skall inte behandlas med Xolair.

Den högsta rekommenderade dosen är 600 mg omalizumab varannan vecka.

Tabell 1 Omräkning från dos till antal injektionssprutor, antal injektioner och total injektionsvolym vid varje administreringstillfälle

Dos (mg)	Antal injektionssprutor	Antal injektioner
----------	-------------------------	-------------------

	75 mg	150 mg		Total injektionsvolym (ml)
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

Tabell 2 ADMINISTRERING VAR FJÄRDE VECKA. Dosering av Xolair (milligram per dos) givet som subkutan injektion var fjärde vecka

Kroppsvikt (kg)										
Utgångs- värde för IgE (IE/ml)	≥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	225	225	300	450	450	450	600	600
-400								
>400	225	300	450	450	600	600		
-500								
>500	300	300	450	600	600			
-600								
>600	300		450	600				
-700								
>700	FÖR ADMINISTRERING VARANNAN VECKA							
-800								
>800	SE TABELL 3							
-900								
>900								
-1000								
>100								
0-110								
0								

Tabell 3 ADMINISTRERING VARANNAN VECKA. Dosering av Xolair (milligram per dos) givet som subkutan injektion varannan vecka

Kroppsvikt (kg)										
Utgångs- värde för IgE (IE/ml)	≥20-	>25-	>30-	>40-	>50-	>60-	>70-	>80-	>90-	>125
	25	30	40	50	60	70	80	90	125	150
FÖR ADMINISTRERING VAR FJÄRDE VECKA										

Kroppsvikt (kg)

≥30-									
100									
>100									
-200									
>200									375
-300									
>300								450	525
-400									
>400							375	375	525 600
-500									
>500						375	450	450	600
-600									
>600		225			375	450	450	525	
-700									
>700	225	225	300	375	450	450	525	600	
-800									
>800	225	225	300	375	450	525	600		
-900									
>900	225	300	375	450	525	600			
-									
1000									
>100	225	300	375	450	600				GE INGEN DOS -
0-									
1100									
>110	300	300	450	525	600	finns ej data tillgängligt för do			
0-						s- rekommendation			
1200									
>120	300	375	450	525					
0-									

Kroppsvikt (kg)

1300

>130 300 375 525 600

0-

1500

Behandlingslängd, monitorering och dosjustering

Xolair är avsett för långtidsbehandling. Kliniska prövningar har visat att det tar minst 12-16 veckor innan behandling med Xolair uppvisar effekt. Efter 16 veckors behandling med Xolair skall patienterna bedömas av sin läkare avseende behandlingseffekt innan ytterligare injektioner ges. Ett beslut att fortsätta med Xolair skall baseras på om en markant förbättring av den totala astmakontrollen kan ses. Detta gäller både efter 16 veckors behandling samt vid efterföljande besök (se Farmakodynamik, Prövarens totalbedömning av behandlingseffekten).

Utsättning av Xolair leder i allmänhet till återgång till förhöjda nivåer av fritt IgE och tillhörande symtom. De totala IgE-nivåerna är förhöjda under behandlingen och är fortsatt förhöjda i upp till ett år efter avslutad behandling. Därför kan inte förnyade analyser av IgE-värdena under behandling med Xolair användas som vägledning för dosbestämning. Dosbestämning efter behandlingsavbrott under kortare tid än ett år skall baseras på de IgE-nivåer i serum som uppmättes vid den initiala dosbestämningen. Förnyad analys av totalnivåerna av serum-IgE kan utföras för dosbestämning i de fall behandlingen med Xolair varit avbruten i ett år eller längre.

Dosen skall justeras vid betydande förändringar av kroppsvikten (se tabell 2 och 3).

Speciella patientpopulationer

Äldre (över 65 år)

Tillgängliga data avseende behandling av personer över 65 års ålder med Xolair är begränsade, men det finns inget som talar för att äldre patienter behöver annan dos än yngre vuxna patienter.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Inga studier har genomförts för att studera farmakokinetiken av Xolair hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Eftersom clearance av omalizumab vid kliniska doser domineras av det retikuloendoteliala systemet (RES) torde det inte påverkas av nedsatt njur- eller leversjukdom. Trots att ingen dosjustering rekommenderas för dessa patienter skall Xolair administreras med försiktighet (se Varningar och försiktighet).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Xolair för barn under 6 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Enbart för subkutan administrering. Xolair får inte administreras intravenöst eller intramuskulärt.

Doser om mer än 150 mg (tabell 1) ska delas upp på två eller fler injektionsställen.

Patienter utan anamnes på anafylaxi kan själv eller med hjälp av en annan person (t ex anhörig) administrera Xolair från och med den 4:e dosen om behandlande läkare bedömer detta lämpligt (se Varningar och försiktighet). Patienten och den som ger injektionen

måste utbildas i rätt injektionsteknik och lära sig känna igen tidiga tecken och symtom på allvarliga allergiska reaktioner.

Den som injicerar ska instrueras att injicera hela mängden av Xolair enligt instruktionerna i bipacksedeln.

Varningar och försiktighet

Allmänt

Xolair är inte indicerat för behandling av akuta astmaexacerbationer, akut bronkospasm eller *status asthmaticus*.

Xolair har inte studerats hos patienter med hyperimmunoglobulin E-syndrom eller allergisk bronkopulmonell aspergillos eller vid förebyggande behandling av anafylaktiska reaktioner, inklusive sådana som framkallats av födoämnesallergi, atopisk dermatit eller allergisk rinit. Xolair är inte indicerat vid dessa tillstånd.

Xolair har inte studerats hos patienter med autoimmuna sjukdomar, immunkomplexmedierade tillstånd eller med redan existerande nedsatt njur- eller leverfunktion (se Dosering). Försiktighet skall iakttas när Xolair ges till dessa patientgrupper.

Plötsligt avbrytande av behandling med systemiska eller inhalerade steroider efter insättande av Xolair rekommenderas inte. Sänkning av steroiddosen skall göras under överinseende av läkare och kan behöva göras successivt.

Immunsystemet

Allergiska typ-I-reaktioner

Lokala eller systemiska allergiska typ I-reaktioner, inkluderande anafylaxi och anafylaktisk chock, kan uppträda vid behandling med

omalizumab även efter en lång tids användning. De flesta av dessa reaktioner inträffade emellertid inom 2 timmar efter den första eller de efterföljande injektionerna av Xolair, men vissa inträffade 2 timmar, och till och med 24 timmar, efter injektion. Majoriteten av anafylaktiska reaktioner inträffade i samband med de första 3 doserna av Xolair. De första 3 doserna måste därför administreras av, eller under överinseende av, sjukvårdspersonal. Anamnes på anafylaxi, som inte relateras till omalizumab, kan vara en riskfaktor för anafylaxi i samband med Xolair-behandling. Hos patienter med anamnes på anafylaxi måste därför Xolair administreras av sjukvårdspersonal, som alltid ska ha läkemedel för behandling av anafylaktiska reaktioner tillgängliga för omedelbar användning efter administrering av Xolair. Om en anafylaktisk eller annan allvarlig allergisk reaktion inträffar, måste administrering av Xolair omedelbart avbrytas och lämplig behandling sättas in. Patienterna skall informeras om att sådana reaktioner kan uppträda och att man då omedelbart skall söka medicinsk vård.

Ett litet antal patienter har i kliniska studier uppvisat antikroppar mot omalizumab (se Biverkningar). Den kliniska betydelsen av dessa antikroppar är inte känd.

Serumsjuka

Serumsjuka och serumsjukeliknande reaktioner, vilka är sena allergiska typ III-reaktioner, har setts hos patienter som behandlats med humaniserade monoklonala antikroppar inklusive omalizumab. Den föreslagna patofysiologiska mekanismen inkluderar immunkomplexbildning och deponering på grund av antikroppsbildning mot omalizumab. Reaktionen uppstår 1-5 dagar efter den första eller de efterföljande injektionerna och kan inträffa även efter en längre tids användning. Symtom som tyder på

serumsjuka inkluderar artrit/artralgi, hudutslag (urtikaria eller annan typ), feber och lymfadenopati. Antihistaminer och kortikosteroider kan användas för att förebygga eller behandla detta tillstånd och patienter ska uppmanas att rapportera alla misstänkta symtom.

Churg-Strauss syndrom och hypereosinofilt syndrom

Patienter med svår astma kan i sällsynta fall uppvisa systemiskt hypereosinofilt syndrom eller allergisk eosinofil granulomatös vaskulit (Churg-Strauss syndrom), vilka båda vanligtvis behandlas med systemiska kortikosteroider.

I sällsynta fall kan patienter som behandlas med antiastmatiska läkemedel, inklusive omalizumab, uppvisa eller utveckla systemisk eosinofili och vaskulit. Dessa händelser är ofta kopplade till minskning av oral kortikosteroidterapi.

Hos dessa patienter ska läkare vara uppmärksamma på uppkomst av uttalad eosinofili, utslag orsakade av vaskulit, försämrade pulmonella symtom, bihåleförändringar, kardiella komplikationer och/eller neuropati.

Vid alla svåra fall av immunsystempåverkan som nämnts ovan ska avbrytande av behandlingen med omalizumab övervägas.

Parasitinfektioner (helmint)

IgE kan involveras i den immunologiska reaktionen för vissa helmintinfektioner. Hos patienter med kronisk hög risk för helmintinfektion visade en placebokontrollerad studie en lätt ökning av antalet infektioner vid behandling med omalizumab, trots att förloppet, svårighetsgraden och svaret på

Xolair har vanligtvis använts tillsammans med inhalations- och orala kortikosteroider, kort- och långverkande inhalations-beta-agonister, leukotrienmodifierare, teofylliner och orala antihistaminer i kliniska studier. Det fanns inga indikationer på att säkerheten hos Xolair förändrades vid användning tillsammans med dessa andra vanligen använda läkemedlen mot astma. Det finns begränsade data på samtidig användning av Xolair och specifik immunterapi (hyposensibiliseringsterapi). I en klinisk studie där Xolair gavs tillsammans med immunterapi sågs ingen skillnad i säkerhet och effekt för Xolair i kombination med specifik immunterapi, jämfört med Xolair givet ensamt.

Graviditet

Kategori B:1.

Graviditet: Det finns begränsad mängd data från användningen av omalizumab hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se Prekliniska uppgifter). Omalizumab passerar placentabarriären och den potentiella risken för skada på fostret är inte känd. Omalizumab har förknippats med en åldersberoende minskning av antalet trombocyter hos primater, där unga djur är mer känsliga än äldre djur (se Prekliniska uppgifter). Xolair skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Grupp IVa.

Det är inte känt om omalizumab utsöndras i bröstmjolk.

Tillgängliga data har visat att omalizumab utsöndras i bröstmjölken

hos icke-humana primater (se Prekliniska uppgifter). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Omalizumab ska inte ges under amning.

Fertilitet

Det finns inga humandata för omalizumab avseende fertilitet. I särskilt utformade icke kliniska fertilitetsstudier hos icke-humana primater, innefattande parningsstudier, sågs ingen nedsatt fertilitet hos honor eller hanar efter upprepad dosering av omalizumab vid doser upp till 75 mg/kg. Inte heller observerades genotoxiska effekter i en separat icke-klinisk genotoxicitetsstudie.

Trafik

Xolair har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska prövningar på vuxna och ungdomar från 12 års ålder var de vanligast rapporterade biverkningarna huvudvärk, reaktioner på injektionsstället, inklusive smärta på injektionsstället, svullnad, erytem och pruritus. I kliniska prövningar på barn från 6 till <12 år var de vanligast rapporterade biverkningarna huvudvärk, feber och smärta i övre buken. De flesta reaktionerna var lätta eller måttliga i svårighetsgrad.

Tabell över biverkningar

Tabell 4 tar upp de biverkningar som rapporterats vid kliniska prövningar i den totala säkerhetspopulationen som behandlats med Xolair per organsystemklass enligt MedDRA och frekvens.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenskategorierna definieras enligt

följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Händelser rapporterade efter godkännande för försäljning anges med frekvensen ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 4 Biverkningar

Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga	Faryngit
Sällsynta	Parasitinfektion
Blodet och lymfsystemet	
Ingen känd frekvens	Idiopatisk trombocytopeni, inklusive allvarliga fall
Immunsystemet	
Sällsynta	Anafylaktisk reaktion, andra allvarliga allergiska tillstånd, utveckling av antikroppar mot omalizumab
Ingen känd frekvens	Serumsjuka, kan inkludera feber och lymfadenopati
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk*
Mindre vanliga	Synkope, parestesi, somnolens, yrsel
Blodkärl	
Mindre vanliga	Postural hypotoni, rodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Allergisk bronkospasm, hosta
Sällsynta	Larynxödem

Ingen känd frekvens	Allergisk granulomatös vaskulit (d v s Churg-Strauss syndrom)
Magtarmkanalen	
Vanliga	Smärta i övre buken**
Mindre vanliga	Tecken och symtom på dyspepsi, diarré, illamående
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Ljuskänslighet, urtikaria, hudutslag, pruritus
Sällsynta	Angioödem
Ingen känd frekvens	Alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Sällsynta	Systemisk lupus erythematosus (SLE)
Ingen känd frekvens	Artralgi, myalgi, ledsvullnad
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Feber**
Vanliga	Reaktioner på injektionsstället, såsom svullnad, erytem, smärta, pruritus
Mindre vanliga	Influensaliknande sjukdom, svullna armar, viktökning, trötthet

*: Mycket vanliga hos barn från 6 till <12 år

** : Hos barn från 6 till <12 år

Beskrivning av utvalda biverkningar

Immunsystemet

För ytterligare information, se Varningar och försiktighet.

Anafylaxi

Anafylaktiska reaktioner var sällsynta i kliniska studier. Vid en kumulativ sökning i säkerhetsdatabasen fanns emellertid totalt 898 fall av anafylaxi rapporterade efter läkemedlets godkännande för försäljning. Baserat på en beräknad exponering om 566 923 patientår motsvarar detta en rapporteringsfrekvens på cirka 0,20 %.

Arteriella tromboemboliska händelser

I kontrollerade kliniska studier och vid en interimanalys av en observationsstudie sågs en numerisk obalans av antalet ATE. Definitionen på det sammansatta effektmåttet av ATE innefattade stroke, transitorisk ischemisk attack, hjärtinfarkt, instabil angina och kardiovaskulär död (inklusive dödsfall av okänd anledning). I den slutliga analysen av observationsstudien var andelen ATE per 1 000 patientår 7,52 (115/15 286 patientår) för Xolair-behandlade patienter och 5,12 (51/9 963 patientår) för patienter i kontrollgruppen. I en multivariantanalys som tog hänsyn till kardiovaskulära riskfaktorer vid baseline, var hazardkvoten 1,32 (95 % konfidensintervall 0,91-1,91). I en separat poolad analys av kliniska prövningar, vilken inkluderar alla randomiserade dubbelblinda, placebo-kontrollerade kliniska studier som varat i 8 veckor eller mer, var andelen ATE per 1 000 patientår 2,69 (5/1 856 patientår) för Xolair-behandlade patienter och 2,38 (4/1 680 patientår) för placebobehandlade patienter (frekvenskvot 1,13; 95 % konfidensintervall 0,24-5,71).

Trombocyter

I kliniska studier var det få patienter som hade trombocytvärden under den nedre gränsen av normalvärdet. Inga av dessa förändringar förknippades med blödningsepisoder eller sänkt hemoglobinvärde. Inget mönster av persisterande sänkta trombocytvärden har rapporterats hos människa (patienter över 6 års ålder), vilket observerats hos primater (se Prekliniska uppgifter), även om enstaka fall av idiopatisk trombocytopeni, inklusive allvarliga fall, har rapporterats efter godkännande för försäljning.

Parasitinfektioner

Hos patienter med kronisk hög risk för helmintinfektion visades i en placebokontrollerad studie en lätt numerär ökning av antalet infektioner med omalizumab, som inte var statistiskt signifikant. Förloppet, svårighetsgraden och reaktionen på infektionsbehandlingen var oförändrade (se Varningar och försiktighet).

Systemisk lupus erythematosus

Fall av systemisk lupus erythematosus (SLE) har rapporterats i kliniska prövningar och efter försäljningsgodkännande hos patienter med måttlig till svår astma och kronisk spontan urtikaria. Patogenesen av SLE är inte känd.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Högsta tolererbara dos av Xolair har inte fastställts. Enstaka intravenösa doser på upp till 4 000 mg har givits till patienter utan tecken på dosbegränsande toxicitet. Den högsta kumulativa dosen som givits till patient var 44 000 mg under en 20-veckorsperiod, och den dosen ledde inte till några akuta biverkningar.

Vid misstänkt överdos ska patienten övervakas med avseende avvikande tecken och symtom och relevant medicinsk behandling sätts in.

Farmakodynamik

Omalizumab är en rekombinant DNA-deriverad humaniserad monoklonal antikropp, som selektivt binds till humant immunoglobulin E (IgE). Antikroppen är av IgG₁-kappatyp och innehåller humana, strukturella regioner med samma bindnings ställekaraktäristika som en murin moderantikropp som binder till IgE.

Verkningsmekanism

Omalizumab binds till IgE och förhindrar att IgE binds till FcεRI (högaaffinitets-IgE-receptorn) och reducerar därigenom mängden fritt IgE som är tillgängligt för att utlösa den allergiska kaskaden. Behandling med omalizumab ledde till en markant nedreglering av antalet FcεRI-receptorer på de basofila cellerna hos atopiska individer.

Farmakodynamisk effekt

Histaminfrisättningen *in vitro* från basofila celler som isolerats från personer som behandlats med Xolair minskade med cirka 90% efter stimulering med ett allergen, jämfört med värdena före behandlingen.

I kliniska studier reducerades nivåerna av fritt IgE i serum på ett dosberoende sätt inom en timme efter den första dosen och dessa nivåer kvarstod mellan doserna. Ett år efter utsättningen av Xolair hade IgE-nivåerna återgått till samma nivåer som före behandlingen utan observerad rebound-effekt vad avser IgE-nivåerna efter utsättning av läkemedlet.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna och ungdomar från 12 års ålder

Effekten och säkerheten av Xolair visades i en 28-veckors, dubbelblind, placebokontrollerad studie (studie 1) som inkluderade 419 svårt allergiska astmatiker i åldrarna 12-79 år, med nedsatt lungfunktion (FEV₁ 40-80% av beräknat normalvärde) och dålig kontroll av astmasymtomen, trots högdos inhalationssteroider och långverkande beta-2-agonist. Patienterna hade haft multipla astmaexacerbationer som krävde behandling med systemiska steroider eller hade varit intagna på sjukhus eller sökt akutmottagning på grund av svår astmaexacerbation under det senaste året, trots kontinuerlig behandling med högdos inhalationssteroider och en långverkande beta-2-agonist. Subkutant Xolair eller placebo gavs i kombination med >1 000 mikrogram beklometasondipropionat (eller liknande) plus en långverkande beta-2-agonist. Underhållsbehandling med orala steroider, teofyllin och leukotrienmodifierare var tillåtet (22%, 27% respektive 35% av patienterna).

Den primära effektvariabeln var antalet astmaexacerbationer som krävde behandling med systemiska steroider. Omalizumab reducerade antalet astmaexacerbationer med 19% ($p = 0,153$). Ytterligare utvärderingar som visade statistisk signifikans ($p < 0,05$) till förmån för Xolair inkluderade minskning av antalet svåra exacerbationer (där patientens lungfunktion var reducerad till mindre än 60% av personbästa och krävde behandling med systemiska kortikosteroider) och astmarelaterade akutbesök (inkluderande intagning på sjukhus, besök på akutmottagningen samt oplanerade läkarbesök) samt förbättringar enligt prövarens totalbedömning av behandlingseffekten, astmarelaterad livskvalitet (AQL), astmasymtom och lungfunktion.

I en subgruppsanalys hade patienter med ett totalt IgE-värde om ≥ 76 IE/ml före behandling större sannolikhet att erhålla kliniskt betydelsefull effekt av Xolair. Hos dessa patienter i studie 1 minskade Xolair antalet astmaexacerbationer med 40% ($p = 0,002$). Dessutom uppvisade fler patienter i populationen med totalt IgE-värde ≥ 76 IE/ml kliniskt betydelsefulla behandlingsvar genom hela Xolair-programmet för behandling av svår astma. Tabell 5 inkluderar resultaten från studie 1-populationen.

Tabell 5 Resultat från studie 1

	Hela studie 1-populationen	
	Xolair N = 209	Placebo N = 210
Astmaexacerbationer		
Frekvens per 28-veckorsperiod	0,74	0,92

% minskning, p-värde för frekvenskvot	19,4 %, p = 0,153
---------------------------------------	-------------------

Svåra astmaexacerbationer

Frekvens per 28-veckorsperiod	0,24	0,48
-------------------------------	------	------

% minskning, p-värde för frekvenskvot	50,1 %, p = 0,002
---------------------------------------	-------------------

Akutbesök

Frekvens per 28-veckorsperiod	0,24	0,43
-------------------------------	------	------

% minskning, p-värde för frekvenskvot	43,9 %, p = 0,038
---------------------------------------	-------------------

Prövarens totalbedömning

% respons*	60,5 %	42,8 %
------------	--------	--------

p-värde**	<0,001	
-----------	--------	--

AQL-förbättring

% patienter $\geq 0,5$ förbättring	60,8 %	47,8 %
------------------------------------	--------	--------

p-värde	0,008	
---------	-------	--

* Markant förbättring eller fullständig kontroll

** p-värde för total bedömning

Studie 2 bedömde effekten och säkerheten av Xolair i en population av 312 svårt allergiska astmatiker, som motsvarade populationen i studie 1. Behandlingen med Xolair i denna öppna studie resulterade i en minskning med 61% av antalet kliniskt signifikanta astmaexacerbationer, jämfört med enbart gängse astmaterapi.

Ytterligare fyra stora, placebokontrollerade, stödjande studier under 28 till 52 veckors tid på 1 722 vuxna och ungdomar (studierna 3, 4, 5, 6) bedömde effekten och säkerheten av Xolair hos patienter med svår allergisk astma. De flesta patienterna kontrollerades otillräckligt men fick mindre samtidig astmabehandling än patienterna i studierna 1 eller 2. Studierna 3-5 använde exacerbation som primär effektvariabel, medan studie 6 primärt bedömde besparing av inhalationssteroider.

De patienter som behandlades med Xolair i studierna 3, 4 och 5 hade en minskning av antalet astmaexacerbationer med 37,5% ($p=0,027$), 40,3% ($p<0,001$) respektive 57,6% ($p<0,001$), jämfört med placebo.

I studie 6, kunde signifikant fler patienter med svår allergisk astma, som behandlades med Xolair, minska sin flutikasondos till ≤ 500 mikrogram/dag utan att försämra astmakontrollen (60,3%), jämfört med placebogruppern (45,8%, $p<0,05$).

Livskvalitetspoäng uppmättes med hjälp av Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire. I alla sex studierna visades en statistiskt signifikant förbättring från utgångsvärdet i livskvalitetspoäng för Xolair-patienterna, jämfört med placebo eller kontrollgruppen.

Prövarens totalbedömning av behandlingseffekten:

En klinisk bedömning av behandlingseffekten utfördes av den behandlande läkaren i fem av studierna ovan såsom ett övergripande mått på astmakontroll. Läkarens bedömning inkluderade PEF (peak expiratory flow), dag- och nattsymtom, användning av hjälpmedicin, spirometri och exacerbationer. I alla

fem studierna bedömdes en signifikant större andel Xolair-behandlade patienter ha uppnått antingen en markant förbättring eller fullständig kontroll av sin astma, jämfört med placebopatienter.

Barn från 6 till <12 års ålder

Underlaget för säkerhet och effekt av Xolair i åldersgruppen 6 till <12 år baseras på en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie (studie 7).

Studie 7 var en placebokontrollerad studie som inkluderade en specifik subgrupp av patienter (N=235) definierade enligt nuvarande indikation, som behandlades med inhalationssteroid i hög dos (motsvarande en dygndos på ≥ 500 mikrogram flutikason) och långverkande beta-agonist.

En kliniskt signifikant exacerbation definierades som en försämring av astmasymtom som, enligt prövarens bedömning, krävde en fördubbling av utgångsdosen av inhalationssteroid under minst 3 dagar och/eller tillägg av systemiska kortikosteroider (oralt eller intravenöst) under minst 3 dagar.

I den specifika subgrupp av patienter med inhalationssteroid i hög dos hade gruppen som fick omalizumab en statistiskt signifikant lägre frekvens av kliniskt signifikanta astmaexacerbationer jämfört med placebo. Vid 24 veckor motsvarade skillnaden i frekvens mellan behandlingsgrupperna en minskning med 34% (frekvenskvot 0,662, $p=0,047$) för patienterna med omalizumab jämfört med placebo. I den andra dubbelblinda behandlingsperioden på 28-veckor var skillnaden i frekvens mellan behandlingsgrupperna en minskning med 63% (frekvenskvot 0,37, $p<0,001$) för patienterna med omalizumab jämfört med placebo.

Under den 52 veckor dubbelblinda behandlingsperioden (som inkluderade en 24 veckorsperiod med fast steroiddos och en 28 veckorsperiod med justering av steroiddosen) motsvarade skillnaden i frekvens mellan behandlingsgrupperna en relativ minskning i exacerbationer med 50% (frekvenskvot 0,504, $p < 0,001$) för patienterna med omalizumab.

Omalizumabgruppen uppvisade en större minskning av akut medicinering med beta-agonist jämfört med placebogrupperna i slutet av den 52 veckor långa behandlingsperioden, men skillnaden mellan behandlingsgrupperna var inte statistiskt signifikant. I den sammantagna utvärderingen av behandlingseffekten i slutet av den 52 veckor långa dubbelblinda behandlingsperioden i subgruppen med svåra patienter med inhalationssteroid i hög dos och långverkande beta-agonist, var andelen patienter vars behandlingseffekt klassats som "utmärkt" högre, och andelen med "måttlig" eller "dålig" behandlingseffekt lägre, i omalizumabgruppen jämfört med placebogrupperna. Denna skillnad mellan grupperna var statistiskt signifikant ($p < 0,001$), medan det inte förelåg någon skillnad mellan omalizumab- och placebogrupperna avseende patienternas subjektiva bedömning av livskvaliteten.

Farmakokinetik

Farmakokinetiken av omalizumab har studerats hos vuxna och ungdomar med allergisk astma.

Absorption

Efter subkutan administrering absorberas omalizumab med en genomsnittlig absolut biotillgänglighet på 62%. Efter en subkutan

dos hos vuxna och ungdomar med astma absorberades omalizumab långsamt och maximala serumkoncentrationer uppnåddes efter i genomsnitt 7-8 dagar. Farmakokinetiken hos omalizumab är linjär vid doser större än 0,5 mg/kg. Efter multipla doser av omalizumab var AUC från dag 0 till dag 14 vid steady state upp till 6 gånger högre än efter den första dosen.

Administrering av Xolair, tillverkad som frystorkad produkt eller lösning, gav liknande serumkoncentration-tidsprofil av omalizumab.

Distribution

In vitro bildar omalizumab komplex av begränsad storlek med IgE. Utfallande komplex och komplex med molekylvikt högre än en miljon Dalton har inte iakttagits *in vitro* eller *in vivo*. Skenbar distributionsvolym hos patienter efter subkutan administrering var 78 ± 32 ml/kg kroppsvikt.

Eliminering

Omalizumabs clearance innefattar IgG-clearance-processer samt clearance via specifik bindning och komplexbildning med dess målligand, IgE. Eliminationen av IgG i levern innefattar nedbrytning i retikuloendotelssystemet och endotelcellerna. Intakt IgG utsöndras också i galla. Hos astmapatienter var eliminationshalveringstiden för omalizumab i serum i genomsnitt 26 dagar, med skenbart clearance av i genomsnitt $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dag. Fördubblad kroppsvikt gav ungefär en fördubbling av clearance.

Egenskaper hos patientpopulationer

Ålder, Ras/Etnisk tillhörighet, Kön, BMI (body mass index)

Effekterna av demografiska faktorer på Xolairs farmakokinetik utvärderades i populationsfarmakokinetisk analys. Analyserna av

dessa begränsade data tyder på att dosjustering inte är nödvändig på grund av ålder (6-76 år), ras/etnisk tillhörighet, kön eller BMI (se Dosering).

Nedsatt njur- och leverfunktion

Det finns inga farmakokinetiska eller farmakodynamiska data från patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se Dosering och Varningar och försiktighet).

Prekliniska uppgifter

Omalizumabs säkerhet har studerats på cynomolgusapa, eftersom omalizumab binder till cynomolgus- och humant IgE med liknande affinitet. Antikroppar mot omalizumab upptäcktes hos några apor efter upprepad subkutan eller intravenös administrering. Ingen märkbar toxicitet, såsom immunkomplexmedierad sjukdom eller komplementberoende cytotoxicitet, har iakttagits. Det förelåg inga tecken på anafylaktisk reaktion på grund av mastcellsdegranulering hos cynomolgusapor.

Kronisk tillförsel av omalizumab vid doser upp till 250 mg/kg (minst 14 gånger den högsta rekommenderade kliniska dosen i mg/kg enligt rekommenderad doseringstabell) tolererades väl hos primater (både vuxna och juvenila), med undantag för en dosrelaterad och åldersberoende minskning av trombocyter, med en större känslighet hos unga djur. Den serumkoncentration som krävs för att uppnå trombocytfall med 50% från utgångsvärdet hos vuxna cynomolgusapor var ungefär 4 till 20 gånger högre än förväntade maximala kliniska serumkoncentrationer. Dessutom iaktogs akut blödning och inflammation på injektionsstället hos cynomolgusapor.

Formella karcinogenicitetsstudier har inte genomförts med omalizumab.

I reproduktionsstudier på cynomolgusapor framkallades inte någon maternell toxicitet, embryotoxicitet eller teratogenicitet efter subkutana doser upp till 75 mg/kg per vecka (minst 8 gånger den högsta rekommenderade kliniska dosen i mg/kg under en 4-veckorsperiod) när omalizumab gavs genom hela organogenesen. Omalizumab framkallade inte några biverkningar på fetal eller neonatal tillväxt när det gavs genom hela sena dräktighetsperioden, födelsen och diandet.

Omalizumab utsöndras i bröstmjolk hos cynomolgusapor. Nivåerna av omalizumab i bröstmjölken var 0,15 % av moderns serumkoncentration.

Innehåll

1 förfylld spruta om 0,5 ml lösning innehåller 75 mg omalizumab.

Omalizumab är en humaniserad monoklonal antikropp, tillverkad genom rekombinant DNA-teknik i en CHO (Chinese hamster ovary)-cellinje.

Hjälpämnen: L-argininhydroklorid, L-histidinhydroklorid, L-histidin, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor.

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Omalizumab

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Use of amino acids/peptides/proteins has been considered to result in insignificant environmental impact.

In the case of products containing vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates and lipids as active pharmaceutical ingredient(s), an ERA should be provided. This ERA may consist of a justification for not submitting ERA studies, e.g. due to their nature they are unlikely to result in a significant risk to the environment. The same applies to vaccines and herbal medicinal products (European Medicines Agency guideline on Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2). It can be expected that any medicinal absorbed monoclonal antibody is completely metabolized and adsorbed in the body. Any medicinal product that reaches water streams via eventual spills during application or after disposal of unused drug is expected to be very rapidly degraded and mineralized to CO₂ by microbial activity.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Hållbarheten inkluderar eventuella temperaturskillnader. Produkten kan förvaras under sammanlagt 4 timmar vid 25°C. Om det är nödvändigt kan den läggas tillbaka i kylskåpet för senare användning, men detta får inte ske mer än en gång.

Användning av sprutan

Xolair 75 mg injektionsvätska, lösning, tillhandahålls i en förfylld spruta för engångsbruk. Sprutan ska tas ut ur kylskåpet 20 min före injektion så att den uppnår rumstemperatur.

Destruktionsanvisningar

Kassera omedelbart använd spruta i en kanylburk.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 75 mg Utseende: Klar till lätt opalskimrande, ofärgad till svagt brun-gul lösning.

1 styck förfylld spruta, 1846:-, F