

# Ксолар — Xolair (омализумаб)

Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных ГКС у пациентов в возрасте 6 лет и старше.

Лечение хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов, у пациентов в возрасте 12 лет и старше.

Владелец регистрационного удостоверения: NOVARTIS PHARMA, AG (Швейцария)

Производство, упаковка и выпускающий контроль качества: NOVARTIS PHARMA STEIN, AG (Швейцария)

Производство и упаковка растворителя: TAKEDA AUSTRIA, GmbH (Австрия)

Код АТХ: R03DX05 (Omalizumab)

Активное вещество: омализумаб (omalizumab) Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

## Форма выпуска, упаковка и состав препарата Ксолар®

**Лиофилизат для приготовления раствора для п/к введения** белого или почти белого цвета; приложенный растворитель — прозрачная бесцветная жидкость.

	<b>1 фл.</b>
омализумаб	150 мг

*Вспомогательные вещества:* сахароза — 108 мг, L-гистидин — 1.3 мг, L-гистидина гидрохлорида моногидрат — 2.1 мг, полисорбат 20 — 0.4 мг.

*Растворитель:* вода д/и — 2 мл.

Флаконы бесцветного стекла вместимостью 6 мл (1) в комплекте с растворителем (амп. 2 мл 1 шт.) — пачки картонные.

**Клинико-фармакологическая группа:** Рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела (IgG<sub>1</sub>)

**Фармако-терапевтическая группа:** Другие средства для системного применения при обструктивных заболеваниях дыхательных путей

## **Фармакологическое действие**

Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК; селективно связывается с иммуноглобулином (IgE). Омализумаб представляет собой IgG1 каппа антитело, содержащее человеческую структурную основу с определяющими комплементарность участками мышиного антитела, связывающими IgE.

Омализумаб связывается с IgE и предотвращает его взаимодействие с высокоаффинным FcεRI-рецептором. Таким образом, происходит снижение количества свободного IgE, который является пусковым фактором для каскада аллергических реакций.

При применении препарата у пациентов с атопической бронхиальной астмой отмечается заметное уменьшение количества FcεRI-рецепторов на поверхности базофилов.

При применении омализумаба у пациентов со среднетяжелой и тяжелой атопической бронхиальной астмой отмечалось достоверное уменьшение частоты обострений бронхиальной астмы (определяемых как ухудшение течения бронхиальной астмы, требующее применения системных ГКС или удвоения исходной дозы ингаляционных ГКС) и снижение потребности в ингаляционных ГКС по сравнению с плацебо. При применении омализумаба в течение 16 недель на фоне постепенного уменьшения дозы ингаляционных или пероральных ГКС также наблюдалось достоверное уменьшение частоты обострений бронхиальной астмы и снижение потребности в ингаляционных ГКС по сравнению с плацебо.

У пациентов с бронхиальной астмой и круглогодичным аллергическим ринитом, получавших терапию ГКС, при применении омализумаба в течение 28 недель отмечалось снижение выраженности симптомов бронхиальной астмы и круглогодичного аллергического ринита, а также улучшение параметров легочной функции.

У некоторых пациентов с хронической идиопатической крапивницей из сыворотки крови были выделены аутоиммунные антитела к IgE и FcεRI-рецептору. Данные антитела способны к активации базофилов или тучных клеток, что приводит к высвобождению гистамина.

Одна из гипотез механизма действия омализумаба у пациентов с хронической идиопатической крапивницей заключается в снижении концентрации свободного IgE в крови, а затем и в коже. В результате уменьшается передача сигнала посредством FcεRI-рецепторов и, следовательно, подавляется активация клеток, участвующих в воспалительной реакции. Таким образом, частота возникновения и выраженность симптомов хронической идиопатической крапивницы снижается. Кроме того, считается, что снижение концентрации циркулирующего IgE приводит к быстрой неспецифической десенсибилизации тучных клеток в коже, а FcεRI-рецепторы посредством обратной отрицательной связи поддерживают данную реакцию.

## **Фармакокинетика**

После п/к введения абсолютная биодоступность омализумаба составляет в среднем 62%. После однократного п/к введения взрослым и подросткам с бронхиальной астмой всасывание омализумаба происходит медленно,  $C_{max}$  достигается в среднем через 7-8 дней.

При применении в дозах более 0.5 мг/кг фармакокинетика омализумаба имеет линейный характер. После многократного введения омализумаба в течение периода от 0 до 14 сут в равновесном состоянии AUC была в 6 раз выше, чем после введения однократной дозы.

In vitro омализумаб с IgE образует комплекс определенного размера. In vitro или in vivo не наблюдалось образования преципитирующих комплексов и комплексов, молекулярная масса которых превышала 1 млн. дальтон.

После п/к введения кажущийся  $V_d$  составлял  $78 \pm 32$  мл/кг. Распределение омализумаба у пациентов с хронической идиопатической крапивницей было сходно с таковым у пациентов с атопической бронхиальной астмой.

В экспериментальных исследованиях не выявлено специфического накопления омализумаба в каких-либо органах и тканях.

Клиренс омализумаба включает как собственно клиренс IgG, так и клиренс путем специфического связывания и образования комплексов с лигандом-мишенью — свободным IgE сыворотки крови.

Печеночная элиминация IgG включает деградацию в ретикулоэндотелиальной системе печени и эндотелиальных клетках печени. Интактный IgG также выводится с желчью.  $T_{1/2}$  омализумаба из плазмы составляет в среднем 24-26 дней, кажущийся клиренс при  $C_{ss}$  в среднем составлял 2.4-3 мл/кг/сут.

На основании популяционной фармакокинетической модели у пациентов с ХИК период полувыведения омализумаба из сыворотки крови при равновесной концентрации составлял в среднем 24 дня, кажущийся клиренс при равновесной концентрации в среднем составлял 240 мл/сут (что соответствует 3.0 мл/кг/сут для пациента с массой тела 80 кг).

Кроме того, при увеличении массы тела вдвое отмечалось приблизительно двукратное увеличение кажущегося клиренса.

## **Показания активных веществ препарата Ксолар®**

Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных ГКС у пациентов в возрасте 6 лет и старше.

Лечение хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами гистаминовых  $H_1$ -рецепторов, у пациентов в возрасте 12 лет и старше.

## Режим дозирования

*Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.*

Вводят п/к. Дозу и частоту введения определяют на основании исходной концентрации IgE (МЕ/мл), измеренной до начала лечения, а также массы тела пациента (кг). В зависимости от этих показателей рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели соответствии со схемой лечения. Дозу следует корректировать при значительных изменениях массы тела.

## Побочное действие

Определение категорий частоты развития нежелательных реакций: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $< 1/1000$ ).

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* часто – назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусной этиологии, инфекции мочевыводящих путей; редко – паразитарные инвазии.

*Со стороны иммунной системы:* редко — анафилактические реакции и другие аллергические состояния, включая ангионевротический отек, возникновение антител к омализумабу; частота неизвестна — анафилаксия и анафилактоидные реакции (отмечались как при первом, так и при повторном применениях препарата в большинстве случаев в течение 2 ч после п/к инъекции, у некоторых пациентов спустя более 2 ч после введения омализумаба), сывороточная болезнь (может включать повышение температуры тела, лимфаденопатию), аллергический гранулематозный васкулит (синдром Чарга-Стросс).

*Со стороны нервной системы:* очень часто – головная боль; часто – головная боль в области придаточных пазух носа; нечасто — головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния. В клинических

*исследованиях у детей 6-12 лет очень часто – головная боль.*

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечасто — постуральная гипотензия, «приливы». В контролируемых клинических исследованиях у пациентов, получавших лечение омализумабом, отмечалось развитие тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, транзиторные ишемические атаки, инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, смерть от сердечно-сосудистых причин (в т.ч. летальный исход по неустановленным причинам). При анализе основных факторов сердечно-сосудистого риска, соотношение рисков составило 1.32.

*Со стороны дыхательной системы:* нечасто – кашель, аллергический бронхоспазм; редко – отек гортани.

*Со стороны пищеварительной системы:* нечасто — тошнота, диарея, диспепсические явления. В клинических исследованиях у детей 6-12 лет часто — боль в верхнем отделе живота.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто — крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация; редко – ангионевротический отек; частота неизвестна.

*Со стороны системы кроветворения:* частота неизвестна – тяжелая идиопатическая тромбоцитопения.

*Со стороны костно-мышечной системы:* часто – артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль; частота неизвестна – отечность суставов.

*Общие реакции:* часто – повышение температуры тела; нечасто — увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. В клинических исследованиях у детей 6-12 лет очень часто – повышение температуры тела.

*Местные реакции:* часто — реакции в месте инъекции, такие как боль, эритема, зуд, отечность, кровотечение, крапивница.

## **Противопоказания к применению**

Повышенная чувствительность к омализумабу; пациенты с атопической бронхиальной астмой в возрасте до 6 лет; пациенты с хронической

идиопатической крапивницей в возрасте до 12 лет.

## **Применение при беременности и кормлении грудью**

Специальных исследований по применению омализумаба у беременных женщин не проводилось. В экспериментальных исследованиях не было выявлено прямого или непрямого отрицательного влияния на течение беременности, развитие эмбриона и плода, течение родов и развитие новорожденных. Известно, что молекулы IgG проникают через плацентарный барьер.

Неизвестно, выделяется ли омализумаб с грудным молоком у человека. Следует учитывать, что человеческий IgG выделяется с грудным молоком. Неизвестно, выделяется ли омализумаб с грудным молоком у человека. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, поэтому омализумаб не следует применять в период грудного вскармливания. В случае необходимости применения омализумаба грудное вскармливание следует прекратить.

## **Применение при нарушениях функции печени**

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени.

## **Применение при нарушениях функции почек**

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции почек.

## **Применение у детей**

Противопоказания: пациенты с атопической бронхиальной астмой в возрасте до 6 лет; пациенты с хронической идиопатической крапивницей в возрасте до 12 лет.

## **Особые указания**

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями,

связанными с накоплением иммунных комплексов, а также у пациентов с повышенным риском развития гельминтных инвазий (особенно в эндемичных районах). При применении омализумаба, как и при любых других протеинсодержащих препаратов, могут возникать местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические реакции.

Перед введением омализумаба необходимо заранее приготовить соответствующее реанимационное оборудование и лекарственные средства, необходимые для купирования реакций гиперчувствительности.

Следует проинформировать пациентов о возможности развития анафилактических реакций и обеспечить соответствующее медицинское наблюдение за больными.

Не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса.

В редких случаях наблюдается образование антител к омализумабу.

У пациентов с бронхиальной астмой тяжелой степени в редких случаях может развиваться системный гиперэозинофильный синдром или аллергический эозинофильный гранулематозный васкулит (синдром Чарга-Стросс), для лечения которых обычно применяют терапию системными ГКС.

В редких случаях у пациентов, получающих противоастматические лекарственные препараты, в т.ч. омализумаб, могут проявиться или развиться системная эозинофилия или васкулит. Эти случаи, как правило, связаны со снижением дозы пероральных ГКС.

Врачу следует проявлять настороженность к развитию выраженной эозинофилии, васкулитной сыпи, ухудшения течения легочных симптомов, патологии придаточных пазух носа, осложнений со стороны сердца и/или нефропатии у таких пациентов.

В случае развития вышеуказанных нарушений тяжелой степени со стороны иммунной системы следует рассмотреть возможность отмены омализумаба.

У пациентов, получавших терапию гуманизированными моноклональными антителами, в т.ч. омализумабом, в редких случаях наблюдалось развитие сывороточной болезни и подобных ей состояний, что является проявлением

отсроченных аллергических реакций 3 типа. Начало развития таких состояний обычно отмечалось на 1-5 день после первой или последующих инъекций, а также при длительной терапии. Симптомы, позволяющие заподозрить развитие сывороточной болезни, включают артрит/артралгию, сыпь (крапивница или другие формы), лихорадку и лимфаденопатию. В качестве профилактики и лечения данной патологии возможно применение антигистаминных препаратов и ГКС. Следует проинформировать пациента о возможности развития данного состояния и предупредить о необходимости обращения к врачу при появлении возможных симптомов.

Не изучалось применение омализумаба у пациентов с синдромом повышенной концентрации IgE, с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом, для профилактики анафилактических реакций, при атопическом дерматите, аллергическом рините или при пищевой аллергии.

Не следует резко отменять терапию системными или ингаляционными ГКС после начала лечения омализумабом. Дозу указанных препаратов, применяемых одновременно с омализумабом, снижают постепенно под наблюдением врача.

*Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами*

Пациентам, у которых на фоне применения омализумаба возникает головокружение, повышенная утомляемость, синкопальные состояния или сонливость следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

## **Лекарственное взаимодействие**

Омализумаб не следует смешивать с какими-либо лекарственными препаратами или растворами.