Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr**OMLYCLO**MD

Omalizumab pour injection

Anticorps monoclonal humanisé produit sur une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (CHO) (mammifères) par la technique de l'ADN recombinant

Seringues préremplies et stylos préremplis à usage unique

Solution pour injection sous-cutanée

75 mg/0,5 mL

150 mg/1,0 mL

300 mg/2,0 mL

Anticorps neutralisant les IgE (anti-IgE)
Code ATC : R03DX05 Agent immunologique

Celltrion, Inc.
23, Academy-ro, Yeonsu-gu, Incheon
Republic of Korea
22014

Importé et distribué par
Celltrion Healthcare Canada Limited.
121 King Street West
Toronto, Ontario
M5H 3T9

Date d'approbation :
20 avril 2026

Numéro de contrôle de la présentation: 298255

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

4 Posologie et administration, 4.4 Administration, 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	2026-01

Table des matières

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4

1.1 Pédiatrie 4

1.2 Gériatrie 5

2 Contre-indications 5

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 5

4 Posologie et administration 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Posologie recommandée et modification posologique 6

4.4 Administration 10

4.5 Dose oubliée 11

5 Surdose 11

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 11

7 Mises en garde et précautions 13

7.1 Populations particulières 17

7.1.1 Grossesse 17

7.1.2 Allaitement 17

7.1.3 Enfants et adolescents 18

7.1.4 Personnes âgées 18

8 Effets indésirables 18

8.1 Aperçu des effets indésirables 19

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques 20

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et

adolescents 23
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques 23
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 25
9 Interactions médicamenteuses 26
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 26
9.3 Interactions médicament-comportement 26
9.4 Interactions médicament-médicament 26
9.5 Interactions médicament–aliment 27
9.6 Interactions médicament–plante médicinale 27
9.7 Interactions médicament–examens de laboratoire 27
10 Pharmacologie clinique 27
10.1 Mode d'action 28
10.2 Pharmacodynamie 29
10.3 Pharmacocinétiques 29
Absorption 30
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 32
12 Particularités de manipulation du produit 32
Partie 2 : Renseignements scientifiques 33
13 Renseignements pharmaceutiques 33
14 Études cliniques 34
14.1 Études cliniques par indication 34
14.1.1 Asthme 34
14.1.2 *Rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale (RSC-PN)*) 44
14.1.3 Urticaire chronique idiopathique (UCI) 47
15 Microbiologie 51
16 Toxicologie non clinique 51
17 Monographies de référence 65
Renseignements destinés aux patient e s 66

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

Omlyclo[MD] (omalizumab) est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) à Xolair[MD] (omalizumab). Un biosimilaire est un médicament biologique qui a été approuvé en raison de la démonstration de similarité à une version précédemment approuvée au Canada, appelée médicament biologique de référence.

1 Indications

Asthme allergique

OMLYCLO (omalizumab) est indiqué chez les adultes et les enfants (âgés de 6 ans et plus) atteints d'asthme persistant modéré à grave qui ont obtenu un résultat positif à un test cutané ou à une épreuve de réactivité *in vitro* après avoir été exposés à un aéroallergène apériodique, et dont les symptômes ne sont pas adéquatement maîtrisés au moyen d'une corticothérapie en inhalation.

- Adultes et adolescents (12 ans et plus) : il a été démontré qu'Omalizumab diminue de façon significative la fréquence des crises d'asthme et améliore la maîtrise des symptômes asthmatiques chez ces patients.
- Enfants (de 6 à moins de 12 ans) : il a été démontré qu'Omalizumab, utilisé comme traitement d'appoint, diminue de façon significative la fréquence des crises d'asthme chez les enfants dont la maladie n'est pas bien maîtrisée et qui présentent des antécédents documentés d'exacerbations.

Rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale

Omlyclo (omalizumab) est indiqué en association avec un corticostéroïde pour voie intranasale comme traitement d'entretien d'appoint de la rhinosinusite chronique sévère accompagnée de polypose nasale (RSC-PN) chez les adultes qui ne répondent pas de façon satisfaisante aux corticostéroïdes pour voie intranasale en monothérapie.

Urticaire chronique idiopathique

Omlyclo (omalizumab) est indiqué dans le traitement des adultes et des adolescents (de 12 ans et plus) présentant une urticaire chronique idiopathique (UCI) chez qui les symptômes persistent malgré la prise d'antihistaminiques H1.

L'innocuité et l'efficacité d'Omlyclo n'ont pas été établies dans d'autres affections.

1.1 Pédiatrie

Asthme allergique

Pédiatrie (moins de 6 ans): Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. (voir la section 7.1.3 Enfants et adolescents)

Rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale (RSC-PN)

Pédiatrie (moins de 18 ans): Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. (voir la section 7.1.3 Enfants et adolescents)

Urticaire chronique idiopathique (UCI)

Pédiatrie (moins de 12 ans): Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. (voir la section 7.1.3 Enfants et adolescents)

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥65 ans): Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. (voir la section 7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées).

2 Contre-indications

Omlyclo (omalizumab) ne doit pas être administré aux patients présentant une hypersensibilité connue à l'omalizumab ou à tout produit entrant dans la composition de ce médicament (voir la section 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement), ni aux patients qui ont déjà eu une réaction d'hypersensibilité grave à Omlyclo (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Anaphylaxie).

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Mises en garde et précautions importantes

- Des cas d'anaphylaxie caractérisés par l'œdème de la gorge ou de la langue, un bronchospasme, une hypotension, une syncope et/ou de l'urticaire ont été signalés après l'administration d'Omlyclo.
- L'anaphylaxie est parfois survenue dès la prise de la première dose d'Omlyclo, mais a également été observée plus de 1 an après l'instauration d'un traitement continu.
- Il faut instaurer le traitement par Omlyclo dans un établissement de soins, exercer une surveillance étroite chez les patients pendant une période appropriée après l'administration d'Omlyclo, et être prêt à traiter l'anaphylaxie, qui peut être mortelle.
- Il faut également informer les patients des signes et des symptômes de l'anaphylaxie, et les aviser d'obtenir des soins médicaux sur-le-champ si ces derniers surviennent (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Renseignements à l'intention des patients).
- La sélection des patients qui peuvent s'auto-administrer Omlyclo doit reposer sur des critères permettant d'atténuer le risque d'anaphylaxie (voir la section 7 Mises en garde et précautions Anaphylaxie).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

Considérations posologiques dans l'asthme

Omlyclo (omalizumab) est administré par voie sous-cutanée à raison de 75 à 375 mg toutes les 2 ou 4 semaines. Consulter les tableaux ci-après pour déterminer la dose appropriée. La dose (en mg) et la fréquence d'administration sont fonction des concentrations sériques d'IgE totales (UI/mL) mesurées avant le début du traitement ainsi que du poids corporel (en kg). Les doses supérieures à 150 mg sont fractionnées de façon à n'autoriser l'administration que d'un maximum de 150 mg par point d'injection. Comme la solution est légèrement visqueuse, l'injection peut prendre de 5 à 10 secondes.

Il convient de réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement, d'après la gravité de la maladie du patient et le niveau de maîtrise de l'asthme.

Considérations posologiques dans les cas de rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale (RSC-PN)

En pareil cas, la dose et la fréquence d'administration d'Omlyclo sont déterminées en fonction de la concentration d'immunoglobuline E (IgE) (UI/mL) mesurée avant que le traitement ne soit instauré et du poids corporel (en kg). Avant d'amorcer le traitement, il faut déterminer la dose qui convient au patient en mesurant sa concentration sérique d'IgE totales au moyen de n'importe quelle épreuve de dosage offerte dans le commerce. Suivant les concentrations obtenues, le patient pourrait avoir besoin chaque fois de doses situées entre 75 et 600 mg d'Omlyclo, administrées en 1 à 4 injections. Voir le tableau 4 pour consulter les équivalences et le tableau 3 pour connaître la dose à administrer.

Il faut s'abstenir d'administrer Omlyclo aux patients dont la concentration d'IgE ou le poids corporel (en kg) se situe en dehors des valeurs limites indiquées dans le tableau posologique. Lors des études cliniques menées sur la polypose nasale, des variations du score attribué à la polypose nasale (SPN) et à la congestion nasale (SCN) ont été notées dès la première évaluation effectuée à la 4^{e} semaine.

Considérations posologiques dans l'urticaire chronique idiopathique

Omlyclo (omalizumab) est administré par voie sous-cutanée à raison de 150 ou 300 mg toutes les 4 semaines. L'efficacité d'Omlyclo chez les patients atteints d'UCI est proportionnelle à la dose (voir la 14 Études cliniques,14.1 Essais cliniques – médicament biologique de référence, 14.1.3 Urticaire chronique idiopathique (UCI)).

On conseille aux prescripteurs de réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement. L'expérience acquise à long terme sur le traitement dans le cadre d'essais cliniques durant plus de 6 mois dans cette indication est limitée.

La dose d'Omlyclo chez les patients atteints d'UCI n'est pas déterminée en fonction des concentrations sériques d'IgE (libres ou totales) ni du poids corporel des patients.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Dose recommandée chez les patients asthmatiques

- Adultes et adolescents de 12 ans et plus : amorcer le traitement selon les directives données au Tableau 1.
- Enfants de 6 à < 12 ans : amorcer le traitement selon les directives données au Tableau 2.

Tableau 1 – Doses d'Omlyclo (en mg) injectées par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines (zone en gris pâle) ou toutes les 2 semaines (zone en blanc) chez les adultes et les adolescents de

12 ans et plus atteints d'asthme allergique

		Poids corporel (kg)								
IgE au départ (UI/mL)*	Fréq. d'admin.	≥20–30	>30–40	>40–50	>50–60	>60–70	>70–80	>80–90	>90-125	>125–150
≥30-100	Toutes les 4 sem.	150	150	150	150	150	150	150	300	300
>100–200		150	150	300	300	300	300	300	225	300
>200–300		150	300	300	300	225	225	225	300	375
>300–400		300	300	225	225	225	300	300		
>400–500		300	225	225	300	300	375	375		
>500–600		300	225	300	300	375	**NE PAS ADMINISTRER**			
>600–700	Toutes les 2 sem.	225	225	300	375					

***1 UI /mL = 2,4 ng/mL = 2,4 mcg/L**

≥ 30 à 100 UI/mL = ≥ 72 à 240 ng/mL
> 100 à 200 UI/mL = > 240 à 480 ng/mL
> 200 à 300 UI/mL = > 480 à 720 ng/mL
> 300 à 400 UI/mL = > 720 à 960 ng/mL
> 400 à 500 UI/mL = > 960 à 1 200 ng/mL
> 500 à 600 UI/mL = > 1 200 à 1 440 ng/mL
> 600 à 700 UI/mL = > 1 440 à 1 680 ng/mL

Tableau 2 – Doses d'Omlyclo (en mg) injectées par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines (zone en gris pâle) ou toutes les 2 semaines (zone en blanc) chez les enfants âgés de 6 à < 12 ans atteints d'asthme allergique

IgE au départ (UI/mL)*	Fréq. d'admin.	Poids corporel (kg)									
		20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
		Dose (mg)									
30-100	Toutes les 4 sem.	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200		150	150	150	300	300	300	300	300	225	300
>200-300		150	150	225	300	300	225	225	225	300	375
>300-400		225	225	300	225	225	225	300	300		
>400-500		225	300	225	225	300	300	375	375		
>500-600		300	300	225	300	300	375				
>600-700		300	225	225	300	375					

>700-800	Toutes les 2 sem.	225	225	300	375	NE PAS ADMINISTRER
>800-900		225	225	300	375	
>900-1000		225	300	375		
>1000-1100		225	300	375		
>1100-1200		300	300			
>1200-1300		300	375			

***1 UI /mL = 2,4 ng/mL = 2,4 mcg/L**

≥ 30 à 100 UI/mL = ≥ 72 à 240 ng/mL
> 100 à 200 UI/mL = > 240 à 480 ng/mL
> 200 à 300 UI/mL = > 480 à 720 ng/mL
> 300 à 400 UI/mL = > 720 à 960 ng/mL
> 400 à 500 UI/mL = > 960 à 1 200 ng/mL
> 500 à 600 UI/mL = > 1 200 à 1 440 ng/mL
> 600 à 700 UI/mL = > 1 440 à 1 680 ng/mL
> 700 à 800 UI/mL = > 1 680 à 1 920 ng/mL
> 800 à 900 UI/mL = > 1 920 à 2 160 ng/mL
> 900 à 1 000 UI/mL = > 2 160 à 2 400 ng/mL
> 1 000 à 1 100 UI/mL = > 2 400 à 2 640 ng/mL
> 1 100 à 1 200 UI/mL = > 2 640 à 2 880 ng/mL
> 1 200 à 1 300 UI/mL = > 2 880 à 3 120 ng/mL

Dose recommandée chez les patients atteints de rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale (RSC-PN)

Tableau 3 – Doses d'Omlyclo administrées par voie sous-cutanée toutes les 2 ou 4 semaines* chez les patients adultes atteints de RSC-PN

Concentration sérique d'IgE (UI/mL) préthérapeutique	Fréq. d'adm.	Poids corporel							
		> 30 – 40 kg	> 40 – 50 kg	> 50 – 60 kg	> 60 – 70 kg	> 70 – 80 kg	> 80 – 90 kg	> 90 – 125 kg	> 125 – 150 kg
		Dose (mg)							
30 - 100	Toutes les 4 sem.	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100 - 200		150	300	300	300	300	300	450	600
> 200 - 300		225	300	300	450	450	450	600	375
> 300 - 400		300	450	450	450	600	600	450	525
> 400 - 500		450	450	600	600	375	375	525	600
> 500 - 600		450	600	600	375	450	450	600	
> 600 - 700		450	600	375	450	450	525		
> 700 - 800	Toutes les 2 sem.	300	375	450	450	525	600		
> 800 - 900		300	375	450	525	600			
> 900 - 1000		375	450	525	600				
> 1000 - 1100		375	450	600					
> 1100 - 1200		450	525	600					
> 1200 - 1300		450	525						
> 1300 - 1500		525	600						

Les données sont insuffisantes pour qu'une dose puisse être recommandée

* **Fréquence d'administration :**

- Doses sous-cutanées à administrer toutes les 4 semaines
- Doses sous-cutanées à administrer toutes les 2 semaines

Il convient de réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement, d'après la gravité de la maladie du patient et la qualité de la maîtrise de ses symptômes.

Modification posologique pour les patients atteints d'asthme ou de rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale (RSC-PN)

Les concentrations d'IgE totales augmentent durant le traitement et peuvent demeurer élevées

jusqu'à un an après l'arrêt du traitement. Par conséquent, leur dosage en cours de traitement par Omlyclo ne peut pas servir de guide pour déterminer la dose. Après une interruption de traitement de moins de 1 an, la dose doit être déterminée en fonction des concentrations sériques d'IgE initiales. Les concentrations sériques d'IgE totales peuvent être mesurées de nouveau aux fins de détermination de la dose si le traitement par Omlyclo a été interrompu pendant au moins 1 an.

Il convient d'adapter la dose advenant une variation significative du poids corporel (voir les tableaux d'administration sous les sections Dose recommandée chez les patients asthmatiques et Dose recommandée chez les patients atteints de RSC-PN).

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucune étude n'a été menée dans le but d'évaluer les effets de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique d'Omlyclo. Bien qu'aucune modification particulière de la posologie ne soit recommandée, Omlyclo doit être administré avec prudence chez ces patients (voir la section 7 Mises en garde et précautions).

4.4 Administration

Tableau 4 – Nombre d'injections et volume total injecté

	Solution injectable d'Omlyclo contenue dans une seringue préremplie/un stylo prérempli de 75 , 150 ou 300[a] mg	
Dose (mg)	Nombre d'injections (seringues/stylos préremplis nécessaires)	Volume total injecté (mL)
75	1 x 75 mg	0,5
150	1 x 150 mg	1,0
225	1 x 150 mg + 1 x 75 mg	1,5
300	1 x 300 mg ou 2 x 150 mg	2,0
375	1 x 300 mg + 1 x 75 mg ou 2 x 150 mg + 1 x 75 mg	2,5
450	1 x 300 mg + 1 x 150 mg ou 3 x 150 mg	3,0
525	1 x 300 mg + 1 x 150 mg + 1 x 75 mg ou 3 x 150 mg + 1 x 75 mg	3,5
600	2 x 300 mg ou 4 x 150 mg	4,0

[a] La seringue préremplie Omlyclo à 300 mg et le stylo prérempli Omlyclo (toutes teneurs) ne sont pas destinés aux enfants de moins de 12 ans.

Ce tableau présente le nombre d'injections requises pour obtenir la dose prescrite de Omlyclo, selon l'indication. D'autres combinaisons de seringues et de stylos sont également possibles pour obtenir la dose souhaitée. La dose à administrer est celle qui est recommandée aux sections Dose recommandée et Considérations posologiques relatives à chaque indication approuvée.

Seringue préremplie et stylo prérempli

Pour administration sous-cutanée seulement. Omlyclo ne doit pas être administré par voie intraveineuse ni intramusculaire.

La seringue préremplie Omlyclo à 300 mg et le stylo prérempli Omlyclo (toutes teneurs) ne sont pas destinés aux enfants de moins de 12 ans. Les seringues préremplies Omlyclo de 75 mg et de 150 mg peuvent être utilisées chez les enfants de 6 à 11 ans atteints d'asthme allergique.

S'il faut administrer plus de 1 injection pour atteindre la dose souhaitée, les injections doivent être faites à au moins deux sites différents (voir le Tableau 4).

Il est envisageable de permettre aux patients qui n'ont pas d'antécédents connus d'anaphylaxie liée à Omlyclo ou à d'autres agents (p. ex. des aliments, d'autres médicaments, des produits biologiques) de s'injecter eux-mêmes Omlyclo ou encore de se le faire injecter par un aidant à partir de la 4^{e} dose, si le professionnel de la santé le juge approprié (voir la section 7 Mises en garde et précautions). Le patient ou l'aidant doit avoir reçu une formation sur la technique d'injection sous-cutanée appropriée et la façon de reconnaître les premiers signes et symptômes de réactions allergiques graves (c.-à-d. anaphylaxie), et être en mesure d'intervenir de façon appropriée en cas de réaction anaphylactique.

Il faut dire aux patients et aux aidants d'injecter la dose complète d'Omlyclo en suivant le mode d'emploi expliqué dans les Directives d'utilisation.

Directives d'utilisation et de manipulation de la seringue préremplie et du stylo prérempli de solution injectable Omlyclo

Omlyclo est destiné à une administration effectuée sous la supervision d'un professionnel de la santé. Le patient peut s'injecter lui-même Omlyclo, ou un aidant peut lui injecter Omlyclo si le médecin juge que c'est approprié. Il faut former adéquatement les patients ou les aidants sur la préparation et l'administration d'Omlyclo avant son utilisation conformément aux Directives d'utilisation de la section Renseignements destinés aux patient e s, et veiller à ce qu'ils sachent reconnaître les premiers signes et symptômes de réactions allergiques graves.

4.5 Dose oubliée

Il faut conseiller aux patients qui oublient de prendre une dose d'Omlyclo de communiquer avec leur médecin pour savoir quand prendre la dose suivante.

5 Surdose

La dose maximale tolérée d'Omlyclo n'a pas été déterminée. Des patients ont reçu des doses uniques pouvant atteindre 4 000 mg par voie intraveineuse sans montrer de signes d'intoxication limitant la dose. La dose cumulative la plus élevée a atteint 44 000 mg sur une période de 20 semaines, et n'a été associée à aucun effet toxique.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, les professionnels de la santé doivent

consigner à la fois le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 5 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution injectable dans une seringue préremplie (75 mg/0,5 mL, 150 mg/1,0 mL et 300 mg/2,0 mL) Solution injectable présentée dans un stylo prérempli (75 mg/0,5 mL, 150 mg/1,0 mL et 300 mg/2,0 mL)	Chlorhydrate de L-arginine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-histidine, polysorbate 20, eau pour injection.

Omlyclo (omalizumab) est offert en :

Seringue préremplie (75 mg, 150 mg et 300 mg) : Omlyclo (omalizumab) est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune-brun pâle, contenue dans une seringue préremplie en verre à usage unique, avec une aiguille sertie et un protège-aiguille rigide. La solution est administrée par injection sous-cutanée (s.-c.). L'emballage comprend ce qui suit :

- Un cylindre de 1 mL ou 2,25 mL en verre hydrolytique incolore de classe I muni aiguille 27G super fine fixée. L'intérieur du cylindre et la surface externe de l'aiguille sont siliconés;
- Un bouchon de piston gris en élastomère, revêtu de flurotec sur la surface en contact avec le produit. Le bouchon est siliconé.
- Un protecteur d'aiguille élastomérique avec une coque rigide en polypropylène.

Stylo prérempli (75 mg, 150 mg et 300 mg) : Omlyclo (omalizumab) est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune-brun pâle, contenue dans un stylo prérempli à usage unique, avec une aiguille sertie et un protège-aiguille rigide. La solution est administrée par injection sous-cutanée (s.-c.). Le conditionnement du produit comprend :

- Un cylindre de 1 mL ou 2,25 mL en verre hydrolytique incolore de classe I muni aiguille 27G super fine fixée. L'intérieur du cylindre et la surface externe de l'aiguille sont siliconisés.
- Un bouchon de piston gris en élastomère, revêtu de flurotec sur la surface en contact

avec le produit. Le bouchon est siliconé.

- Un protecteur d'aiguille élastomérique avec une coque rigide en polypropylène.

Chaque seringue/stylo préremplie d'Omlyclo (solution pour injection d'omalizumab) à 75 mg/0,5 mL contient 75 mg de l'ingrédient actif, l'omalizumab, et les ingrédients non médicinaux suivants : 21,065 mg de chlorhydrate de L-arginine, 1,17 mg de chlorhydrate de L-histidine monohydraté, 0,685 mg de L-histidine et 0,20 mg de polysorbate 20 dans 0,5 mL d'eau pour injection. Elle est conçue pour administrer 75 mg d'omalizumab dans une solution de 0,5 mL.

Chaque seringue/stylo préremplie d'Omlyclo (solution pour injectiosn d'omalizumab) à 150 mg/1 mL contient 150 mg de l'ingrédient actif, l'omalizumab, et les ingrédients non médicinaux suivants : 42,13 mg de chlorhydrate de L-arginine, 2,34 mg de chlorhydrate de L-histidine monohydraté, 1,37 mg de L-histidine et 0,40 mg de polysorbate 20 dans 1 mL d'eau pour injection. Elle est conçue pour administrer 150 mg d'omalizumab dans une solution de 1 mL.

Chaque seringue/stylo préremplie d'Omlyclo (solution pour injection d'omalizumab) à 300 mg/2 mL contient 300 mg de l'ingrédient actif, l'omalizumab, et les ingrédients non médicinaux suivants : 84,26 mg de chlorhydrate de L-arginine, 4,68 mg de chlorhydrate de L-histidine monohydraté, 2,74 mg de L-histidine et 0,80 mg de polysorbate 20 dans 2 mL d'eau pour injection. Elle est conçue pour administrer 300 mg d'omalizumab dans une solution de 2 mL.

Le capuchon d'aiguille d'Omlyclo ne contient pas de latex de caoutchouc naturel ni de caoutchouc naturel sec.

Les professionnels de la santé doivent savoir qu'Omlyclo utilise un système de codes couleur différent de celui de Xolair pour l'identification des doses. Veillez à sélectionner la dose correcte en fonction du code couleur spécifique indiqué sur l'emballage.

7 Mises en garde et précautions

Voir la section 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes de la section 3.

Généralités

L'Omalizumab n'a pas démontré qu'il permettait le soulagement ponctuel des crises d'asthme et ne doit pas être employé pour le traitement du bronchospasme aigu ni de l'état de mal asthmatique.

Anaphylaxie

Des cas d'anaphylaxie ont été signalés suivant l'administration de l'omalizumab lors d'essais cliniques ayant précédé la commercialisation du produit, ainsi que lors de rapports spontanés suivant sa mise en marché (voir la section 8 Effets indésirables). Les signes et les symptômes de ces cas rapportés comprenaient l'œdème de la gorge ou de la langue, le bronchospasme, l'hypotension, la syncope et/ou l'urticaire. Certains de ces événements ont menacé le pronostic vital. Lors d'essais cliniques ayant précédé la commercialisation du produit, la fréquence d'anaphylaxie attribuée à l'emploi de l'omalizumab a été estimée à 0,1 %. D'après des rapports de pharmacovigilance, la fréquence

d'anaphylaxie chez les patients exposés à l'omalizumab a été estimée à 0,2 %, selon le nombre total de réactions anaphylactiques observées à la suite d'une exposition estimée à plus de 500 000 années-patients. Des cas d'anaphylaxie et de réactions anaphylactoïdes ont été signalés après la prise de la première dose ou de doses subséquentes d'omalizumab. Bien que la plupart de ces réactions soient survenues en moins de 2 heures, certaines sont apparues plus tard. L'anaphylaxie s'est parfois manifestée dès la prise de la première dose d'omalizumab, mais a également été observée plus de 1 an après l'instauration d'un traitement continu.

Environ 60 à 70 % des réactions anaphylactiques se sont produites lors de l'administration des 3 premières doses d'omalizumab. C'est pourquoi les 3 premières doses doivent être administrées par un professionnel de la santé ou sous sa supervision. Des antécédents d'anaphylaxie non attribuable à l'emploi de l'omalizumab constituent un facteur de risque d'anaphylaxie consécutive à l'administration de l'omalizumab. Par conséquent, l'omalizumab doit être administré par un professionnel de la santé chez les patients qui ont des antécédents connus d'anaphylaxie, et ce dernier doit avoir à portée de la main des médicaments pour le traitement des réactions anaphylactiques, pour usage immédiat après l'administration de l'omalizumab. Lorsque le médicament est administré dans un établissement de soins, les patients doivent être suivis de près pendant une période appropriée après l'administration de l'omalizumab, compte tenu du délai d'apparition de l'anaphylaxie observé lors des essais cliniques ayant précédé la commercialisation du produit et signalé dans les rapports spontanés suivant sa mise en marché (voir la section 8 Effets indésirables). Il faut également informer les patients des signes et des symptômes de l'anaphylaxie, et les aviser d'obtenir des soins médicaux immédiats si ces derniers surviennent (voir la section Renseignements à l'intention des patients). Des renseignements détaillés concernant la sélection des patients qui pourraient s'auto-administrer l'omalizumab ou se le faire administrer par un aidant sans la supervision d'un professionnel de la santé sont présentés ci-dessus (voir la section 4 Posologie et administration, 4.4 Administration).

Advenant une réaction d'hypersensibilité grave, il faut cesser l'administration de l'omalizumab (voir la section 2 Contre-indications).

Réduction des corticostéroïdes

Il ne faut pas interrompre la corticothérapie systémique orale ou en inhalation dès l'introduction du traitement par l'omalizumab contre l'asthme allergique ou la rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale (RSC-PN). La diminution de la dose de corticostéroïdes doit se faire sous la supervision immédiate d'un médecin, et au besoin graduellement.

Renseignements à l'intention des patients

Il faut aviser les patients que l'omalizumab peut provoquer une anaphylaxie pouvant menacer le pronostic vital, et que des cas d'anaphylaxie ont été signalés jusqu'à 4 jours après l'administration de l'omalizumab. Le traitement par l'omalizumab ne doit être instauré que dans un établissement de soins, par un professionnel de la santé. Les patients doivent être étroitement surveillés après l'administration. Les patients doivent être informés des signes et des symptômes de l'anaphylaxie. Il faut les aviser d'obtenir des soins médicaux immédiats si ces derniers surviennent (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Anaphylaxie).

Il faut aviser les patients asthmatiques recevant l'omalizumab de ne pas cesser de prendre leur médicament antiasthmatique actuel ni d'en réduire la dose, à moins d'avis contraire de la part de leur

médecin. Il faut aussi les informer de la possibilité que leur asthme ne s'atténue pas immédiatement après le début du traitement par l'omalizumab.

Autres troubles associés à l'IgE

L'Omalizumab n'a pas fait l'objet d'études dans le traitement du syndrome d'hyperimmunoglobuline E et de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique ni dans la prévention des réactions anaphylactiques. Aucune étude adéquate n'a été menée sur l'emploi de l'omalizumab pour le traitement des allergies alimentaires, de la dermatite atopique, de la rhinite allergique ou des infestations parasitaires.

Appareil cardiovasculaire

Troubles cardiovasculaires et vasculaires cérébraux

Lors d'essais cliniques contrôlés menés chez des adultes et des adolescents de 12 ans ou plus, des accidents vasculaires cérébraux, y compris des accidents ischémiques transitoires et des accidents ischémiques cérébraux, ont été observés chez des patients traités par l'omalizumab (voir la section 8 Effets indésirables).

Lors d'une étude observationnelle de 5 ans menée chez des adultes et des adolescents, une augmentation disproportionnée de la fréquence globale des troubles cardiovasculaires et vasculaires cérébraux a été observée dans la cohorte sous l'omalizumab comparativement à la cohorte sans l'omalizumab (voir la section 8 Effets indésirables).

Conduite et utilisation de machines

Lorsqu'ils prennent Omlyclo, les patients doivent être avertis de ne pas conduire, de ne pas utiliser des machines dangereuses ou de ne pas s'adonner à des activités qui exigent de la vigilance ou une coordination physique s'ils ressentent l'un de ces effets.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Le traitement par l'omalizumab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique préexistante. La prudence est de mise lors de l'administration de l'omalizumab chez ces patients.

Système immunitaire

Syndrome de Churg et Strauss et syndrome hyperéosinophilique

Rarement, les patients atteints d'asthme grave peuvent présenter un syndrome hyperéosinophilique systémique ou une angéite granulomateuse allergique (syndrome de Churg et Strauss), deux affections que l'on traite habituellement au moyen d'une corticothérapie systémique. Dans de rares cas, les patients qui suivent un traitement faisant appel à des antiasthmatiques, tel l'omalizumab, peuvent présenter ou développer une hyperéosinophilie systémique et une vascularite. Ces manifestations sont souvent associées à une réduction de la corticothérapie par voie orale. Chez ces patients, les médecins doivent être à l'affût d'une éosinophilie marquée, d'une urticaire vasculitique, d'une aggravation des symptômes pulmonaires, d'anomalies des sinus paranasaux, de complications cardiaques et/ou de neuropathie.

Immunogénicité

Il peut arriver, dans de rares cas, que les patients développent des anticorps dirigés contre l'omalizumab, comme ce serait le cas avec tout autre anticorps monoclonal humanisé obtenu par

génie génétique (voir la section 8 Effets indésirables).

On doit envisager de mettre fin au traitement par l'omalizumab dans tous les cas graves de syndrome de Churg et Strauss, de syndrome hyperéosinophilique et de maladie sérique.

Maladie sérique

Une maladie sérique et des réactions de type maladie sérique, qui sont des réactions allergiques retardées de type III, ont été rarement observées chez des patients traités par des anticorps monoclonaux humanisés, dont l'omalizumab. La maladie survient généralement de 1 à 5 jours après l'administration de la première injection ou des injections suivantes, et également après une longue durée de traitement. Les symptômes évoquant une maladie sérique comprennent une arthrite/arthralgie, des éruptions cutanées (urticaire ou d'autres formes), une fièvre et une lymphadénopathie. Les antihistaminiques et les corticostéroïdes peuvent se révéler utiles pour prévenir ou traiter ce trouble, et les patients devraient être conseillés de signaler tout symptôme suspect.

Infections parasitaires (helminthes)

L'IgE pourrait être en cause dans la réaction immunologique à certaines infections parasitaires causées par des helminthes. Chez des patients présentant un risque élevé d'infection par des helminthes, un essai contrôlé par placebo mené auprès de patients atteints d'asthme/de rhinite allergique apériodique a permis de constater une légère augmentation du taux d'infection lors de l'administration d'omalizumab, mais l'évolution de la maladie, sa gravité et la réponse au traitement n'ont été nullement modifiées. Le taux d'infection par des helminthes pour l'ensemble du programme d'essais cliniques, non conçu pour le dépistage de telles infections, était inférieur à 1 cas pour 1 000 patients. Cependant, la prudence est de mise chez les personnes particulièrement vulnérables à une infection helminthique, surtout lorsqu'elles se rendent dans des régions où ce type d'infection est endémique. Si les patients ne répondent pas au traitement antihelminthique recommandé, on doit envisager l'arrêt du traitement par l'omalizumab.

Surveillance et tests de laboratoire

Les concentrations sériques d'IgE totales augmentent après l'administration de l'omalizumab en raison de la formation de complexes omalizumab:IgE (voir les sections 10 Pharmacologie clinique et 4 Posologie et administration). Elles peuvent demeurer élevées jusqu'à 1 an après l'arrêt du traitement par l'omalizumab. Les concentrations sériques d'IgE totales mesurées moins de 1 an après l'arrêt du traitement ne reflètent pas nécessairement les concentrations d'IgE libres à l'état d'équilibre. Par conséquent, leur dosage en cours de traitement ne peut servir de guide pour réévaluer le schéma posologique chez les patients asthmatiques.

Fonction rénale

Le traitement par l'omalizumab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale préexistante. La prudence est de mise lors de l'administration de l'omalizumab chez ces patients.

Santé reproductive

- **Fertilité**
  On ne dispose d'aucune donnée sur la fécondité chez l'être humain pour l'omalizumab. Dans le cadre d'études non cliniques conçues spécialement pour évaluer la fertilité chez le singe cynomolgus adulte, y compris des études d'accouplement, aucune altération de la fertilité n'a été

observée chez les mâles ni chez les femelles après l'administration de doses répétées d'omalizumab pouvant atteindre 75 mg/kg. (voir les sections 2 Contre-indications, 7.1.1 Grossesse, 10.3 Pharmacocinétiques, 16 Toxicologie non clinique)

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

L'Omalizumab n'a fait l'objet d'aucune étude rigoureusement contrôlée chez la femme enceinte. Une étude prospective menée aux États-Unis de 2006 à 2018 à partir d'un registre de grossesses (étude EXPECT) a porté sur 250 femmes enceintes atteintes d'asthme traité par l'omalizumab. De ce nombre, 246 femmes ont été exposées à l'omalizumab pendant le premier trimestre de leur grossesse et 78,4 % (196/250) de ces femmes ont été exposées à l'omalizumab au moins une fois pendant les 3 trimestres de leur grossesse, d'où une exposition globale médiane de 8,7 mois. Les données recueillies dans les sous-groupes d'intérêt formés des mères et des nourrissons ont été comparées, après appariement en fonction de la maladie et ajustement en fonction de l'âge, à celles recueillies dans une cohorte de 1 153 femmes enceintes atteintes d'asthme modéré ou grave (non exposées à l'omalizumab) recensées dans les bases de données de soins de santé du Québec, et appelée Cohorte comparative externe du Québec (CCEQ). Parmi les nourrissons de l'étude EXPECT utilisés pour la comparaison avec la CCEQ (n = 223), la prévalence des anomalies congénitales majeures (8,1 %) était similaire à celle des nourrissons CCEQ (8,9 %). La fréquence d'un faible poids à la naissance était plus élevée chez les nourrissons inscrits au registre des grossesses que chez ceux de l'autre cohorte. Cela dit, on ne peut conclure à l'absence totale de risques accrus en raison des lacunes méthodologiques de cette étude, notamment la petite taille de l'échantillon et l'absence de répartition aléatoire, et des différences entre la population consignée dans le registre et le groupe témoin.

On sait que les molécules d'IgG traversent la barrière placentaire. L'Omalizumab a fait l'objet d'études de reproduction chez les singes cynomolgus. À des doses sous-cutanées pouvant atteindre 75 mg/kg par semaine (soit environ 10 fois la dose clinique la plus élevée recommandée en mg/kg sur une période de 4 semaines), l'omalizumab n'a eu ni effet toxique sur la mère et l'embryon ni effet tératogène lorsqu'il a été administré durant l'organogenèse. Il n'a pas eu d'effet néfaste sur la croissance du fœtus et du nouveau-né lorsqu'il a été administré en fin de gestation, durant la mise bas et pendant la lactation.

Comme les résultats de l'étude EXPECT ne permettent pas d'établir avec certitude l'absence de risques accrus et qu'on ne peut pas toujours prédire la réponse de l'être humain à partir des études de reproduction menées chez l'animal, on ne doit administrer l'omalizumab durant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

7.1.2 Allaitement

Les IgG sont présentes dans le lait humain, si bien qu'on peut s'attendre à ce que l'omalizumab s'y retrouve aussi, même si aucune étude n'a été menée à cet égard. La majorité des nourrissons inscrits au registre d'exposition à l'omalizumab durant la grossesse dans le cadre de l'étude EXPECT étaient allaités (77,5 %, 186/240). Les effets indésirables graves qualifiés d'« infections et infestations » observés n'étaient pas plus fréquents chez les nourrissons exposés à l'omalizumab par le lait maternel que chez ceux qui n'étaient pas allaités ou qui ont été allaités sans être exposés à l'omalizumab. L'interprétation des données peut être faussée en raison des lacunes méthodologiques de cette étude,

notamment la petite taille de l'échantillon et l'absence de répartition aléatoire. On ne sait pas dans quelle mesure l'omalizumab peut être absorbé par le nourrisson ou lui causer du tort. L'administration d'omalizumab à une femme qui allaite doit donc se faire avec prudence.

L'excrétion de l'omalizumab dans le lait maternel a fait l'objet d'études chez des singes cynomolgus femelles traitées à des doses de 75 mg/kg/semaine par voie sous-cutanée. Les concentrations sériques d'omalizumab des nouveau-nés après une exposition *in utero* et 28 jours de lactation variaient de 11 à 94 % par rapport aux concentrations sériques maternelles. Les teneurs en omalizumab dans le lait équivalaient à 0,15 % des concentrations sériques de la mère.

Bien qu'aucun effet cliniquement significatif sur les plaquettes n'ait été observé chez les patients, des doses d'omalizumab excédant les doses cliniques ont été associées à des diminutions du taux de plaquettes sanguin dépendantes de l'âge chez des primates, avec une plus grande sensibilité relative chez les jeunes animaux. Lors des études sur la reproduction chez les singes cynomolgus, il n'y a pas eu de démonstration clinique de thrombocytopénie chez les singes nouveau-nés de mères traitées à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg d'omalizumab; cependant les taux de plaquettes n'ont pas été mesurés dans cette descendance.

7.1.3 Enfants et adolescents

Asthme

L'innocuité et l'efficacité de l'omalizumab dans le traitement de l'asthme ont été évaluées dans le cadre de 2 essais regroupant 926 patients (624 sous omalizumab; 302 sous placebo) âgés de 6 à < 12 ans atteints d'asthme persistant modéré à grave qui ont obtenu un résultat positif à un test cutané ou à une épreuve de réactivité *in vitro* après avoir été exposés à un aéroallergène apériodique. Un des essais était un essai déterminant dont la méthodologie et la mise en œuvre étaient semblables à celles des études 1 et 2 sur l'asthme chez des adolescents et des adultes. L'autre visait essentiellement à évaluer l'innocuité; l'efficacité y a été évaluée en tant que paramètre secondaire (voir la section 8 Effets indésirables et 14 Études cliniques).

L'innocuité et l'efficacité de l'omalizumab chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies et l'emploi du produit n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale (RSC-PN)

L'innocuité et l'efficacité de l'omalizumab dans le traitement de la RSC-PN n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Urticaire chronique idiopathique (UCI)

L'innocuité et l'efficacité de l'omalizumab chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies et l'emploi du produit n'est donc pas recommandé chez ces patients.

7.1.4 Personnes âgées

Lors des essais cliniques de phase III, 145 patients asthmatiques et 37 patients atteints d'UCI âgés de 65 ans ou plus ont été traités par l'omalizumab. Même si aucune différence apparente liée à l'âge n'a été observée durant ces études, il a été impossible de déterminer si ces patients ont réagi différemment des plus jeunes, vu leur nombre insuffisant.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Asthme

Des réactions au site d'injection (45 %), des infections virales (24 %), une infection des voies respiratoires supérieures (19 %), une sinusite (16 %), des maux de tête (15 %) et une pharyngite (10 %) étaient les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients traités par l'omalizumab dans les études cliniques préalables à la mise en marché. Ces effets ont été observés à des taux similaires chez les patients traités par l'omalizumab et chez les patients du groupe témoin.

La fréquence des événements indésirables ayant entraîné une intervention clinique (p. ex. l'abandon de l'omalizumab ou la nécessité de prendre un médicament concomitant pour traiter un effet indésirable) a été extrêmement faible, soit 0,1 % ou moins.

Les données décrites ci-dessus reflètent l'exposition à l'omalizumab de 2 285 adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, dont 1 891 patients exposés pendant six mois et 555 exposés pendant un an ou plus, dans le cadre d'études contrôlées par placebo ou d'autres études contrôlées sur l'asthme. L'âge moyen des patients recevant de l'omalizumab était de 41 ans, dont 59 % de femmes et 86 % patients de race blanche. On a administré 150 à 375 mg d'omalizumab toutes les 2 ou 4 semaines aux patients ou un traitement standard avec ou sans placebo aux patients assignés à des groupes témoin.

La fréquence des événements indésirables était comparable entre les groupes sous omalizumab et sous placebo (85,1 % et 84,0 %, respectivement). La majorité de ces événements indésirables ont été considérés comme d'intensité légère ou modérée. La fréquence d'abandon du traitement en raison d'un événement indésirable était plus élevée dans le groupe sous placebo que dans celui traité par l'omalizumab (1,4 % et 0,5 %, respectivement).

Le tableau ci-dessous présente les événements indésirables survenus à une fréquence ≥ 1 % chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui ont reçu l'omalizumab par rapport à ceux qui ont reçu le placebo dans le cadre d'études contrôlées par placebo portant sur l'asthme. Les événements indésirables ont été classés selon les termes privilégiés du dictionnaire International Medical Nomenclature (IMN; nomenclature médicale internationale). Les réactions au site d'injection ont été enregistrées séparément des autres événements indésirables et une description est fournie au bas du tableau.

Urticaire chronique idiopathique (UCI)

L'innocuité et la tolérabilité de l'omalizumab ont été évaluées à l'aide des doses de 75 mg, de 150 mg et de 300 mg toutes les quatre semaines chez 975 patients d'UCI traités par l'omalizumab, dont 242 ont reçu un placebo. 733 patients ont été traités par l'omalizumab pendant 12 semaines et 490 pendant 24 semaines. 175 et 412 patients ont été traités pendant 12 semaines et 87 et 333 patients pendant 24 semaines aux doses recommandées de 150 mg et 300 mg respectivement.

Au cours des études cliniques menées chez des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus), les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient les céphalées et la rhinopharyngite.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirées des essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et estimer les taux d'effets indésirables des médicaments en situation réelle.

Asthme

Tableau 6 – Tous les événements indésirables dont la fréquence est ≥ 1 % chez les patients asthmatiques âgés de 12 à 75 ans traités par l'omalizumab par rapport au placebo, indépendamment de l'évaluation de la causalité.

Événement indésirable	**Omalizumab n = [947] n (%)**	**Placebo n = [913] n (%)**
Tout événement indésirable	806 (85,1)	767 (84,0)
Ensemble du corps		
Douleurs	51. (5,4)	40 (4,4)
Appareil locomoteur		
Fracture	20 (2,1)	10 (1,1)
Douleur aux jambes	26 (2,7)	14 (1,5)
Affections du système nerveux		
Étourdissements	24 (2,5)	15 (1,5)

Réactions au site d'injection

Chez les adultes et les adolescents (12 ans et plus), des réactions au site d'injection de toute gravité sont survenues à un taux de 45 % chez les patients traités par l'omalizumab comparativement à 43 % chez les patients sous placebo. Parmi ces réactions on pouvait citer des ecchymoses, des rougeurs, la chaleur, des sensations de brûlure, des picotements, des démangeaisons, la formation d'une urticaire, des douleurs, des indurations, des masses et l'inflammation. La plupart de ces réactions étaient considérées comme légères ou modérées et n'ont pas entraîné l'abandon du traitement. Des réactions graves au site d'injection ont été plus fréquentes chez les patients traités par l'omalizumab que chez les patients du groupe sous placebo (12 % contre 9 %).

La majorité des réactions au site d'injection sont survenues dans l'heure suivant l'injection, ont duré moins de 8 jours et la fréquence a généralement diminué lors des visites suivantes.

Rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale (RSC-PN)

Les données décrites ci-dessous reflètent les données combinées de deux études contrôlées par placebo menées chez des patients âgés de 18 ans et plus (se reporter à la section 14 Études cliniques pour la conception et les caractéristiques des patients). Dans ces études, on a administré 150 à 600 mg d'omalizumab aux patients toutes les 2 ou 4 semaines, selon la posologie recommandée au tableau 5,

la dose recommandée pour la RSCaPN, ou le placebo. Tous les patients ont reçu un traitement de fond à base de mométasone pour vaporisation nasale.

Les essais combinés contrôlés par placebo comprenaient 135 patients traités par l'omalizumab et 130 autres traités par le placebo pendant une période allant jusqu'à 24 semaines. Dans ce groupe d'innocuité, 50,4 % des patients sous omalizumab et 58,5 % des patients sous placebo ont présenté des événements indésirables, dont des événements indésirables graves chez 2,2 % et 1,5 % des patients sous omalizumab et placebo respectivement. Aucun patient traité par l'omalizumab n'a abandonné le traitement en raison d'événements indésirables.

Le tableau 7 présente les événements indésirables les plus fréquemment signalés (≥ 1 %), dont le taux était plus élevé comparativement au placebo.

Tableau 7 – Événements indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients traités par l'omalizumab et dont la fréquence était plus élevée chez les patients sous placebo dans les essais combinés de phase III de 24 semaines

Effet indésirable (terme privilégié selon MedDRA)	**Études POLYP 1 et POLYP 2 sur la polypose nasale**	
	Placebo N = 130	Omalizumab N = 135
Appareil digestif		
Douleur abdominale haute	1 (0,8 %)	4 (3,0 %)
Syndrome du côlon irritable	0	2 (1,5 %)
Organisme entier et point d'administration		
Réactions au point d'injection (réaction au point d'injection, réaction liée à l'injection, douleur au point d'injection)	2 (1,5 %)	7 (5,2 %)
Syndrome grippal	1 (0,8 %)	2 (1,5 %)
Infections et infestations		
Sinusite	3 (2,3 %)	4 (3,0 %)
Grippe	0	3 (2,2 %)
Pharyngite	0	2 (1,5 %)
Système nerveux		
Céphalées	7 (5,4 %)	11 (8,1 %)
Étourdissements	1 (0,8 %)	4 (3,0 %)
Appareil locomoteur et tissu conjonctif		
Arthralgie	2 (1,5 %)	4 (3,0 %)
Poumons, thorax et médiastin		
Toux	1 (0,8 %)	3 (2,2 %)
Peau et tissu sous-cutané		
Dermatite allergique	0	2 (1,5 %)
Dermatite de contact	0	2 (1,5 %)
Système vasculaire		
Hypertension	0	2 (1,5 %)
Troubles psychiatriques		

Urticaire chronique idiopathique (UCI)
Les effets indésirables (survenus chez ≥ 1 % des patients peu importe le groupe de traitement, et ≥ 2 % plus souvent dans les groupes de traitement par l'omalizumab que dans le groupe placebo après revue médicale), qui ont été signalés lors du traitement aux doses de 150 mg et de 300 mg durant les trois études de phase III (données regroupées) sont énumérés au Tableau 9 par classe de système d'organes MedDRA. Les effets indésirables de chaque catégorie sont classés en fonction de leur fréquence, les plus courants apparaissant en premier.

Tableau 8 – Ensemble des effets indésirables survenus à une fréquence ≥1 % chez les patients traités par omalizumab atteints d'UCI âgés de 12 à 75 ans, en comparaison des patients sous placebo, peu importe la causalité, du 1er jour à la 12e semaine, aux doses de 150 mg ou 300 mg de omalizumab

Effets indésirables (terme privilégié selon MedDRA)	**Études Asteria I, Asteria II et Glacial sur l'omalizumab (données groupées)**		
	Omalizumab 150 mg (N = 175)	Omalizumab 300 mg (N = 412)	Placebo (N = 242)
Oreille et labyrinthe			
Vertige	2 (1,14 %)	1 (0,24 %)	2(0,83 %)
Appareil digestif			
Diarrhée	2 (1,14 %)	12 (2,91 %)	7 (2,89 %)
Nausées	2 (1,14 %)	11 (2,67 %)	6 (2,48 %)
Douleur abdominale haute	2 (1,14 %)	2 (0,49 %)	2 (0,83 %)
Flatulence	2 (1,14 %)	2 (0,49 %)	0 (0,00 %)
Odontalgie	2 (1,14 %)	2 (0,49 %)	1 (0,41 %)
Douleur abdominale	3 (1,71 %)	1 (0,24 %)	4 (1,65 %)
Organisme entier et point d'administration			
Fatigue	0 (0,00 %)	7 (1,70 %)	3 (1,24 %)
Œdème périphérique	3 (1,71 %)	4 (0,97 %)	1 (0,41 %)
Maladie de type grippal	2 (1,14 %)	1 (0,24 %)	0 (0,00 %)
Infections et infestations			
Rhinopharyngite	16 (9,14 %)	27 (6,55 %)	17 (7,02 %)
Sinusite	2 (1,14 %)	20 (4,85 %)	5 (2,07 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (1,14 %)	14 (3,40 %)	5 (2,07 %)
Infection des voies urinaires	3 (1,71 %)	6 (1,46 %)	1 (0,41 %)

D'autres événements signalés à tout moment pendant la période de traitement du jour 1 à la semaine 24 (études ASTERIA I et GLACIAL) et répondant aux critères des effets indésirables :

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myalgie (placebo : 0 %, 150 mg : 2,3 % : 300 mg : 0,9 %).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : pyrexie (placebo : 1,2 %, 150 mg; 3,4 %, 300 mg; 0,9 %).

Réactions au site d'injection : Au cours des études, des réactions au site d'injection sont survenues chez un plus grand nombre de patients traités par l'omalizumab que chez les patients sous placebo (2,7 % à 300 mg, 0,6 % à 150 mg, 0,8 % avec le placebo). Ces réactions comprenaient des enflures, l'érythème, des douleurs, des ecchymoses, des démangeaisons, des saignements et l'urticaire.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Effets indésirables observés au cours des études cliniques menées chez des enfants de 6 à 12 ans atteints d'asthme

La fréquence des effets indésirables chez les enfants de 6 à 12 ans est basée sur deux études à double insu, contrôlées par placebo, portant sur l'asthme. Sur les 926 enfants évalués, 624 ont reçu de l'omalizumab (583 patients pédiatriques exposés pendant six mois et 292 pendant un an ou plus). L'âge moyen des enfants recevant de l'omalizumab était de 8,8 ans, dont 69 % de garçons et 64 % d'enfants de race blanche. On a administré 75 mg à 375 mg d'omalizumab toutes les 2 ou 4 semaines aux enfants ou un traitement standard avec ou sans placebo aux patients assignés à des groupes témoin. La fréquence des événements indésirables dans les groupes sous omalizumab et placebo était de 89,7 % et 91,7 %, respectivement. Les effets indésirables les plus fréquents, survenant à un taux ≥ 3 % chez les enfants recevant l'omalizumab et plus fréquemment que chez les patients traités par placebo, étaient les suivants : rhinopharyngite (23,6 % vs 23,2 %), céphalées (20,7 % vs 19. 5 %), pyrexie (15,1 % vs 11,3 %), douleur abdominale supérieure (6,3 % vs 5,0 %), pharyngite streptococcique (6,1 % vs 5,3 %), otite moyenne (5,8 % vs 5,3 %), gastro-entérite virale (3,8 % vs 2,3 %), épistaxis (3,4 % vs 3,3 %) et morsure d'arthropode (3,2 % vs 0,7 %). Les autres effets indésirables signalés moins fréquemment, mais au moins ≥ 1 % plus souvent chez les patients traités par l'omalizumab que chez ceux recevant le placebo, sont les suivants : troubles gastriques (2,2 % vs 1 %), gastrite (1,6 % vs 0 %), eczéma (1,8 % vs 0,7 %) et herpès zoster (1 % vs 0 %). Trois patients (0,5 %) ont cessé de prendre l'omalizumab en raison d'effets indésirables (1 bronchite, 1 céphalée et 1 urticaire).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Réactions allergiques

Comme pour toute protéine, des réactions allergiques locales ou systémiques peuvent survenir (voir la section 7 Mises en garde et précautions). Le développement d'anticorps antithérapeutiques et des symptômes allergiques, dont l'urticaire, la dermatite et le prurit, ont été observés chez des patients traités par l'omalizumab. Chez les adultes et les adolescents (≥ 12 ans), 3 cas sur 3 854 (0,08 %) d'anaphylaxie ont été observés dans les 2 heures suivant l'administration de l'omalizumab, en l'absence d'autres déclencheurs allergiques identifiables. L'anaphylaxie est survenue avec la première dose d'omalizumab chez deux patients et la quatrième dose chez un patient. Le délai avant apparition de l'anaphylaxie était de 90 minutes après l'administration chez deux patients et de 2 heures chez un patient. Ces événements comprenaient l'urticaire et l'œdème de la gorge et/ou de la langue. Une anaphylaxie/réaction anaphylactoïde a été signalée chez 1 des 2 215 (0,05 %) patients du groupe témoin.

Immunogénicité

Dans le cadre d'études cliniques menées chez des adultes et des adolescents (≥ 12 ans), des anticorps dirigés contre l'omalizumab ont été détectés chez 1 patient sur 1 723. Dans trois études cliniques menées chez des enfants âgés de 6 à 12 ans, des anticorps dirigés contre l'omalizumab ont été détectés chez 1 patient sur 581.

Événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Lors de l'analyse provisoire d'une étude observationnelle menée chez des adolescents et des adultes, un déséquilibre des événements indésirables cardiovasculaires et cérébrovasculaires graves a été observé dans le groupe traité par l'omalizumab comparativement au groupe non traité par l'omalizumab. L'analyse finale des résultats de l'étude observationnelle a montré que le taux d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires pour 1 000 années-patients était de 17,34 (265/15 286 années-patients) chez les patients traités par l'omalizumab et de 11,44 (114/9 963) chez les patients du groupe témoin. Les modèles à risques proportionnels de Cox, qui ont été adaptés aux facteurs de confusion et aux facteurs de risque, ont entraîné un risque relatif de 1,62 (95 % [1,23 à 2,13]). Les événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires pour lesquels des augmentations de taux ont été observées comprennent l'infarctus du myocarde, l'angine de poitrine instable, l'accident ischémique transitoire, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse.

Le taux d'événements thromboemboliques artériels dans l'étude observationnelle pour 1 000 années-patients était
de 7,52 (115/15 286 années-patients) pour les patients traités par l'omalizumab et de 5,12 (51/9 963 années-patients dans le groupe témoin. Les modèles à risques proportionnels de Cox, qui ont été adaptés aux facteurs de confusion et aux facteurs de risque, ont entraîné un risque relatif de 1,32 (95 % [0,91 à 1,91]). Dans une analyse distincte des essais cliniques randomisés, à double insu et contrôlés par placebo d'une durée de 8 semaines ou plus chez les adolescents et les adultes, comprenant 3 342 patients sous omalizumab et 2 895 sous placebo, le taux d'événements thromboemboliques artériels par 1 000 années-patients était de 2,69 (5/1 856 années-patients) chez les patients traités par l'omalizumab et de 2,38 (4/1 680 années-patients) pour les patients sous placebo (rapport des taux de 1,13 à 95 % [0,24 à 5,71]). La fréquence des événements thromboemboliques artériels dans les essais cliniques contrôlés sur l'omalizumab était comparable à celle signalée dans la population asthmatique générale.

Néoplasies malignes

Au cours des premiers essais cliniques menés chez des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus, on a observé un déséquilibre numérique dans les néoplasies malignes survenant dans le groupe de traitement actif par rapport au groupe témoin. Le nombre de cas observés était rare (< 1/100), tant dans le groupe actif que dans le groupe témoin. On a observé des néoplasmes malins chez 25 des 5 015 patients (0,5 %) traités par l'omalizumab contre 5 des 2 854 patients du groupe témoin (0,2 %) dans le cadre d'études cliniques portant sur l'asthme et d'autres troubles allergiques. Les néoplasies malignes observées chez les patients traités par l'omalizumab étaient de types variés, notamment le cancer du sein, le cancer de la peau non mélanique, le cancer de la prostate, le mélanome et le cancer de la parotide ont été observés plus d'une fois, tandis que cinq autres types de cancer ont été observés une fois chacun. La diversité des types de cancers observés, la durée relativement courte de l'exposition et les caractéristiques cliniques des cas individuels rendent improbable une relation de cause à effet.

Dans une étude d'observation ultérieure comparant 5 007 adolescents et adultes traités par l'omalizumab et 2 829 adolescents et adultes non traités par l'omalizumab, suivis pendant une période allant jusqu'à 5 ans, les fréquences des néoplasies malignes primaires pour 1 000 années-patients étaient respectivement de 16,01 (295/18 426 années-patients) et 19,07 (190/9 963 années-patients), respectivement, ce qui n'indique pas un risque accru de néoplasies malignes (rapport de taux de 0,84, intervalle de confiance à 95 %, 0,62 à 1,13).

Dans une analyse plus approfondie des essais cliniques randomisés, à double insu et contrôlés par placebo menés chez des adolescents et adultes, notamment 4 254 patients traités par l'omalizumab et 3 178 patients sous placebo, le traitement par l'omalizumab n'était pas associé à un risque accru de néoplasies malignes en fonction de la fréquence par 1 000 années-patients de 4,14 (14/3 382 années-patients) pour les patients traités par l'omalizumab et 4,45 (11/2 474 années-patients) pour les patients sous placebo (rapport des taux de 0,93 à 95 % [0,39 à 2,27]). La fréquence globale observée de néoplasies malignes dans le programme d'essais cliniques sur l'omalizumab était comparable à celle signalée dans la population générale. L'impact d'une exposition plus longue à l'omalizumab ou de son utilisation chez des patients présentant un risque accru de néoplasies maligne (personnes âgées, fumeurs) demeure inconnu.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets suivants ont été identifiés par des rapports spontanés chez des patients asthmatiques.

Affections du système immunitaire : L'anaphylaxie et les réactions anaphylactoïdes ont rarement été signalées après la première administration ou les administrations subséquentes; la maladie sérique a rarement été signalée.

Anaphylaxie : Dans les rapports de pharmacovigilance, la fréquence de l'anaphylaxie chez les patients exposés à l'omalizumab a été estimée à 0,2 % en fonction d'un nombre total de réactions anaphylactiques observées à partir d'une exposition estimée à plus de 500 000 années-patients. Les critères diagnostiques de l'anaphylaxie étaient une atteinte de la peau ou des muqueuses, une atteinte des voies respiratoires ou une baisse de la tension artérielle avec ou sans symptômes associés, et une relation temporelle avec l'administration d'omalizumab sans autre cause identifiable. Les signes et symptômes observés dans les cas signalés comprenaient un angio-œdème de la gorge ou de la langue, un bronchospasme, une oppression thoracique, la toux, un angio-œdème cutané, la dyspnée, l'hypotension, la syncope ou l'urticaire. Une atteinte pulmonaire a été signalée dans 89 % des cas. L'hypotension ou la syncope a été signalée dans 14 % des cas. Des antécédents d'anaphylaxie non liés à l'omalizumab ont été signalés dans 24 % des cas. Des antécédents d'anaphylaxie non liés à l'omalizumab peuvent constituer un facteur de risque d'anaphylaxie après l'administration d'omalizumab.

Parmi les cas signalés d'anaphylaxie attribuée à l'omalizumab, 39 % sont survenus après la première dose, 19 % après la deuxième, 10 % après la troisième dose et le reste après les doses suivantes. Un cas est survenu après 39 doses (après 19 mois de traitement continu suivis d'une interruption de 3 mois; l'anaphylaxie est survenue au moment de la reprise du traitement). Le délai avant l'apparition de l'anaphylaxie dans ces cas était de 30 minutes ou moins dans 35 % des cas, de 30 à moins de 60 minutes dans 16 % des cas, de 60 à moins de 90 minutes dans 2 % des cas, de 90 à moins de 120 minutes dans 6 % des cas, de 2 heures à 6 heures dans 5 % des cas, de 6 à 12 heures dans 14 % des cas,

de 12 à 24 heures dans 8 % des cas, de 24 heures à 48 heures dans 2 % des cas et de 48 heures à 4 jours dans 2 % des cas Dans 9 % des cas, le délai avant l'apparition était inconnu.

Quinze pour cent des cas signalés ont donné lieu à une hospitalisation. Vingt-trois patients ayant présenté une anaphylaxie ont reçu à nouveau de l'omalizumab et 18 d'entre eux ont présenté à nouveau des symptômes similaires d'anaphylaxie. Quatre patients ayant reçu de l'omalizumab, parmi tous les cas d'anaphylaxie signalés, ont souffert d'urticaire et ont développé une anaphylaxie lors d'une nouvelle exposition.

Troubles sanguins et du système lymphatique : thrombopénie idiopathique grave.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : arthralgie, myalgie, œdème articulaire.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : angéite granulomateuse allergique (c.-à-d. le syndrome de Churg et Strauss).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopécie.

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses portant sur l'omalizumab n'a été menée.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'interaction de Omlyclo avec les risques comportementaux individuels (p. ex. tabagisme, consommation de cannabis ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les enzymes du cytochrome P450, les pompes d'efflux et les mécanismes de liaison aux protéines n'interviennent pas dans la clairance de l'omalizumab; le risque d'interactions médicamenteuses est donc faible. Il n'y a aucune raison pharmacologique de s'attendre à ce que les médicaments couramment prescrits dans le traitement de l'asthme, de la RSCaPN ou de l'UCI interagissent avec l'omalizumab.

Allergic Asthma Dans les études cliniques, l'omalizumab a été couramment utilisé en association avec des corticostéroïdes inhalés et oraux, des bêta-agonistes à courte et à longue durée d'action par inhalation, des modificateurs des leucotriènes, des théophyllines et des antihistaminiques oraux. Rien n'indique que l'innocuité de l'omalizumab soit altérée par ces autres médicaments couramment utilisés contre l'asthme. L'utilisation concomitante de l'omalizumab et de l'immunothérapie allergène n'a pas été évaluée.

Rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale (RSC-PN)

Dans le cadre d'études cliniques, l'omalizumab a été utilisé en association avec la mométasone pour vaporisation nasale, conformément au protocole. D'autres médicaments concomitants couramment utilisés comprenaient d'autres corticostéroïdes intranasaux, des bronchodilatateurs, des antihistaminiques, des antagonistes des récepteurs des leucotriènes, des adrénergiques/sympathomimétiques et des anesthésiques locaux par voie nasale.

Urticaire chronique idiopathique

Dans le cadre d'études cliniques portant sur l'UCI, l'omalizumab a été utilisé en association avec des antihistaminiques (anti-H1, anti-H2) et des antagonistes des récepteurs des leucotriènes (ARLT). Aucune donnée probante n'a démontré que l'innocuité de l'omalizumab a été modifiée lorsqu'il était utilisé en association avec ces médicaments par rapport à son profil d'innocuité connu dans le traitement de l'asthme. En outre, une analyse pharmacocinétique de population n'a révélé aucun effet pertinent des antihistaminiques H2 et des ARLT sur la pharmacocinétique de l'omalizumab (voir la section 10 Pharmacologie clinique).

L'association de l'omalizumab et des traitements immunosuppresseurs n'a pas été étudiée chez les patients atteints de l'UCI.

9.5 Interactions médicament–aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament–plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament–examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie

10 Pharmacologie clinique

L'Omalizumab, un anti-IgE, est un anticorps monoclonal humanisé issu de l'ADN recombinant qui se lie sélectivement à l'immunoglobuline E (IgE) humaine. L'anticorps est une IgG1 kappa qui contient des régions du cadre humain avec les régions déterminant la complémentarité d'un anticorps murin qui se lie à l'IgE.

Pharmacologie animale

L'Omalizumab est considéré comme un anticorps non anaphylactogène pour les raisons suivantes :
les études de cartographie des épitopes ont montré que l'omalizumab et les anticorps MaE11 lient le même site sur les IgE que le FcεRI; l'omalizumab n'a pas reconnu les IgE sur les cellules porteuses de FcεRI; l'omalizumab n'a pas induit de libération spontanée d'histamine par les basophiles humains chargés d'IgE.

À l'exception d'une réaction anaphylactoïde possiblement liée au médicament chez un patient, l'administration d'omalizumab n'a pas entraîné d'anaphylaxie chez les primates non humains ou en clinique.
La caractérisation des complexes omalizumab:IgE a démontré que : l'omalizumab forme des complexes avec l'IgE qui sont principalement des hétérotrimères ou des hexamères d'un poids moléculaire maximal de 1 million; la taille et la composition du complexe dépendent du rapport molaire des deux molécules. Les complexes formés *in vivo* étaient similaires à ceux étudiés *in vitro*. Ni l'omalizumab ni les complexes omalizumab:IgE ne se sont liés au C1q ou n'ont généré de C3a. omalizumab n'a pas entraîné de cytotoxicité dépendante du complément. Aucun signe de maladie à complexes immuns n'a été observé dans un contexte non clinique ou clinique après l'administration

d'omalizumab.

Des études de liaison ont montré que l'omalizumab se lie à l'IgE humaine avec une forte affinité. L'omalizumab se lie aux IgE de cynomolgus avec une affinité similaire, ce qui justifie le choix de cette espèce pour la poursuite des études pharmacologiques et toxicologiques non cliniques.

La caractérisation de l'omalizumab en tant qu'inhibiteur de l'interaction IgE:FcεRI a démontré que l'omalizumab inhibe de manière compétitive l'interaction IgE:FcεRI, ce qui concorde avec la cartographie épitope de l'omalizumab et du FcεRI au même site d'IgE. L'omalizumab a été en mesure de piéger l'IgE lorsqu'elle s'est dissociée du FcεRI *in vitro* et peut donc aider à décharger l'IgE des récepteurs *in vivo*.

L'omalizumab a été en mesure de supprimer des concentrations très élevées d'IgE libres totales à 25 ng/mL, la cible thérapeutique identifiée dans les études cliniques, avec des rapports molaires de l'omalizumab:IgE allant de 16 à 21. L'omalizumab a inhibé la libération d'histamine des cellules sensibilisées à l'IgE spécifique de l'herbe à poux. L'omalizumab a également bloqué la libération d'histamine et la contraction de bandes pulmonaires humaines et de singes cynomolgus après une sensibilisation passive avec des IgE spécifiques de l'herbe à poux.

L'omalizumab a réduit l'expression des récepteurs à haute affinité *in vitro* et *in vivo* en diminuant l'IgE libre. Le traitement par l'omalizumab a réduit le FcεRI sur les basophiles humains, de sorte que la libération d'histamine a été réduite ou éliminée en réponse à une provocation antigénique.

L'omalizumab a inhibé la synthèse des IgE *in vitro*; cependant, aucun effet significatif sur la synthèse des IgE n'a été observé en clinique. Aucune donnée ne semble indiquer que l'administration de l'omalizumab et la diminution des taux d'IgE libres qui en résulte entraînent un signal de rétroaction positif et une synthèse accrue des IgE lorsque le traitement par omalizumab est interrompu.

L'omalizumab a démontré une activité pharmacologique dans un modèle de primate non humain d'hypersensibilité à l'herbe à poux. La réactivité aux tests cutanés a été réduite chez les singes cynomolgus sensibilisés à l'herbe à poux après l'administration d'omalizumab.

10.1 Mode d'action

L'IgE joue un rôle central dans la physiopathologie des maladies inflammatoires des voies respiratoires.

L'omalizumab se lie à l'IgE et empêche la liaison de l'IgE au récepteur d'IgE à haute affinité, le FcεRI, réduisant ainsi la quantité d'IgE libres disponibles pour déclencher la cascade de réactions allergiques-inflammatoires.

Asthme et rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale (RSC-PN)

Le traitement des sujets atopiques par l'omalizumab a entraîné une diminution significative (p = 0,0022) des récepteurs FcεRI sur les basophiles. De plus, la libération d'histamine *in vitro* par les basophiles isolés de sujets traités à l'omalizumab a été réduite d'environ 90 % après stimulation par un allergène, par rapport aux valeurs avant traitement.

Urticaire chronique idiopathique

L'omalizumab se lie aux IgE et diminue les taux d'IgE libres. Par la suite, les récepteurs IgE (FcεRI)

régulent à la baisse les cellules. Le mécanisme par lequel ces effets de l'omalizumab entraînent une atténuation des symptômes de l'UCI est inconnu.

10.2 Pharmacodynamie

Asthme

Dans les études cliniques menées chez des patients asthmatiques, les taux d'IgE libres sériques (c.-à-d. les IgE non liées) ont été réduits de manière dose-dépendante dans l'heure suivant la première dose et se sont maintenus entre les doses. En utilisant les doses recommandées, la diminution moyenne des taux d'IgE libres sériques a été supérieure à 96 %. Les taux d'IgE sériques totales (c.-à-d. liés et non liés) ont augmenté après la première dose en raison de la formation de complexes omalizumab:IgE dont la vitesse d'élimination est plus faible que celle des IgE libres. Seize semaines après la première dose, les taux moyens d'IgE sériques totales étaient cinq fois plus élevés qu'avant le traitement, selon les tests standard. Après l'arrêt de l'administration de l'omalizumab, l'augmentation des IgE totales et la diminution des IgE libres induites par l'omalizumab ont été réversibles, aucun rebond des taux d'IgE n'ayant été observé après l'élimination du médicament. Les taux d'IgE totales sont revenus aux niveaux antérieurs au traitement dans l'année suivant l'arrêt de l'administration de l'omalizumab.

Rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale (RSC-PN)

Dans les études cliniques menées chez des patients atteints de RSCaPN, le traitement par l'omalizumab a entraîné une réduction des taux d'IgE libres sériques et une augmentation des taux d'IgE sériques totales, dans des proportions similaires à celles observées chez les patients souffrant d'asthme allergique.

Urticaire chronique idiopathique

Dans les études cliniques menées chez des patients atteints d'UCI, le traitement par omalizumab a entraîné une réduction dose-dépendante des IgE libres et une augmentation des taux d'IgE totales dans le sérum, similaires aux observations faites chez les patients asthmatiques. La suppression maximale des IgE libres a été observée 3 jours après la première dose par voie sous-cutanée. Après l'administration répétée d'une dose toutes les 4 semaines, les taux d'IgE sans sérum avant l'administration de la dose sont restés stables entre 12 et 24 semaines de traitement. Les taux totaux d'IgE dans le sérum ont augmenté après la première dose en raison de la formation de complexes omalizumab:IgE dont la vitesse d'élimination est plus faible que celle des IgE libres. Après l'administration répétée d'une dose de 75 mg à 300 mg toutes les 4 semaines, les taux moyens d'IgE sériques totales avant la dose à la semaine 12 étaient deux à trois fois plus élevés que ceux avant le traitement et sont restés stables entre 12 et 24 semaines de traitement. Après l'arrêt de l'administration de l'omalizumab, les taux d'IgE libres ont augmenté et les taux d'IgE totales ont diminué pour atteindre les taux observés avant le traitement au cours d'une période de suivi de 16 semaines sans traitement.

10.3 Pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie sous-cutanée, l'omalizumab est absorbé avec une biodisponibilité absolue moyenne de 62 %. La pharmacocinétique de l'omalizumab est linéaire à des doses supérieures à 0,5 mg/kg.

Distribution

In vitro, l'omalizumab forme des complexes de taille limitée avec les IgE. Les complexes précipitants et les complexes de poids moléculaire supérieur à 1 million de daltons n'ont pas été observés *in vitro* ou *in vivo*. Les études portant sur la distribution tissulaire chez le singe cynomolgus n'ont montré aucune absorption spécifique de ^{125}I-omalizumab par un organe ou un tissu.

Élimination

La clairance de l'omalizumab implique des processus de clairance des IgG ainsi qu'une clairance par liaison spécifique et formation de complexes avec son ligand cible, l'IgE. L'élimination hépatique des IgG comprend la dégradation dans le système réticulo-endothélial (SRE) du foie et dans les cellules endothéliales. L'IgG intacte est également excrétée dans la bile. Dans des études menées chez la souris et le singe, les complexes omalizumab:IgE ont été éliminés par des interactions avec les récepteurs Fcγ dans le SRE à des vitesses généralement plus élevées que la clairance de l'IgG.

Asthme

Absorption

Après l'administration d'une dose unique par voie sous-cutanée à des patients adultes et adolescents atteints d'asthme, l'omalizumab a été absorbé lentement, atteignant des concentrations sériques maximales au bout de 7 à 8 jours en moyenne. Après l'administration de doses multiples d'omalizumab, les aires sous la courbe des concentrations sériques en fonction du temps entre le jour 0 et le jour 14 à l'état d'équilibre étaient jusqu'à 6 fois supérieures à celles observées après la première dose.

Distribution

Le volume apparent de distribution de l'omalizumab chez les patients asthmatiques après une administration par voie sous-cutanée était de 78 $\pm$ 32 mL/kg. Chez les patients asthmatiques, la demi-vie d'élimination sérique de l'omalizumab était en moyenne de 26 jours, et la clairance apparente était en moyenne de 2,4 $\pm$ 1,1 mL/kg/j. Le fait de doubler le poids corporel a presque doublé la clairance apparente.

Urticaire chronique idiopathique

Absorption

Après l'administration d'une dose unique par voie sous-cutanée à des patients adultes et adolescents atteints d'UCI, l'omalizumab a été absorbé lentement, atteignant des concentrations sériques maximales au bout de 6 à 8 jours en moyenne.
Chez les patients atteints d'UCI, l'omalizumab a présenté une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle des doses de 75 mg à 600 mg administrées en une seule dose par voie sous-cutanée. Après l'administration de doses de 75 mg, 150 mg ou 300 mg toutes les 4 semaines, les concentrations sériques minimales d'omalizumab ont augmenté proportionnellement à la dose.

Distribution

D'après la pharmacocinétique de population, la distribution de l'omalizumab chez les patients atteints d'UCI était similaire à celle des patients asthmatiques.

Élimination

Chez les patients atteints d'UCI, d'après les simulations pharmacocinétiques de population, la demi-vie d'élimination sérique de l'omalizumab à l'état d'équilibre était en moyenne de 24 jours et la clairance apparente à l'état d'équilibre était en moyenne de 260 mL/j (ce qui correspond à 3,3 mL/kg/j pour un patient de 80 kg).

Populations particulières et états pathologiques

Asthme

Les paramètres pharmacocinétiques de la population de l'omalizumab chez les patients asthmatiques ont été analysés afin d'évaluer les effets des caractéristiques démographiques. Les analyses de ces données limitées semblent indiquer qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge (6 à 76 ans), de la race, de l'origine ethnique ou du sexe.

Rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale (RSC-PN)

Les analyses pharmacocinétiques de l'omalizumab dans la population indiquent que la pharmacocinétique de l'omalizumab chez les patients atteints de RSCaPN est cohérente avec celle de l'asthme. Les analyses visant à évaluer les effets des caractéristiques démographiques n'ont pas indiqué le besoin d'ajuster la dose en fonction de l'âge (18 à 75 ans) ou du sexe. Les données sur la race et l'origine ethnique étaient trop limitées dans le cadre de la RSCaPN pour appuyer l'ajustement posologique.

Urticaire chronique idiopathique

Les effets des covariables démographiques et d'autres facteurs sur l'exposition à l'omalizumab ont été évalués à l'aide de la pharmacocinétique de la population. De plus, les effets des covariables ont été évalués en analysant la relation entre les concentrations d'omalizumab et les réponses cliniques. Ces analyses semblent indiquer qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'UCI en fonction de l'âge (12 à 75 ans), de la race ou de l'ethnie, du sexe, du poids corporel, de l'indice de masse corporelle, des IgE de base, des auto-anticorps anti-FcγRI ou de l'utilisation concomitante d'antihistaminiques H2 ou des antagonistes des récepteurs des leucotriènes (ARLT).

Insuffisance hépatique et rénale : Aucune étude n'a été menée sur l'effet de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique de l'omalizumab. Étant donné que la clairance de l'omalizumab aux doses cliniques est dominée par le système réticulo-endothélial (SRE), il est peu probable qu'elle soit modifiée par une insuffisance rénale ou hépatique. Bien qu'aucun ajustement posologique particulier ne soit recommandé, l'omalizumab doit être administré avec prudence chez ces patients (voir la section 7 Mises en garde et précautions).

Polymorphisme génétique : Aucune étude n'a été menée sur l'effet des polymorphismes génétiques sur la pharmacocinétique de l'omalizumab.

10.4 Immunogénicité

Toutes les protéines thérapeutiques sont potentiellement immunogènes.

La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse. De plus, l'incidence observée de positivité des anticorps (notamment les anticorps neutralisants) dans un essai peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthode d'essai, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps dans les études décrites ci-dessous avec l'incidence des anticorps dans d'autres études ou à d'autres produits peut être trompeuse.

- Dans le cadre d'études cliniques menées chez des adultes et des adolescents (≥ 12 ans), des anticorps dirigés contre l'omalizumab ont été détectés chez 1 patient sur 1 723. Dans trois études cliniques menées chez des enfants âgés de 6 à 12 ans, des anticorps dirigés contre l'omalizumab ont été détectés chez 1 patient sur 581. (voir la section 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques).

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

L'Omlyclo (omalizumab) doit être conservé dans des conditions réfrigérées de 2 à 8 ˚C. Ne pas congeler. Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption indiquée sur la boîte.

Seringue préremplie (75 mg, 150 mg et 300 mg) : Sortez la seringue du réfrigérateur et laissez-la atteindre la température ambiante avant de la préparer pour l'injection (environ 30-45 minutes). Avant de procéder à l'injection, le carton peut être retiré du réfrigérateur et replacé si nécessaire. La durée cumulative pendant laquelle la seringue est conservée à température ambiante (25 °C) ne doit pas dépasser 7 jours.

Stylo prérempli (75 mg, 150 mg et 300 mg) : Sortez le stylo du réfrigérateur et laissez-la atteindre la température ambiante avant de la préparer pour l'injection (environ 30-45 minutes). Avant de procéder à l'injection, le carton peut être retiré du réfrigérateur et replacé si nécessaire. La durée cumulative pendant laquelle le stylo est conservée à température ambiante (25 °C) ne doit pas dépasser 7 jours.

12 Particularités de manipulation du produit

Tout produit ou déchet inutilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Incompatibilités

Solution pour injection dans la seringue préremplie : Ce produit médicinal ne doit pas être mélangé à d'autres produits médicinaux.

Solution pour injection dans le stylo prérempli : Ce produit médicinal ne doit pas être mélangé à d'autres produits médicinaux.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance pharmaceutique

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses: omalizumab

Nom chimique : anticorps monoclonal humanisé recombinant-E25 (rhuMAb-E25)

Formule et masse moléculaires :

La séquence des acides aminés composant les 2 chaînes légères se lit comme suit :

```
1    D I Q L T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S V D
31   Y D G D S Y M N W Y Q Q K P G K A P K L L I Y A A S Y L E S
61   G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y
91   Y C Q Q S H E D P Y T F G Q G T K V E I K R T V A A P S V F
121  I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V
151  Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S
181  S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T
211  K S F N R G E C
```

La séquence des acides aminés composant les 2 chaînes lourdes se lit comme suit :

```
1    E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A V S G Y S I T
31   S G Y S W N W I R Q A P G K G L E W V A S I T Y D G S T N Y
61   N P S V K G R I T I S R D D S K N T F Y L Q M N S L R A E D
91   T A V Y Y C A R G S H Y F G H W H F A V W G Q G T L V T V S
121  S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V
151  K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S
181  S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P
211  S N T K V D K K V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G
241  G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V
271  S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y
301  N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K
331  A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E
361  E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q
391  P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R
421  W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G
451  K
```

Masse moléculaire : 149kDa

Propriétés physicochimiques : La molécule rhuMAb-E25 mature compte 2 chaînes légères de 218 résidus et 2 chaînes lourdes de 450 ou de 451 résidus, la forme à 450 résidus étant prédominante. Chaque chaîne légère est reliée par un pont disulfure à une chaîne lourde. Les ponts disulfures interchaînes relient entre elles les chaînes lourdes. La région constante de chaque chaîne lourde compte un site de N-glycosylation, qui se situe au même endroit (position Asn-301) sur tous les anticorps IgG1 humains. Plus de 97 % de la glycosylation de la molécule rhuMAb-E25 se fait en un seul site conservé (Asn-H301) dans le domaine CH2.

Caractéristiques du produit :

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé fabriqué à partir d'une lignée cellulaire de mammifères.

14 Études cliniques

14.1Études cliniques par indication

14.1.1 Asthme

Patients adultes et adolescents de 12 ans et plus

L'efficacité et l'innocuité du omalizumab ont été évaluées lors de quatre essais multicentriques randomisés, à double insu et contrôlés par placebo (études 1, 2, 3 et 4). Des données supplémentaires provenant de deux études contrôlées ouvertes chez des patients atteints d'asthme allergique modéré à grave (études 5 et 6) ont également été incluses. Le dosage du omalizumab était basé sur le poids corporel et la concentration initiale en IgE total sérique.

Les études 1 et 2, ayant été conçues de manière similaire, sont présentées ensemble. Les deux études ont recruté 1 071 patients atopiques de 12 à 76 ans présentant un asthme persistant modéré ou sévère (critères de la « National Heart, Lung, and Blood Institute », NHLBI) depuis au moins un an avec un test cutané positif à un pneumallergène apériodique. Les sujets étaient des non-fumeurs asthmatiques qui devaient prendre quotidiennement des corticostéroïdes pour inhalation (dipropionate de béclométhasone) à raison de 420 à 1 008 microgrammes par jour, ainsi qu'un bêta-agoniste au besoin (maximum de 8 inhalations par jour).

Les études 1 et 2 avaient pour objet d'évaluer le nombre de crises d'asthme. Au moment de la sélection, les patients des études 1 (n = 525) et 2 (n = 546) avaient un volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) entre 40 % et 80 % de la valeur théorique et devaient présenter des symptômes au moment de l'admission à l'étude. Selon les critères d'admissibilité des deux études, les patients devaient montrer une amélioration d'au moins 12 % du VEMS après la prise de bêta-agonistes à courte durée d'action, et suivre un traitement concomitant avec des corticostéroïdes pour inhalation et des bêta-agonistes à courte durée d'action. Les patients recevant d'autres traitements de prise en charge étaient exclus, tout comme ceux qui fumaient actuellement. Il était interdit de

commencer un traitement de prise en charge supplémentaire pendant l'étude.

Chaque étude comprenait une période préalable à la randomisation afin d'atteindre une conversion stable à un corticostéroïde pour inhalation usuel (dipropionate de béclométhasone), suivie de la répartition aléatoire au omalizumab ou à un placebo. Dans les deux études, les patients ont reçu omalizumab pendant 16 semaines avec la même dose de corticostéroïdes pour inhalation à moins qu'une crise aiguë n'ait imposé une augmentation de cette dose. Les patients ont ensuite entamé une phase de 12 semaines de réduction des corticostéroïdes pour inhalation, réduction qui s'est faite par paliers.

Enfants de 6 à < 12 ans

Les données sur l'innocuité et l'efficacité du omalizumab chez les enfants de 6 à < 12 ans atteints d'asthme modéré à grave sont tirées de 2 études, dont un essai multicentrique randomisé, à double insu, contrôlé par placebo (étude 7) et une étude complémentaire (étude 8).

Résultats des études

Patients adultes et adolescents de 12 ans et plus

Lors des études 1 et 2, la répartition du nombre de crises d'asthme par patient dans chaque groupe a été analysée séparément pour la période de corticothérapie à doses fixes et la période de réduction de la dose de corticostéroïdes. Le nombre de crises a diminué chez les patients traités par omalizumab par rapport à ceux sous placebo (Tableau 10).

Tableau 10 – Fréquence des crises d'asthme par patient dans les études 1 et 2

	Phase de corticothérapie à doses fixes (16 semaines)					
	Étude 1		Étude 2		Études combinées 1 et 2	
Crises par patient	Omalizumab N = 268 (%)	Placebo N = 257 (%)	Omalizumab N = 274 (%)	Placebo N = 272 (%)	Omalizumab N = 542 (%)	Placebo N = 529 (%)
≥ 1	14,6	23,3	12,8	30,5	13,7	26,9
Valeur de *p*	0,006†		< 0,001†		< 0,001†	
Nombre moyen de crises d'asthme par patient	0,28	0,54	0,28	0,66	0,28	0,6
	Phase de réduction de la dose de corticostéroïdes (12 semaines)					
	Étude 1		Étude 2		Études combinées 1 et 2	
	Phase de corticothérapie à doses fixes (16 semaines)					
Crises par patient	Omalizumab N = 268 (%)	Placebo N = 257 (%)	Omalizumab N = 274 (%)	Placebo N = 272 (%)	Omalizumab N = 542 (%)	Placebo N = 529 (%)
≥ 1	21,3	32,3	15,7	29,8	18,5	31

Valeur de *p*	0,003[†]		< 0,001[†]		< 0,001[†]	
Nombre moyen de crises d'asthme par patient	0,39	0,66	0,36	0,75	0,38	0,71

[†]Épreuve de van Elteren

Dans les deux études, omalizumab a été supérieur au placebo pour ce qui est du paramètre primaire, soit le nombre de crises d'asthme (se définissant comme une aggravation de l'asthme nécessitant le recours à des corticostéroïdes systémiques, ou à une dose de béclométhasone deux fois plus élevée qu'au départ). L'analyse du nombre de crises d'asthme a avantagé omalizumab par rapport au placebo pendant les périodes de corticothérapie à doses fixes et de réduction de la dose de stéroïdes tel que montré dans le tableau ci-dessus.
Lors des phases de prolongation à double insu des deux études, allant jusqu'à un an de traitement, la réduction de la fréquence du nombre de crises d'asthme s'est maintenue chez les patients sous omalizumab comparativement à ceux sous placebo.
Par ailleurs, la supériorité du omalizumab par rapport au placebo a été statistiquement significative pour ce qui est du pourcentage de réduction de la dose de dipropionate de béclométhasone pour inhalation et de la fréquence d'emploi d'un médicament de secours, comme l'indiquent les résultats reproduits au Tableau 11.

Tableau 11 – Nombre d'inhalations d'un médicament de secours (période de corticothérapie à doses fixes) et diminution relative de l'emploi de corticostéroïdes (période de réduction de la dose de corticostéroïdes)

	Étude 1		Étude 2	
Variable	Omalizumab (N = 268)	Placebo (N = 257)	Omalizumab (N = 274)	Placebo (N = 272)
Période de corticothérapie à doses fixes				
N[bre] médian d'inhalations par jour d'un médicament de secours et valeur de *p*	3,18	3,71 *p* = 0,029	2,0	3,67 *p* < 0,001
Période de réduction de la dose de corticostéroïdes				
Réduction absolue médiane	420 mcg	336 mcg	500 mcg	300 mcg
% relatif médian de réduction et valeur de *p*	75 % *p* < 0,001	50 %	83 % *p* < 0,001	50 %
% de patients avec une réduction de 100 %	40	19	43	20

Les résultats obtenus durant la période de corticothérapie à doses fixes de l'étude 2 et les périodes

de réduction de la dose de corticostéroïdes des études 1 et 2 étaient semblables à ceux présentés au Tableau 12.

Tableau 12 – Symptômes d'asthme et fonction pulmonaire durant la période de corticothérapie à doses fixes de l'étude 1

	Omalizumab N=268[a]		Placebo N=257[a]	
Critère d'évaluation	Valeurs initiales moyennes	Variation médiane (après 16 sem. par rapport aux valeurs initiales)	Valeurs initiales moyennes	Variation médiane (après 16 sem. par rapport aux valeurs initiales)
Score total des symptômes d'asthme	4,3	-1,5[b]	4,2	-1,1[b]
Score de l'asthme nocturne	1,2	-0,4[b]	1,1	-0,2[b]
Score de l'asthme diurne	2,3	-0,9[b]	2,3	-0,6[b]
% VEMS théorique	68	3[b]	68	0[b]

Échelle d'évaluation des symptômes d'asthme : score total allant de 0 (minimum) à 9 (maximum); scores de l'asthme nocturne et diurne variant de 0 (minimum) à 4 (maximum).

[a] Le nombre de patients disponibles aux fins d'analyse variait de 25 à 258 dans le groupe omalizumab et de 238 à 239 dans le groupe placebo.

[b] Comparaison entre le omalizumab et le placebo ($p < 0,05$).

Dans les études pivots (études 1 et 2), l'administration du omalizumab s'est traduite par une réduction substantielle (par 6) du nombre d'hospitalisations pour des crises d'asthme (13 contre 2 dans les études pivots combinées) et du nombre d'abandons prématurés (60 [11,1 %] contre 108 [20,4 %] des patients) ou imputables à un effet thérapeutique insatisfaisant (5 [0,9 %] contre 26 [4,9 %] des patients).

Dans les études 1 et 2, des améliorations cliniquement significatives de la qualité de vie liée à l'asthme, mesurées par le questionnaire validé sur la qualité de vie liée à l'asthme de Juniper, ont été démontrées dans le groupe omalizumab à la fin des 28 semaines de l'étude principale par comparaison au groupe placebo (différence de $p \leq 0,001$ pour les études 1 et 2). La proportion de patients atteignant une amélioration cliniquement significative de la qualité de vie (c'est-à-dire montrant une augmentation ≥ 0,5 unité sur les 28 semaines de l'étude principale) était de 69 % dans le groupe omalizumab, comparativement à 55 % dans le groupe placebo pour l'étude 1, et 67 % dans le groupe omalizumab comparativement à 57 % dans le groupe placebo dans l'étude 2 ($p < 0,05$; test de Chi carré effectué séparément pour chacune des études).

Lors de l'étude 3, l'innocuité d'omalizumab, ainsi que son effet permettant l'épargne de corticostéroïdes, ont été démontrés chez 246 patients présentant un asthme allergique sévère nécessitant un traitement quotidien de corticostéroïdes pour inhalation à forte dose

(fluticasone ≥ 1000 microgrammes par jour) et d'autres médications concomitantes pour l'asthme dont les bêta-agonistes à longue durée d'action. Deux cent quarante-six patients ont été traités avec des doses élevées de corticostéroïdes pour inhalation et 95 ont été traités avec des doses élevées de corticostéroïdes pour inhalation et oraux. L'étude comprenait une phase de 16 semaines de corticostéroïdes à dose fixe avec ajout du médicament à l'étude, suivie d'une phase de réduction des corticostéroïdes de 16 semaines. L'étude 3 a été précisément conçue pour évaluer les effets d'épargne des corticostéroïdes plutôt que l'effet sur les crises d'asthme. L'efficacité a été mesurée par la diminution de l'utilisation des corticostéroïdes pour inhalation dans la sous-population des 246 patients traités par de fortes doses de ces corticostéroïdes.

Le pourcentage de réduction de la dose de corticostéroïdes inhalés à la fin de la phase de traitement a été significativement plus grand chez les patients sous omalizumab que chez les patients sous placebo (moyenne de 60 % contre 50 %, $p = 0,003$). La proportion de patients sous omalizumab qui ont pu réduire leur dose de fluticasone d'au moins 50 % était de 73,83 % contre 50,8 % dans le groupe placebo ($p > 0,001$).

Lors de l'étude 4, l'innocuité et l'efficacité d'omalizumab ont été démontrées chez 405 patients âgés de 12 à 75 ans présentant un asthme allergique et une rhinite allergique apériodique en comorbidité. Les patients admissibles avaient à la fois de l'asthme allergique symptomatique et une rhinite allergique apériodique. Les patients ont été traités par l'omalizumab ou un placebo pendant 28 semaines en tant que traitement adjuvant au budésonide en Turbuhaler (à raison de 400 microgrammes ou plus). Des β2-agonistes inhalés à longue durée d'action (39 %) et des corticostéroïdes par voie nasale (17 %) étaient autorisés.

Les deux critères d'évaluation principaux pour l'étude 4 étaient l'incidence des crises d'asthme (aggravation de l'asthme nécessitant le recours à des corticostéroïdes systémiques, ou à une dose de budésonide deux fois plus élevée que la dose initiale du patient) et la proportion de patients dans chaque groupe de traitement ayant atteint une amélioration ≥ 1 par rapport à la valeur initiale à la fin de la phase de traitement tant pour l'évaluation de la qualité de vie spécifiquement liée à l'asthme et à la rhinite (évaluation de la qualité de vie Juniper). Les résultats sont présentés au Tableau 13.
Les patients traités par omalizumab ont eu une incidence significativement moins élevée de crises d'asthme par rapport aux patients sous placebo (20,6 % omalizumab contre 30,1 % placebo, $p = 0,02$). De plus, il y a eu une proportion significativement plus élevée de patients traités par l'omalizumab que de patients sur placebo qui ont vu une amélioration d'au moins 1 point d'après l'évaluation de la qualité de vie liée précisément à l'asthme et à la rhinite (57,7 % omalizumab contre 40,6 % placebo, $p < 0,001$).

La réduction du nombre de crises et l'amélioration de la qualité de vie chez les patients sous omalizumab ont été observées dans le cadre d'améliorations statistiquement significatives, comparativement au placebo, des symptômes tant d'asthme que de rhinite, ainsi que de la fonction pulmonaire.

Tableau 13 – Crises d'asthme et qualité de vie lors de l'étude 4

Paramètre d'efficacité principal	Omalizumab n = 209 n(%)	Placebo n = 196 n(%)	valeur *p*
Nombre de crises d'asthme			
0	166 (79,4)	137 (69,9)	0,0200
≥1	43 (20,6)	59 (30,1)	
Questionnaires sur la qualité de vie liée à l'asthme (Juniper) et à la rhinite			
Répondeurs	120 (57,7)	78 (40,6)	0,0005
Non répondeurs	88 (42,3)	114 (59,4)	
Perdus de vue	1	4	
Répondeurs = amélioration ≥ 1 aux questionnaires sur la qualité de vie liée à l'asthme (Juniper) et à la rhinite			

Au cours de l'étude 4, une amélioration significative par rapport aux valeurs initiales a été observée à la fin de l'étude chez les patients traités par omalizumab, par comparaison avec le groupe placebo, dans l'ensemble des 7 sphères évaluées par le questionnaire sur la qualité de vie liée à la rhinite. Lors de l'évaluation en fin d'étude, une amélioration significative de la qualité de vie globale liée spécifiquement à l'asthme a également été constatée chez les patients ayant reçu omalizumab, comparativement aux patients du groupe placebo.

Les études 5 et 6 étaient des essais ouverts et contrôlés chez des patients atteints d'asthme allergique modéré à sévère où l'on a recueilli des données sur les crises d'asthme. L'étude 5 a été menée sur 52 semaines auprès de 312 patients adultes et adolescents âgés de 12 à 75 ans présentant un asthme allergique mal maîtrisé. L'étude a été conçue surtout en tant qu'étude d'efficacité afin d'évaluer le nombre d'incidents liés à la détérioration de l'asthme se définissant comme une prise d'antibiotiques, une cure de corticostéroïdes par voie orale, des absences au travail ou à l'école dues à l'asthme, un séjour en hôpital dû à l'asthme, une consultation non programmée chez le médecin ou une visite aux urgences dû à l'asthme. Les patients ont reçu de l'omalizumab en plus de leur traitement habituel pour l'asthme (la dose moyenne de corticostéroïdes pour inhalation était de 2 000 microgrammes par jour, 78 % recevaient un β2-agoniste à longue durée d'action) ou bien uniquement leur traitement habituel. Les patients devaient avoir fait dans l'année précédente au moins une visite à l'hôpital ou aux urgences liée à l'asthme et au moins une cure additionnelle de corticostéroïdes par voie orale due à l'asthme.
Lors de l'étude 5, le traitement par l'omalizumab a mené à une diminution cliniquement significative de 61 % du taux de crises d'asthme ($p < 0,001$) par rapport au traitement de l'asthme habituel seul. Cette diminution des crises a été observée dans le cadre d'améliorations statistiquement significatives des symptômes de l'asthme, de la fonction pulmonaire, de l'utilisation d'une médication de secours et de la qualité de vie.

L'étude 6 a été une étude ouverte pour évaluer l'innocuité de l'omalizumab par voie sous-cutanée pendant 24 semaines chez des patients (entre 6 et 75 ans) présentant de façon prédominante un asthme persistant grave déjà traité par d'autres thérapies (étude ALTO). Les patients admissibles

avaient un asthme persistant modéré à sévère et étaient, depuis au moins 30 jours avant la sélection, sous traitement de corticostéroïdes pour inhalation à doses quotidiennes modérées ou de corticostéroïdes par voie orale à doses quotidiennes fixes avec en plus l'un des traitements suivants : bêta-agoniste à longue durée d'action (salmétérol), antagonistes des récepteurs des leucotriènes, dérivés de la xanthine ou cromoglycate de sodium. Les patients ont été randomisés (à un ratio 2:1) au groupe de traitement ou au groupe témoin. Le traitement a été donné en combinaison avec le traitement en cours pour l'asthme.

Un total de 1 899 patients a été randomisé et traité durant l'étude, dont 1 262 sous omalizumab et 637 dans le groupe témoin. Bien que l'étude ait été menée surtout pour évaluer l'innocuité, l'efficacité a également été évaluée par la mesure de l'incidence de crises d'asthme (telles que définies par protocole) pendant la phase de traitement, ainsi que des symptômes nocturnes tels que mesurés selon l'évaluation modifiée de la morbidité dans le cadre de l'étude de l'asthme en milieu urbain (modified Inner city Asthma study morbidity asssessments; Mitchell et coll., 1997). Les patients traités par l'omalizumab ont eu, comparativement au groupe témoin, 21 % moins de crises d'asthme telles que définies par le protocole (IC à 95 % : 0,062, 0,99), 35 % moins de crises d'asthme menant à des hospitalisations (IC à 95 % : 0,34, 1,22),
21 % moins de crises d'asthme menant à une visite aux urgences (IC à 95 % : 0,43, 1,54) et 20 % moins de crises d'asthme menant à une consultation médicale d'urgence (IC à 95 % : 0,62, 1,03). Les patients sous omalizumab ont eu des diminutions statistiquement significatives de leurs symptômes nocturnes liés à l'asthme ($p < 0,001$ aux semaines 4, 12 et 24), ainsi que des symptômes liés à l'asthme en général ($p < 0,05$), par rapport au groupe témoin.

Tout au long du programme de développement clinique, toutes les études exigeaient que les patients soient traités avec des corticostéroïdes pour inhalation à l'entrée. De plus, plusieurs essais cliniques (4, 5, 6) ont évalué l'innocuité et l'efficacité du omalizumab lorsqu'administré en même temps que d'autres médicaments couramment utilisés pour traiter l'asthme (dont les corticostéroïdes inhalés et oraux, les bêta-agonistes inhalés à courte ou longue durée d'action, les médicaments agissant sur les leucotriènes, les théophyllines et les antihistaminiques oraux). Il n'y a eu aucune indication d'une modification du profil d'innocuité de ces autres médicaments couramment utilisées contre l'asthme causée par l'ajout du omalizumab On dispose de peu de données sur l'utilisation du omalizumab en combinaison avec une immunothérapie particulière (traitement d'hyposensibilisation).

Une régression de Poisson a été effectuée pour étudier l'effet du traitement par l'omalizumab sur les taux de crises d'asthme chez les patients qui recevaient conjointement des bêta-agonistes à longue durée d'action, comparativement à ceux qui n'en recevaient pas (Tableau 14). Aucune de ces études n'a été conçue pour évaluer séparément les sous-populations avec et sans prise de bêta-agonistes à longue durée d'action ni pour faire des comparaisons directes. Néanmoins, lors de ces analyses, un bienfait numérique constant a été observé chez les patients sous omalizumab comparativement à ceux sous placebo.

Tableau 14 – Crises d'asthme cliniquement significatives sous omalizumab comparativement à ceux sous placebo chez les patients prenant ou pas des bêta-agonistes à longue durée d'action*

Prise de β_2-agonistes LA	Traitement	n	Nombre sans crises	Nombre présentant 1 crise ou plus	Taux par période	Ratio des taux (IC à 95 %)
Étude 4 (28 semaines)						
Oui	Omalizumab	86	68	18	0,35	0,615 (0,325, 1,163)
	Placebo	71	46	25	0,58	
Non	Omalizumab	123	98	25	0,25	0,621 (0,364, 1,062)
	Placebo	125	91	34	0,40	
Étude 5 (52 semaines)						
Oui	Omalizumab	167	78	89	1,05	0,425 (0,310, 0,582)
	Contrôle	84	20	64	2,47	
Non	Omalizumab	39	24	15	0,67	0,272 (0,115, 0,641)
	Contrôle	22	8	14	2,47	
Étude 6 (≥ 12 ans, 24 semaines)						
Oui	Omalizumab	994	681	343	0,48	0,863 (0,707, 1,052)
	Contrôle	500	325	175	0,55	
Non	Omalizumab	175	109	66	0,42	0,747 (0,459, 1,218)
	Contrôle	91	59	32	0,56	

** D'après les modèles de Poisson comprenant des termes pour l'utilisation de bêta-agonistes à longue durée d'action.*

Incidence globale de l'administration du omalizumab sur la qualité de vie

À l'exception de l'étude 6 qui n'a pas mesuré la qualité de vie, toutes les études (1 à 5) ont fait une collecte prospective de données sur la qualité de vie liée à l'asthme des patients par le biais du questionnaire validé sur la qualité de vie liée à l'asthme de Juniper. L'influence du omalizumab s'est révélée supérieure à celle du placebo sur la qualité de vie liée à l'asthme, et ce, de façon significative tant du point de vue statistique que clinique. Une amélioration a été observée dans l'ensemble des quatre sphères mesurées par le questionnaire sur la qualité de vie liée à l'asthme, à savoir les activités, les symptômes, le fonctionnement émotionnel et l'exposition environnementale, ainsi qu'au chapitre du score global. On présente au Tableau 15 ci-dessous un sommaire de la proportion de patients atteignant une amélioration cliniquement significative au questionnaire sur la qualité de vie.

Tableau 15 – Améliorations cliniquement significatives de la qualité de vie (modification de ≥ 0,5

par rapport au départ dans le questionnaire de Juniper sur la qualité de vie liée à l'asthme).

Étude	Omalizumab %	Placebo/contrôle %	valeur *p*
1 (28 semaines)	66	55	< 0,05
2 (28 semaines)	67	57	< 0,05
3 (32 semaines)	52,3	35,7	0,004
4 (28 semaines)	78,8	69,8	0,002
5 (32 semaines)	71,8	43,2	< 0,001

Enfants de 6 à < 12 ans

Étude 7 (étude IA05)

D'une durée de 52 semaines, l'étude 7 a évalué l'innocuité et l'efficacité du omalizumab en tant que traitement d'appoint chez 628 enfants de 6 à < 12 ans dont l'asthme modéré à sévère n'était pas maîtrisé de manière satisfaisante malgré l'utilisation de corticostéroïdes pour inhalation (propionate de fluticasone en inhalateur de poudre sèche à ≥ 200 mcg/jour ou l'équivalent), avec ou sans la prise d'autres médicaments antiasthmatiques. Les critères d'admissibilité étaient les suivants : diagnostic d'asthme remontant à > 1 an, résultat positif à un test cutané après l'exposition à au moins un pneumallergène apériodique et antécédents de manifestations cliniques telles que symptômes diurnes ou nocturnes et crises d'asthme au cours de l'année précédant l'admission à l'étude. Pour être admissibles, les patients devaient également montrer une amélioration d'au moins 12 % du VEMS après la prise de bêta-agonistes à courte durée d'action.

Cette étude comprenait une période de pré-randomisation destinée à stabiliser et à optimiser la conversion à un corticostéroïde pour inhalation usuel (propionate de fluticasone en inhalateur de poudre sèche), suivie de la répartition aléatoire entre le omalizumab ou un placebo. À la suite de la période de pré-randomisation, la dose de référence de corticostéroïdes inhalés était de 515,1 mcg/jour (fourchette : 119 à 1 880 mcg/jour).

Au cours des 24 premières semaines du traitement, les patients ont continué de recevoir la dose de corticostéroïdes qu'ils prenaient au départ. Pendant les 28 semaines suivantes, cette dose de corticostéroïdes pour inhalation pouvait être modifiée conformément aux lignes directrices du NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute).
Le paramètre d'efficacité principal était la fréquence, au cours des 24 semaines de traitement par corticostéroïdes à dose fixe, des crises d'asthme significatives sur le plan clinique. Une aggravation cliniquement significative a été définie comme une aggravation des symptômes de l'asthme, jugée cliniquement par l'investigateur, nécessitant le doublement de la dose initiale de corticostéroïdes pour inhalation pendant au moins 3 jours ou un traitement de secours par corticostéroïdes systémiques (oraux ou i.v.) pendant au moins 3 jours. Les résultats relatifs à la fréquence des crises

d'asthme significatives sur le plan clinique au cours de la période de traitement initiale de 24 semaines par corticostéroïdes à dose fixe et de la période entière de traitement à double insu, d'une durée de 52 semaines sont présentées au Tableau 16.

Tableau 16 – Crises d'asthme significatives sur le plan clinique survenues au cours des 24 semaines de traitement par corticostéroïdes à dose fixe et des 52 semaines de la période de traitement à double insu

	Omalizumab n = 421	**Placebo n = 206**
Période de traitement de 24 semaines par corticostéroïdes à dose fixe		
Fréquence de crises d'asthme significatives sur le plan clinique au cours de la période de 24 semaines de traitement par corticostéroïdes à dose fixe	0,38	0,58
Ratio des taux (omalizumab/placebo)*	0,66	
Intervalle de confiance à 95 %	(0,53, 0,88)	
valeur *p*	0,004	
Période de 52 semaines de traitement à double insu[A]		
Fréquence de crises d'asthmes significatives sur le plan clinique au cours de la période de traitement de 52 semaines	0,68	1,26
Ratio des taux (omalizumab/placebo)*	0,54	
Intervalle de confiance à 95 %	(0,42, 0,70)	
valeur *p*	< 0,001	

CA : crise d'asthme (d'après les événements observés).
*Régression de Poisson comprenant les modalités de traitement, le pays, le schéma posologique et les antécédents de crises d'asthme
[A] Phase de 24 semaines de traitement par corticostéroïdes à dose fixe + phase de 28 semaines de traitement par stéroïdes à dose ajustable
Antiasthmatiques employés au départ, en plus des corticostéroïdes pour inhalation :
Bêta-agonistes à courte durée d'action : 87,2 % sous omalizumab p/r à 87,9 % sous placebo
Bêta-agonistes inhalés à longue durée d'action : 65,8 % sous omalizumab p/r à 70,5 % sous placebo
Anti-leucotriènes : 38,7 %, omalizumab p/r à 32,4 %, placebo
Corticostéroïdes d'entretien par voie orale : 1,9 % sous omalizumab p/r à 0 % sous placebo
Théophylline : 0,2 % sous omalizumab p/r à 0 % sous placebo

On n'a observé aucune différence significative en ce qui a trait à d'autres paramètres d'efficacité, tels que le score des symptômes nocturnes, l'utilisation de bêta-agonistes de secours, le score de la qualité de vie, le score total des symptômes d'asthme et la mesure du débit respiratoire (VEMS), chez les patients traités par omalizumab comparativement à ceux qui ont reçu le placebo.

Étude 8 (étude 010)

Contrôlée par placebo et menée à double insu après répartition aléatoire durant 28 semaines, l'étude 8 visait essentiellement à évaluer l'innocuité du traitement chez 334 enfants. Parmi les

patients répartis aléatoirement, 298 étaient âgés de 6 à < 12 ans et atteints d'asthme modéré à sévère bien maîtrisé à l'aide de corticostéroïdes pour inhalation (dipropionate de béclométhasone à de 168 à 420 mcg/jour). Au cours des 16 premières semaines du traitement, les patients ont continué de recevoir la dose de corticostéroïdes qu'ils prenaient au départ; cette dose a été réduite au cours des 12 semaines suivantes.

Bien que cette étude ait eu pour principal objectif d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité du omalizumab comparativement au placebo (se reporter à la rubrique 8 Effets indésirables), les crises d'asthme significatives sur le plan clinique ont constitué un critère d'évaluation exploratoire. Au cours de la période de traitement par corticostéroïdes à dose fixe de 16 semaines, la fréquence de crises d'asthme significatives sur le plan clinique a été de 0,14 chez les patients traités par omalizumab, comparativement à 0,25 chez ceux qui recevaient le placebo.

placebo. Au cours de la période de traitement de 28 semaines, la fréquence de crises d'asthme significatives sur le plan clinique a été

de 0,32 chez les patients traités par omalizumab, comparativement à 0,66 chez ceux qui recevaient le placebo.

14.1.2 *Rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale (RSC-PN)*)

L'efficacité et l'innocuité du omalizumab ont été évaluées dans le cadre de deux essais cliniques randomisés, multicentriques, à double insu, et contrôlés par placebo (POLYP 1 et POLYP 2) chez des patients atteints de rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale (RSCPN). Pendant toute la durée de l'étude, tous les patients ont également pris de la mométasone par voie intranasale comme traitement de fond. Il n'était pas nécessaire que les patients aient subi une intervention chirurgicale naso-sinusienne ou aient suivi une corticothérapie systémique pour être admis à ces études. Les patients ont reçu du omalizumab ou un placebo pendant 24 semaines. Les deux principaux critères d'évaluation étaient la variation du score de polypose nasale (SPN) bilatéral et le score de congestion nasale (SCN) quotidien moyen à la 24e semaine de l'étude par rapport aux valeurs initiales. Le SPN a été mesuré par endoscopie; un score de 1 à 4 a été attribué à chaque narine (le SPN total allait de 0 [meilleur résultat] à 8 [pire résultat]). La congestion nasale a été évaluée d'après le SCN quotidien (fourchette : 0 [meilleur résultat] à 3 [pire résultat]). Pour être admis dans l'étude, les patients devaient afficher avant la répartition aléatoire un SPN minimal de 5 et un SCN hebdomadaire supérieur à 1 en moyenne, malgré l'utilisation de mométasone par voie nasale.

Tableau 9 : Résumé de la conception des essais cliniques sur la RSCaPN et caractéristiques démographiques des patients y ayant participé

Nº d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (fourchette)	Sexe
GA39688 (POLYP 1)	Essai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo, en groupes parallèles et mené auprès d'adultes atteints de RSCaPN	Omalizumab par voie s.-c. à des doses allant de 150 mg toutes les 4 semaines à 600 mg toutes les 2 semaines, selon les recommandations posologiques en cas de RSCaPN Placebo par voie s.-c. 24 semaines	Omalizumab : 72 Placebo : 66 Total : 138	51,0 ans (19 à 74 ans)	63,8 % d'hommes 36,2 % de femmes
GA39855 (POLYP 2)	Essai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo, en groupes parallèles et mené auprès d'adultes atteints de RSCaPN	Omalizumab par voie s.-c. à des doses allant de 150 mg toutes les 4 semaines à 600 mg toutes les 2 semaines, selon les recommandations posologiques en cas de RSCaPN Placebo par voie s.-c. 24 semaines	Omalizumab : 62 Placebo : 65 Total : 127	50,1 ans (18 à 75 ans)	65,4 % d'hommes 34,6 % de femmes

Les caractéristiques démographiques des patients étaient semblables dans les deux essais : 64,5 % des participants étaient des hommes, l'âge moyen était de 50,6 ans (15,1 % des patients avaient 65 ans ou plus) et 97 % étaient de race blanche; le poids corporel moyen était de 80,3 kg et la concentration moyenne initiale des IgE totale était de 175 UI/mL (extrêmes : 30 et 1 041,6 UI/mL). Au total, 94,3 % des patients prenaient en concomitance de la mométasone (un corticostéroïde) par voie nasale à raison de 400 mcg par jour et 5,7 %, à raison de 200 mcg par jour. Par ailleurs, 57 % des patients étaient atteints d'asthme, d'intensité modérée ou grave dans 64,9 % des cas. La RSCaPN avait déjà fait l'objet de traitements chez certains patients. Par exemple, 40,4 % d'entre eux avaient subi une intervention chirurgicale naso-sinusienne et 22,3 % avaient pris des corticostéroïdes systémiques dans l'année précédant leur recrutement à l'étude.

Résultats des études

Les résultats relatifs aux deux critères d'évaluation principaux et critères d'évaluation secondaires clés sont présentés au Tableau 17.

Tableau 17 – Résultats des deux critères d'évaluation principaux et des critères d'évaluation secondaires clés des essais relatifs à la RSCaPN

	POLYP 1		**POLYP 2**	
	Placebo	**Omalizumab**	**Placebo**	**Omalizumab**
n	66	72	65	62
Deux crièteres d'évaluation principaux :				
Score de polypose nasale (SPN) à la semaine 24				
Moyenne initiale	6,32	6,19	6,09	6,44
Variation moyenne des MC à la semaine 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90
Différence entre les traitements (IC à 95 %)	-1,14 (-1,59 à -0,69)*		-0,59 (-1,05 à -0,12)*	
Score de congestion nasale (SCN) quotidien moyen sur 7 jours à la semaine 24				
Moyenne initiale	2,46	2,40	2,29	2,26
Variation moyenne des MC à la semaine 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70
Différence entre les traitements (IC à 95 %)	-0,55 (-0,84 à -0,25)*		-0,50 (-0,80 à -0,19)*	
Critères d'évaluation secondaires clés :				
Score d'évaluation de l'olfaction quotidien moyen				
Moyenne initiale	2,8	2,6	2,8	2,6
Variation moyenne des MC à la semaine 24	-0,23	-0,56	-0,13	-0,58
Score SNOT-22 à la semaine 24				
Moyenne initiale	60,5	59,8	59,8	59,2
Variation moyenne des MC à la semaine 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59

Abréviations : N = nombre total de patients dans l'ensemble d'analyse intégral (qui comprend tous les patients répartis aléatoirement en fonction du traitement qui leur a été attribué au moment de la répartition aléatoire); SNOT-22 = questionnaire d'évaluation des symptômes naso-sinusiens à 22 items.

Les valeurs manquantes à la date de l'événement intercurrent (nécessité d'un traitement ou d'une intervention chirurgicale de secours; arrêt prématuré du traitement en raison de la progression de la maladie, d'effets indésirables ou d'une perte d'efficacité) ou à une date ultérieure ont été remplacées respectivement par les pires scores SPN et SCN quotidien observés avant l'événement intercurrent.

*Les IC à 95 % relatifs aux comparaisons entre groupes ont été obtenus à partir d'un modèle mixte à mesures répétées (MMMR).

Une méthode d'analyse statistique hiérarchique a été utilisée afin de limiter l'erreur de type I au seuil de 0,05 dans chaque étude.

Un des principaux critères d'évaluation secondaires était la variation du score total des symptômes nasaux (STSN) entre le début et la 24e semaine de l'étude. Le STSN déclaré par les patients correspondait à la somme des scores quotidiens obtenus pour quatre symptômes également pondérés : le score de congestion nasale, le score d'olfaction, le score de rhinorrhée postérieure et le score de rhinorrhée antérieure. Le STSN oscillait entre 0 [meilleur résultat] et 12 [pire résultat]. La différence moyenne calculée par la méthode des moindres carrés pour la variation entre la valeur initiale et la semaine 24 se chiffrait à -1,91 point (IC à 95 % : -2,85, -0,96) pendant l'étude POLYP 1 et à -2,09 points (IC à 95 % : -3,00, -1,18) pendant l'étude POLYP 2.

Le score UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) quotidien moyen oscillait entre 0 [meilleur résultat] et 40 [pire résultat]. Comparativement au groupe témoin, la différence moyenne calculée par la méthode des moindres carrés pour la variation du score UPSIT obtenu entre le début et la 24e semaine chez les sujets traités par omalizumab se chiffrait à 3,81 points (IC à 95 % : 1,38, 6,24) pendant l'étude POLYP 1 et à 3,86 points (IC à 95 % : 1,57, 6,15) pendant l'étude POLYP 2.

14.1.3 Urticaire chronique idiopathique (UCI)

Le programme de développement clinique de phase III portant sur l'urticaire chronique idiopathique (également appelée « urticaire chronique spontanée », ou UCS, dans certaines études) comportait deux études multicentriques randomisées, à double insu, contrôlées par placebo et groupes parallèles : études ASTERIA I (Q4881g) et ASTERIA II (Q4882g). Les études ASTERIA I et ASTERIA II avaient pour objet d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du omalizumab administré à raison de 75 mg, 150 mg ou 300 mg toutes les 4 semaines pendant 24 semaines (ASTERIA I) et 12 semaines (ASTERIA II) respectivement, puis au cours d'une période de suivi sans traitement de 16 semaines, chez des patients âgés de 12 à 75 ans atteints d'UCI réfractaire au traitement par un antihistaminique H1 administré selon la posologie approuvée.

La gravité de la maladie a été mesurée à partir d'un score hebdomadaire d'activité de l'urticaire (score UAS7 allant de 0 à 42), soit un composé du score hebdomadaire d'intensité des démangeaisons (de 0 à 21) et du nombre de plaques d'urticaire par semaine (de 0 à 21). Dans les deux études, le critère d'évaluation principal a été la variation du score hebdomadaire d'intensité des démangeaisons entre le début et la 12e semaine de l'étude.

<u>Résultats des études</u>

Au départ, il y avait équilibre entre les groupes de traitement pour ce qui est des scores hebdomadaires moyens d'intensité des démangeaisons, qui se situaient entre 13,7 et 14,5 malgré la prise d'un antihistaminique H1 à la dose recommandée.

Dans les études ASTERIA I et ASTERIA II, les patients traités par omalizumab à 150 ou à 300 mg ont vu leurs scores hebdomadaires d'intensité des démangeaisons et du nombre de plaques d'urticaire diminuer davantage que les patients sous placebo entre le début et la 12e semaine de l'étude (Tableaux 18 et 19). À la dose de 75 mg, l'efficacité du traitement ne s'est pas révélée constante, de sorte que cette dose n'est pas considérée efficace.

Tableau 18 – Résumé des résultats cliniques observés à la 12e semaine dans l'étude ASTERIA I (population en IDTm¥)

	Omalizumab 75 mg (n = 77)	Omalizumab 150 mg (n = 80)	Omalizumab 300 mg (n = 81)	Placebo (n = 80)
Score hebdomadaire d'intensité des démangeaisons[a]				
Score initial moyen (ÉT)	14,5 (3,6)	14,1 (3,8)	14,2 (3,3)	14,4 (3,5)
Variation moyenne à la semaine 12 (ÉT)	-6,46 (6,14)	-6,66 (6,28)	-9,40 (5,73)	-3,63 (5,22)
Différence entre les traitements (moyenne des moindres carrés*) par rapport au placebo	-2,96	-2,95	-5,80	-
IC à 95 % de la différence (moyenne des moindres carrés) par rapport au placebo	-4,71, -1,21	-4,72, -1,18	-7,49, -4,10	-
Valeur de *p*§	0,0010	0,0012	< 0,0001	-
Score hebdomadaire du nombre de plaques d'urticaire				
Score initial moyen (ÉT)	17,2 (4,2)	16,2 (4,6)	17,1 (3,8)	16,7 (4,4)
Variation moyenne à la semaine 12 (ÉT)	-7,36 (7,52)	-7,78 (7,08)	-11,35 (7,25)	-4,37 (6,60)
Proportion de patients ayant un score hebdomadaire d'activité de l'urticaire (UAS7) ≤ 6 à la 12e semaine n (%)	20 (26,0 %)	32 (40,0 %)	42 (51,9 %)	9 (11,3 %)

Proportion de patients ayant un score UAS7 = 0 (absence de démangeaisons et de plaques d'urticaire) à la 12e semaine, n (%)	9 (11,7 %)	12 (15,0 %)	29 (35,8 %)	7 (8,8 %)

¥ *Population en intention de traiter modifiée (IDTm) : patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire et ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude.*

* *La moyenne des moindres carrés a été estimée à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA). Les strates étaient le score hebdomadaire d'intensité des démangeaisons mesuré au départ (< 13 p/r à ≥ 13) et le poids initial (< 80 kg ou ≥ 80 kg).*

§ *La valeur de p a été dérivée du test t de l'analyse de covariance.*

- La stratégie d'évaluation du critère principal était le contrôle du taux global d'erreur de type I de 0,05 aux trois doses d'omalizumab administrées.

- On s'est servi de la méthode RADI (report en aval des données initiales) pour l'imputation des données manquantes pour les critères du score hebdomadaire d'intensité des démangeaisons et celui du nombre de plaques d'urticaire à la 12e semaine.

– On a classé les patients dans les catégories « score UAS7 > 6 » ou « non-répondeur » à la 12e semaine s'il leur manquait une valeur pour le score UAS7 à la 12e semaine.

Tableau 19 – Résumé des résultats cliniques observés à la 12e semaine de l'étude ASTERIA II (population en IDTm¥)

	Omalizumab 75 mg (n = 82)	Omalizumab 150 mg (n = 82)	Omalizumab 300 mg (n = 79)	Placebo (n = 79)
Score hebdomadaire d'intensité des démangeaisons[a]				
Score initial moyen (ÉT)	14,0 (3,7)	14,2 (4,1)	13,7 (3,5)	14,0 (3,4)
Variation moyenne à la semaine 12 (ÉT)	-5,87 (6,45)	-8,14 (6,44)	-9,77 (5,95)	-5,14 (5,58)
Différence entre les traitements (moyenne des moindres carrés*) par rapport au Placebo	-0,69	-3,04	-4,81	-
IC à 95 % de la différence moyenne des moindres carrés par rapport au placebo	2,54, 1,16	-4,85, -1,24	-6,49, -3,13	-
Valeur de *p*§	0,4637	0,0011	< 0,0001	-
Score hebdomadaire du nombre de plaques d'urticaire				
Score initial moyen (ÉT)	16,8 (4,2)	17,1 (4,1)	15,8 (4,6)	17,0 (4,2)
Variation moyenne à la semaine 12 (ÉT)	-7,21 (6,96)	-9,75 (7,28)	-11,97 (7,58)	-5,22 (6,56)

Proportion de patients ayant un score hebdomadaire d'activité de l'urticaire (UAS7) ≤ 6 à la 12e semaine n (%)	22 (26,8 %)	35 (42,7 %)	52 (65,8 %)	15 (19,0 %)
Proportion de patients ayant un score UAS7 = 0 (absence de démangeaisons et de plaques d'urticaire) à la 12e semaine, n (%)	13 (15,9 %)	18 (22,0 %)	35 (44,3 %)	4 (5,1 %)

¥ *Population en intention de traiter modifiée (IDTm) : patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire et ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude.*

* *La moyenne des moindres carrés a été estimée à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA). Les strates étaient le score hebdomadaire d'intensité des démangeaisons mesuré au départ (< 13 p/r à ≥ 13) et le poids initial (< 80 kg ou ≥ 80 kg).*

§ *La valeur de p a été dérivée du test t de l'analyse de covariance.*

- La stratégie d'évaluation du critère principal était le contrôle du taux global d'erreur de type I de 0,05 aux trois doses d'omalizumab administrées.

- On s'est servi de la méthode RADI (report en aval des données initiales) pour l'imputation des données manquantes pour les critères du score hebdomadaire d'intensité des démangeaisons et celui du nombre de plaques d'urticaire à la 12e semaine.

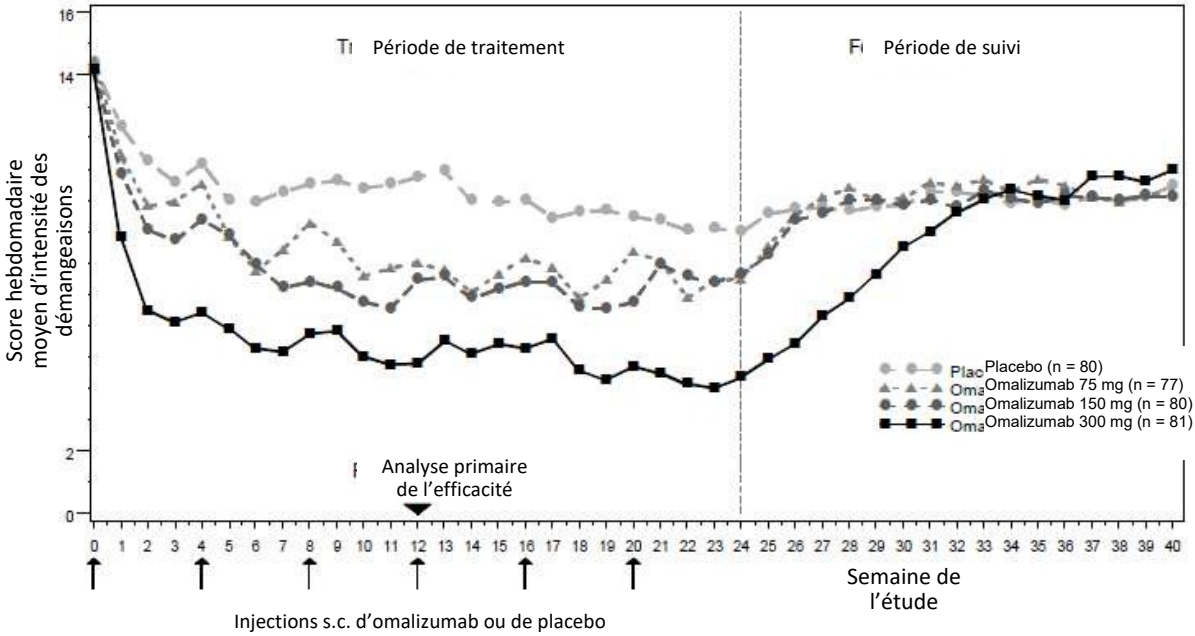
– On a classé les patients dans les catégories « score UAS7 > 6 » ou « non-répondeur » à la 12e semaine s'il leur manquait une valeur pour le score UAS7 à la 12e semaine.

Réponse dans le temps

Durant les études ASTERIA I et ASTERIA II, les scores hebdomadaires moyens d'intensité des démangeaisons ont diminué de façon significative dans les deux groupes de traitement, l'effet maximal ayant été observé aux environs de la 12e semaine. Dans les deux études, le score hebdomadaire moyen d'intensité des démangeaisons a augmenté graduellement au cours de la période de suivi sans traitement de 16 semaines, et ce, peu importe laquelle des deux doses avait été administrée. À la fin de la période de suivi, les valeurs moyennes étaient semblables à celles observées dans le groupe placebo, mais inférieures aux valeurs initiales respectives.

Les scores hebdomadaires moyens d'intensité des démangeaisons à chaque semaine d'étude et selon les groupes de traitement sont présentés dans la Figure 1. Des résultats représentatifs de l'étude ASTERIA I sont montrés; des résultats semblables ont été observés dans le cadre de l'étude ASTERIA II.

Figure 1 – Score hebdomadaire moyen d'intensité des démangeaisons selon le groupe de traitement dans l'étude ASTERIA I (population en IDTm¥)



¥ *Population en intention de traiter modifiée (IDTm) : patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire et ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude.*
– On s'est servi de la méthode RADI (report en aval des données initiales) pour l'imputation des données manquantes.

Autres essais cliniques

Un troisième essai, l'étude GLACIAL, a évalué surtout l'innocuité omalizumab à 300 mg chez les patients atteints d'UCI réfractaires au traitement par un antihistaminique H1. Ainsi, la baisse moyenne du score hebdomadaire d'intensité des démangeaisons du début jusqu'à la 12e semaine de l'étude (critère principal des études ASTERIA I et ASTERIA II) a été de 4,01 dans le groupe placebo et de 8,55 dans le groupe omalizumab. Les autres critères d'efficacité évalués au cours de cette étude étaient ceux qui avaient été utilisés comme critères secondaires dans l'étude ASTERIA I. Les différences observées par rapport au placebo étaient de la même ampleur que celles relevées au cours des études ASTERIA I et ASTERIA II.

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 Toxicologie non clinique

Une vaste série d'études de toxicologie a été entreprise pour établir le profil d'innocuité non clinique. Étant donné que l'omalizumab ne se lie pas aux IgE de souris, et que les IgE ne sont habituellement pas présentes en concentrations élevées dans le sérum murin, on a choisi la souris pour évaluer la toxicité non spécifique de cet agent à doses élevées. Le recours au macaque a été jugé pertinent aux fins d'évaluation de la toxicité préclinique compte tenu du fait que l'omalizumab possède une affinité pratiquement équivalente pour l'IgE purifiée extraite du sérum de cette espèce (0,19 nM) que pour l'IgE humaine (0,06 nM). De plus, le singe est considéré comme un modèle

exagéré d'atopie comparé à l'être humain, puisque les concentrations sériques initiales d'IgE du macaque dépassaient généralement celles que l'on pouvait normalement observer chez les patients atopiques inclus dans nos essais cliniques. Par conséquent, les singes étudiés présentaient des taux de complexes omalizumab:IgE beaucoup plus élevés que ce qu'on pourrait escompter chez un être humain type atteint de rhinite allergique et d'asthme.

Cette vaste série d'études portant sur la toxicité d'une dose unique et de doses multiples a démontré que l'omalizumab n'a pas d'effets indésirables aux concentrations sériques applicables en clinique. À des concentrations sériques suprapharmacologiques consécutives à l'administration de doses pouvant atteindre 250 mg/kg, soit plus de 14 fois la dose maximale permise en clinique, l'omalizumab a entraîné une thrombocytopénie et d'autres effets secondaires connexes. La concentration sérique nécessaire pour provoquer une chute de 50 % des plaquettes par rapport aux valeurs initiales était environ de 3,7 à 20 fois supérieure aux concentrations sériques anticipées chez les adultes et les adolescents recevant la dose la plus élevée d'omalizumab en clinique. Les jeunes singes étaient plus sensibles aux effets liés aux plaquettes que les singes adultes; la concentration minimale médiane d'omalizumab à l'état d'équilibre chez les enfants (< 12 ans) des études 7 et 8 était comprise entre 2,2 fois (patients dont les concentrations d'IgE de départ étaient > 700 UI/mL) et 9,6 fois (patients dont les concentrations initiales d'IgE étaient de 30 à 200 UI/mL) inférieures au seuil de concentration chez les jeunes singes associé à une baisse de 50 % du taux de plaquettes. Mis à part les effets d'origine plaquettaire, aucun autre signe de toxicité clinique ou pathologique n'a été noté. De façon plus précise, on n'a observé aucun signe clinique ou histopathologique de toxicité rénale ni aucun signe de réaction anaphylactique générale consécutive à une dégranulation des mastocytes dans quelque étude que ce soit, malgré la présence de complexes omalizumab:IgE chez tous les singes étudiés.

Il a été démontré que l'omalizumab déclenche une réaction immunologique de faible intensité en présence de protéines hétérologues chez certains macaques. Une telle réaction est à prévoir par suite de l'administration de ce type de protéine. Des études de toxicité spéciales ont démontré l'innocuité de l'omalizumab chez un modèle de macaque soumis à un test de provocation à l'ambroisie. Ces études n'ont révélé aucun signe ni de réactivité croisée entre des tissus humains et des tissus de macaque in vitro, ni d'hémolyse d'érythrocytes humains et simiens in vitro, ni d'incompatibilité entre le sérum et le plasma d'origine humaine et simienne, pas plus que de signe d'irritation chez le lapin. Par ailleurs, l'omalizumab s'est révélé non mutagène lors du test d'Ames. Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée chez le rongeur étant donné que l'omalizumab ne se lie pas à l'IgE de ce dernier et que sa structure d'IgG ne soulève aucune inquiétude quant à son potentiel cancérogène. L'omalizumab a fait l'objet d'études de reproduction chez le macaque. À des doses sous-cutanées pouvant atteindre 75 mg/kg (soit 10 fois la dose clinique la plus élevée recommandée en mg/kg durant une période de 4 semaines), l'omalizumab n'a eu ni effet toxique sur la mère et l'embryon, ni effet tératogène lorsqu'il a été administré durant l'organogenèse. Il n'a pas eu d'effet nocif sur la croissance du fœtus et du nouveau-né lorsqu'il a été administré en fin de gestation, durant la mise bas et pendant la lactation. Même si aucun effet cliniquement significatif sur les plaquettes n'a été observé chez les patients, l'administration de doses d'omalizumab supérieures aux doses cliniques a été associée à une diminution, proportionnelle à l'âge, des plaquettes sanguines chez des primates non humains, les sujets jeunes affichant une plus grande sensibilité relative. Aucun signe clinique de thrombocytopénie n'a été observé chez les nourrissons nés de guenons traitées à des doses d'omalizumab pouvant atteindre 75 mg/kg lors des études de reproduction menées chez le macaque. Cela dit, la numération plaquettaire de ces rejetons n'a pas été mesurée. L'excrétion de l'omalizumab dans le lait maternel a été évaluée chez des femelles macaques recevant des doses de 75 mg/kg/semaine par voie sous-cutanée. Les concentrations

sériques d'omalizumab des nouveau-nés après une exposition *in utero* et 28 jours de lactation variaient de 11 à 94 % par rapport aux concentrations sériques maternelles. Le taux d'omalizumab dans le lait équivalait à 0,15 % des concentrations sériques maternelles.

Tableau 20 – Études de toxicité aiguë

Type d'étude	Espèce ou race	N[bre]/sexe/groupe	Voie d'admin.[a]	Dose (mg/kg)	Durée de l'étude	Conclusions
Souris/ dose unique	Souris Crl:CD-1[7] (ICR) BR VAF/Plus[7]	5/M 5/F	i.v.	0 1 10 100	2 sem.	Aucun signe clinique ou pathologique de toxicité lié à la substance à l'étude n'a été observé. Rien n'indiquait la formation d'anticorps, sauf chez 2 animaux du groupe traités à la dose moyenne.
Singe/ dose unique	Macaque	2/M 2/F	i.v.	0 0,5 5 50	2 sem.	Aucun signe clinique de toxicité lié à la substance à l'étude n'a été observé. Les concentrations sériques d'IgE libres et d'IgE totales à la référence et au Jour 15 étaient sensiblement les mêmes dans le groupe témoin et les sujets traités à faible dose. Les concentrations sériques d'IgE totales ont augmenté entre la référence et le Jour 15, et ce, chez tous les animaux ayant reçu les doses moyenne et élevée, alors que les concentrations sériques d'IgE libres ont diminué ou sont demeurées stables. Rien n'indiquait la formation d'anticorps. L'injection intradermique de rhuMAb-E25 à la dose de 1 µg le 15[e] jour n'a pas provoqué de réaction allergique.
Singe/ dose unique	Macaque	2/M 2/F	s.c.	0 0,5 5 50	2 sem.	Aucun signe clinique de toxicité lié à la substance à l'étude n'a été observé. Les concentrations sériques d'IgE libres et d'IgE totales à la référence et au Jour 15 étaient sensiblement les mêmes dans le groupe témoin et dans le groupe de sujets traités à faible dose. Les concentrations sériques d'IgE totales ont augmenté entre la référence et le Jour 15, et ce, chez tous les animaux ayant reçu les doses moyenne et élevée, alors que les concentrations sériques d'IgE libres ont diminué ou sont demeurées stables. Rien n'indiquait la formation d'anticorps. L'injection intradermique de rhuMAb-E25 à la dose de 1 µg le 15[e] jour n'a pas provoqué de réaction allergique.

Singe/ dose unique (transition)	Macaque	2/M 2/F	i.v . s. c.	0 50 200 50	2 sem.[b]	L'administration d'une dose unique de rhuMAb-E25 par voie intraveineuse ou sous-cutanée pouvant atteindre respectivement 200 mg/kg ou 50 mg/kg a été bien tolérée et n'a entraîné aucun effet indésirable chez le macaque. Les concentrations sériques d'IgE totales ont en moyenne quadruplé par rapport aux valeurs initiales, alors que les IgE libres ont diminué par suite de l'administration de rhuMAb-E25. Deux animaux du groupe traité à dose élevée par voie i.v. ont développé des titres d'anticorps contre le fragment Fab du rhuMAb-E25, tandis qu'un autre, traité par voie sous-cutanée, présentait un titre anti-Fab détectable.

[a] i.v. = intraveineuse, s.c. = sous-cutanée.

[b] En plus de la période d'observation postdose de 14 jours; des échantillons ont été prélevés 61 jours après l'administration de la dose afin d'évaluer plus à fond la production d'anticorps.

Tableau 21 – Études de toxicité portant sur l'administration de doses répétées

Type d'étude	Espèce ou race	N[bre]/sexe/groupe	Voie d'admin.[a]	Dose (mg/kg)	Durée de l'étude	Conclusions
Souris/ doses multiples 4 sem.	Souris Crl:CD-1[7] (ICR) BR/ VAF Plus[7]	15-25/M 15-25/F	i.v.	0 1 10 50	4 sem. d'admin./ 4 sem. d'observ.	Aucun signe clinique ou pathologique de toxicité lié à la substance à l'étude n'a été observé. Rien n'indiquait la formation d'anticorps anti-rhuMAb-E25.
Singe/ doses multiples 4 sem.	Macaque	1-5/M 1-5/F	i.v. s.c.	0 0,1 1 5 mg/kg 3 fois/ sem.	4 sem. d'admin./ 4 sem. d'observ.	Aucun signe clinique ou pathologique de toxicité lié à la substance à l'étude n'a été observé. Le rhuMAb-E25 a été éliminé lentement du sérum; le profil pharmacocinétique était linéaire. Il n'existait pas de différence significative au chapitre des concentrations sériques d'IgE totales entre le groupe traité à faible dose et le groupe témoin. Les concentrations sériques d'IgE totales ont augmenté chez les animaux ayant reçu des doses moyennes et élevées de rhuMAb-E25. Les concentrations sériques d'IgE libres ont diminué ou sont demeurées à leur niveau initial chez les animaux témoins et ceux qui ont reçu

						de faibles doses, et ont diminué à des niveaux indétectables aux doses moyennes et élevées. On a observé une faible fréquence (3 animaux sur 20 évalués) de formation d'anticorps anti-rhuMAb-E25. L'injection intradermique de rhuMAb-E25 à la dose de 1 µg au terme des périodes de traitement et de rétablissement n'a pas provoqué de réaction allergique.
Singe/ doses multiples 6 mois	Macaque	1-5/M 1-5/F	i.v. s.c.	0 0,1 1 5 mg/kg 3 fois/ sem.	26	D'après les résultats de cette étude, l'injection sous-cutanée et intraveineuse de rhuMAb-E25 en bolus à des doses pouvant atteindre 5,0 mg/kg, et ce, 3 fois par semaine pendant 6 mois, suivie d'une période de rétablissement de 8 semaines, a été bien tolérée et n'a entraîné aucun effet indésirable général chez le macaque. Les concentrations sériques d'IgE totales ont approximativement sextuplé par rapport aux valeurs initiales dans les groupes traités à doses élevées. On a constaté une faible fréquence de formation d'anticorps anti-rhuMAb-E25.
Singe/ doses multiples 6 mois	Macaque jeune	4-6/M 4-6/F	s.c.	0 50 250 mg/kg/ sem.	26 sem. d'admin./ 26 sem. de rétabl.	Le traitement par l'omalizumab a entraîné une baisse significative et soutenue des plaquettes dans le sang périphérique chez le jeune macaque. Les effets du traitement étaient en corrélation étroite avec la dose et les concentrations sériques. Mis à part la suppression des concentrations plaquettaires et les modifications secondaires à la thrombocytopénie, aucun effet lié à la substance à l'étude n'était visible.

[a] i.v. = intraveineuse, s.c. = sous-cutanée.

Tableau 22 – Études de toxicité portant sur l'administration de doses répétées (suite)

Type d'étude	Espèce ou race	N[bre]/sexe/groupe	Voie d'admin.[a]	Dose (mg/kg)	Durée de l'étude	Conclusions
Singe/ doses multiples 6 mois max.	Macaque jeune et adulte	3-6/M 3-6/F	s.c.	0 15 30 50 100 250 mg/kg/sem.	4, 6, ou 26 sem. d'admin. /13 sem. de rétabl.	Le traitement par l'omalizumab a entraîné une baisse significative et soutenue des plaquettes dans le sang périphérique chez le macaque. Les effets du traitement étaient en corrélation avec la dose et les concentrations sériques. Ils sont survenus plus tôt et ont atteint un degré de gravité plus élevé chez les jeunes singes, par comparaison avec les adultes.
Singe/doses multiples 4 sem. avec GPVI	Macaque jeune	3/F	s.c.	0 100 100 avec GPVI en perfusion les 17[e] et 18[e] jours	4 sem. d'admin.	À la dose de 100 mg/kg/semaine, l'omalizumab a entraîné une réduction modérée des plaquettes dans le sang périphérique chez 3 des 6 macaques. Cette réduction pouvait être renversée par l'administration de GPVI (gammaglobulines polyvalentes par voie intraveineuse). Compte tenu de l'effet inhibiteur des GPVI sur la clairance des plaquettes tributaire du fragment Fc, il est probable que la phagocytose plaquettaire joue un rôle dans la thrombocytopénie occasionnée par l'omalizumab.
Singe/ doses multiples 12 semaines	Singes rhésus, macaque et vert africain adultes	3/F	s.c.	0 100 250 mg/kg/sem.	12 sem. d'admin. / 13 sem. de rétabl.	Le traitement par l'omalizumab a entraîné une baisse significative et soutenue des plaquettes dans le sang périphérique chez le macaque. Cette baisse était moins prononcée et de plus courte durée chez les singes rhésus et vert africain.

Doses multiples 4 sem. max.	Chimpanzé	3/M 3/F	s.c.	250 mg/kg/sem.	4 sem. max. d'admin./ 13 sem. de rétabl.	L'administration d'omalizumab à la dose de 250 mg/kg/semaine a entraîné une baisse significative quoique réversible des plaquettes dans le sang périphérique chez le chimpanzé.

[a] s.c. = sous-cutanée.

Tableau 23 – Études de toxicité sur la reproduction

Type d'étude	Espèce ou race	N^bre^/sexe/groupe	Voie d'admin.[a]	Dose (mg/kg)	Durée de l'étude	Conclusions
Étude de fertilité chez le mâle	Macaque	10/M	s.c.	0 3 15 75	6 sem. d'admin./ 2 sem. d'observ.	L'administration sous-cutanée de rhuMAb-E25 à des doses pouvant atteindre 75 mg/kg a été bien tolérée et n'a pas eu d'effet toxique sur les fonctions reproductrices du macaque mâle.
Étude de fertilité chez la femelle	Macaque	10/F	s.c.	0 3 15 75	de 4 à 5 à mois d'admin.	L'administration sous-cutanée de rhuMAb-E25 à des doses pouvant atteindre 75 mg/kg a été bien tolérée et n'a pas inhibé la capacité de reproduction, y compris l'implantation, chez le macaque femelle.
Embrytoxicité et tératogénicité genicity	Macaque	12/F	s.c.	0 3 15 75	30 jours d'admin./ 50 jours d'observ.	L'administration sous-cutanée de rhuMAb-E25 à des doses pouvant atteindre 75 mg/kg a été bien tolérée et n'a eu ni effet toxique sur la mère et l'embryon, ni effet tératogène lorsqu'elle s'est faite durant l'organogenèse (entre les 20^e^ et 50^e^ jours de la gestation) chez le macaque.
Étude en fin de gestation	Macaque	8/F	s.c.	0 75	de 30 à 70 jours d'admin.	L'administration sous-cutanée de rhuMAb-E25 à la dose de 75 mg/kg a été bien tolérée et n'a eu aucun effet indésirable sur la croissance du fœtus en fin de gestation (du 120^e^ jour de la gestation à la mise bas), la mise bas, la lactation et la croissance du nouveau-né chez le macaque.

[a] s.c. = sous-cutanée.

Tableau 24 – Études de toxicité spéciales

Type d'étude	Espèce ou race	N[bre]/sexe/ groupe	Voie d'admin.[a]	Dose (mg/kg)	Durée de l'étude	Conclusions
Évaluation pilote chez des singes exposés à un allergène (ambroisie)	Macaque	6/F	i.v., s.c.	5 10 50	35 sem.	L'administration de 3 doses d'amorce a déclenché une réaction d'hypersensibilité cutanée à l'ambroisie chez tous les animaux. La sensibilité cutanée intradermique a diminué par suite du traitement à l'aide du rhuMAb-E25, alors que la réactivité à l'ambroisie est revenue quelque 55 jours après l'arrêt de ce dernier. L'administration de rhuMAb-E25 par voie sous-cutanée et intraveineuse à des doses pouvant atteindre respectivement 10 mg/kg et 50 mg/kg a été bien tolérée et n'a engendré aucun effet indésirable chez les macaques sensibilisés à l'ambroisie.
Réactivité cutanée à un extrait d'ambroisie/ évaluation pilote	Macaque	2/F	i.d. (extrait d'ambroisie) i.v. (colorant bleu Evans)	0,001 0,01 0,1 1,0 µg	31 minutes	D'après les résultats d'un test d'allergie fondé sur la réaction de Lewis, facilité par l'emploi du colorant bleu Evans, aucune réaction allergique à l'ambroisie n'est survenue par suite de l'injection intradermique chez des macaques qui n'y avaient jamais été exposés. Une réaction positive à l'histamine a toutefois été obtenue.
Analyse de spécificité tissulaire	Tissus congelés de macaque	_	_	49 (rhuMAb-E25) 22,5 (MaE11)	_	Une coloration spécifique du centre germinatif d'un ganglion lymphatique et des plaques de Peyer du gros intestin a été observée tant avec le rhuMAb-E25 qu'avec le MaE11 chez la femelle, mais pas chez le mâle. La réaction a été jugée représentative de la synthèse de l'IgE par les cellules lymphoïdes. Aucune coloration spécifique d'autres tissus n'a été observée.

[a] i.v. = intraveineuse, s.c. = sous-cutanée, i.d. = intradermique.

Tableau 25 – Études de toxicité spéciales (suite)

Type d'étude	Espèce ou race	N[bre]/sexe/ groupe	Voie d'admin.[a]	Dose (mg/kg)	Durée de l'étude	Conclusions
Analyse de spécificité tissulaire	Tissus humains congelés	_	_	49 (rhuMAb E25) 22,5 (MaE11)	_	Contrairement au MaE11, le rhuMAb-E25 n'a entraîné aucune coloration spécifique des tissus. Le MaE11 a donné lieu à une réactivité des cellules lymphoïdes de la rate dans 1 cas sur 3. La réaction a été jugée représentative de la synthèse de l'IgE par les cellules lymphoïdes du sujet en question. Aucune coloration spécifique d'autres tissus n'a été observée.
Potentiel hémolytique et compatibilité sanguine in vitro	Sang entier, sérum et plasma d'être humain et de macaque	_	_	0 5	_	Les résultats indiquent que le rhuMAb-E25 et son véhicule n'ont pas causé l'hémolyse des érythrocytes chez le macaque et l'être humain, et qu'ils étaient compatibles avec le sérum et le plasma d'origine humaine et simienne.
Potentiel hémolytique et compatibilité sanguine in vitro	Sang entier, sérum et plasma d'être humain et de macaque	_	_	0 40	_	Les résultats indiquent que le rhuMAb-E25 (lot de 12 000 L; 40 mg/mL en formulation) et son véhicule (lot de 12 000 L) n'ont pas causé l'hémolyse des érythrocytes chez le macaque et l'être humain, et qu'ils étaient compatibles avec le sérum et le plasma d'origine humaine et simienne.
Potentiel hémolytique et compatibilité sanguine in vitro	Sang entier, sérum et plasma humains	_	_	0 100	_	Les résultats indiquent que le rhuMAb-E25 (formule lyophilisée) à une concentration de 100 mg/mL et son véhicule n'ont pas causé l'hémolyse des érythrocytes chez l'être humain, et qu'ils étaient compatibles avec le sérum et le plasma d'origine humaine.

Tolérance locale aiguë	Lapin Hra : (lapin albinos New Zealand) exempt d'organismes pathogènes spécifiques	9/M	i.v. s.c. i.d.	05	1 sem.	Aucune observation clinique ni découverte histopathologique témoignant d'une irritation locale n'a été attribuée à la substance à l'étude ou au véhicule.

[a] i.v. = intraveineuse, s.c. = sous-cutanée, i.d. = intradermique.

Tableau 26 – Études de toxicité spéciales (suite)

Type d'étude	Espèce ou race	N[bre]/sexe/ groupe	Voie d'admin.[a]	Dose (mg/kg)	Durée de l'étude	Conclusions
Doses multiples s.c. dose unique intraveineuse tolérance du lapin	Lapin Hra : (lapin albinos New Zealand) exempt d'organismes pathogènes spécifiques	15/M	i.v., s.c.	0 5 20 40	21 jours	D'après les résultats de cette étude, l'injection sous-cutanée (volume de 1 mL) de 5 mg/mL de rhuMAb-E25 (lot de 400 L) ou de 20 et 40 mg/mL de rhuMAb-E25 (lot de 12 000 L) pendant 14 jours a été associée à un taux légèrement plus élevé d'inflammation subaiguë au point d'injection qu'un traitement similaire chez les animaux ayant reçu le véhicule ou une solution saline. Cette inflammation était habituellement associée à une augmentation du nombre de polynucléaires éosinophiles. Comme il n'y avait plus de signes cliniques manifestes d'irritation après 12 jours et que les observations microscopiques n'indiquaient pas de lésion tissulaire fonctionnelle, ces conclusions n'ont pas été jugées significatives sur le plan toxicologique. Aucune différence significative n'a été constatée quant à la fréquence et à la gravité de l'irritation locale entre les 2 lots (12 000 L et 400 L) de rhuMAb-E25. Il n'y avait pas de signe macroscopique ni microscopique d'irritation par suite d'une injection intraveineuse unique de 20 mg/mL de rhuMAb-E25 (12 000 L) chez le lapin.
Tolérance locale aiguë	Lapin Hra : (lapin albinos New Zealand) exempt d'organismes pathogènes spécifiques	9/M	i.v., s.c.	0 100	1 sem.	D'après les résultats de cette étude, l'administration de rhuMAb-E25 (à une concentration de 100 mg/mL) sous forme de bolus intraveineux ou d'injection sous-cutanée unique après reconstitution à l'aide d'alcool benzylique à 1,1 % a été bien tolérée chez le lapin et n'a pas entraîné d'irritation locale manifeste imputable à la substance à l'étude.

Tolérance locale aiguë	Lapin Hra : (lapin albinos New Zealand)	3/F	s.c.	0 125	1 sem.	L'administration d'un placebo et de rhuMAb-E25 à raison de 125 mg/mL sous forme de bolus sous-cutané unique n'a pas eu d'effet irritant évident. La reconstitution de la substance à l'étude et du placebo à l'aide d'une solution saline, plutôt qu'avec de l'eau stérile pour injection, n'a pas fait de différence pour ce qui est de la rougeur ou de l'œdème au point d'injection. D'après les résultats de cette étude, l'administration d'un placebo ou de rhuMAb-E25 (à une concentration de 125 mg/mL) sous forme de bolus sous-cutané unique après reconstitution à l'aide d'eau stérile pour injection ou d'une solution saline a été bien tolérée chez le lapin et n'a donné lieu à aucun signe d'irritation locale lié au traitement.

[a] i.v. = intraveineuse, s.c. = sous-cutanée, i.d. = intradermique.

17 Monographies de référence

[Pr]XOLAIR[MD] (omalizumab injection, 75 mg/0.5 mL, 150 mg/1.0 mL, 300 mg/2.0 mL), Contrôle 291629, Monographie de produit, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. 4 février 2025.

Renseignements destinés aux patient e s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PR Omlyclo MD

injection d'omalizumab – solution pour injection sous-cutanée

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **Omlyclo**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **Omlyclo**, adressez-vous à un professionnel de la santé

Omlyclo est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) au médicament biologique de référence Xolair. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité avec un médicament biologique de référence dont la vente était déjà autorisée.

Gardez ce dépliant. Vous pourriez en avoir besoin plus tard.

Si vous avez d'autres questions, consultez votre professionnel de la santé.

Mises en garde et précautions importantes

Une grave réaction allergique appelée *anaphylaxie* peut se produire chez certains patients ayant reçu Omlyclo. L'anaphylaxie est un état pouvant mettre la vie en danger. Au nombre des symptômes d'anaphylaxie, mentionnons la difficulté à respirer, des étourdissements, une éruption cutanée, des démangeaisons et une enflure de la langue et de la gorge (voir la rubrique « Surveiller les signes de réactions allergiques et d'autres effets secondaires graves »).

Dans le cas d'Omlyclo, l'anaphylaxie peut se produire dès la première injection ou quelques heures plus tard et/ou après toute injection d'Omlyclo. Votre professionnel de la santé devrait vous surveiller pendant quelque temps au cas où des signes et des symptômes d'anaphylaxie se produiraient après l'instauration du traitement. Si vous présentez l'un des signes ou symptômes d'anaphylaxie, dites-le immédiatement à votre médecin ou à l'infirmière et obtenez un traitement médical d'urgence sur-le-champ.

Votre professionnel de la santé devrait vous informer à propos de l'instauration d'un traitement médical d'urgence et des soins médicaux subséquents au cas où vous auriez des signes ou symptômes d'anaphylaxie.

Une faiblesse ou la paralysie des membres ou du visage, une perte de sensations, de la difficulté à parler ou à comprendre, une perte transitoire de vision dans un œil pourraient être des symptômes d'un accident ischémique transitoire ou d'un accident vasculaire cérébral. Consultez immédiatement un médecin si vous présentez de tels symptômes.

À quoi sert Omlyclo?

Asthme allergique

Adultes et adolescents de 12 ans et plus :

Omlyclo est un médicament vendu sur ordonnance. Il a été démontré que l'omalizumab diminue de façon significative la fréquence des crises d'asthme et améliore la maîtrise des symptômes asthmatiques chez les personnes :

- qui ont 12 ans ou plus;
- qui sont atteintes d'asthme persistant modéré à grave, c'est-à-dire qu'ils présentent au moins 1 des critères suivants :
  - symptômes de l'asthme tous les jours,
  - besoin d'un inhalateur de secours tous les jours,
  - font au moins 2 crises d'asthme par semaine se réveillent la nuit au moins 1 fois par semaine à cause des symptômes d'asthme,
  - obtiennent un résultat sous la normale (moins de 80 %) à l'aide d'un appareil appelé *débitmètre de pointe*, qui mesure le bon fonctionnement des poumons;
- qui souffrent d'asthme déclenché par des allergènes présents toute l'année dans l'air, et confirmé par un médecin au moyen d'un simple test cutané ou sanguin; on parle alors d'asthme allergique;
- qui continuent d'avoir des symptômes d'asthme même si elles prennent des corticostéroïdes pour inhalation.

Enfants de 6 à moins de 12 ans :

Omlyclo est utilisé comme traitement d'appoint. Il a été démontré qu'omalizumab diminue de façon significative la fréquence des crises d'asthme chez les enfants âgés de 6 à moins de 12 ans atteints d'asthme allergique persistant modéré à grave qui continuent de présenter des symptômes d'asthme même s'ils prennent des corticostéroïdes pour inhalation et ont des antécédents documentés de crises d'asthme.

Rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale (RSC-PN)

Omlyclo est utilisé chez les adultes (de 18 ans et plus) atteints de rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale (RSCaPN) dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par leurs médicaments actuels pour traiter la RSC-PN. Omlyclo aide à réduire la taille des polypes et améliore les symptômes causés par la RSC-PN, y compris la congestion nasale, la perte de l'odorat, l'écoulement post-nasal et l'écoulement nasal.

Urticaire chronique idiopathique (UCI)

Omlyclo est un médicament vendu sur ordonnance qu'on utilise pour traiter l'urticaire chronique idiopathique (UCI) chez les adultes et les adolescents (de 12 ans et plus) qui ne parviennent pas à obtenir une bonne maîtrise de leurs symptômes même en prenant des antihistaminiques. Omlyclo soulage les symptômes de l'UCI tels que les démangeaisons et les éruptions cutanées.

Comment fonctionne Omlyclo?

Qu'est-ce que l'asthme allergique?

L'asthme allergique est le nom que donnent les médecins à un type d'asthme particulier. Chez les

personnes atteintes d'asthme allergique, certains allergènes peuvent déclencher des crises d'asthme et des symptômes comme de la de toux, une respiration sifflante et un essoufflement.

Vous savez probablement quelles sont les choses qui peuvent provoquer en vous une crise d'asthme. Les squames de chat et de chien, les acariens et les blattes (ou coquerelles) sont des exemples courants d'allergènes qu'on trouve à longueur d'année. Ce que vous ne savez peut-être pas, c'est comment une simple visite chez un ami possédant un animal domestique peut déclencher une crise d'asthme. C'est un élément chimique de notre corps, appelé IgE, qui est en partie responsable de déclencher ces crises d'asthme une fois exposé à ces allergènes.

Qu'est-ce que l'urticaire chronique idiopathique (UCI)?
L'urticaire chronique idiopathique (UCI) est une maladie de la peau qui provoque des symptômes tels que les démangeaisons et les plaques d'urticaire pendant au moins 6 semaines. Les symptômes persistants peuvent être présents tous les jours ou à certaines périodes. Chez certaines personnes, l'UCI provoque également une enflure de la peau.

Qu'est-ce que l'IgE?

L'IgE, ou immunoglobuline E, est une substance qu'on trouve en petite quantité à l'état naturel dans notre corps. Elle joue un rôle important dans l'asthme allergique et l'UCI.

Si vous souffrez d'asthme allergique, votre corps fabrique une plus grande quantité d'IgE lorsqu'un allergène, susceptible de déclencher une crise, pénètre dans vos poumons. Il peut s'ensuivre une série de réactions chimiques regroupées sous le nom de *processus inflammatoire de l'asthme allergique*. Deux choses peuvent alors se produire :

- les muscles entourant les voies respiratoires se resserrent; c'est ce qu'on appelle la *constriction*;
- les voies respiratoires deviennent irritées et enflées; c'est ce qu'on appelle l'*inflammation*;

À cause de la constriction et de l'inflammation des voies aériennes, vous avez de la difficulté à respirer, ce qui peut mener à une crise d'asthme (aussi connue sous le nom d'*exacerbation*).

Asthme et rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale (RSC-PN)

Omlyclo (omalizumab) bloque une substance appelée *immunoglobuline E* (ou, plus simplement, IgE) que produit notre corps. L'IgE contribue à un type d'inflammation qui joue un rôle important dans la prise en charge de l'asthme et de la RSCaPN. Votre médecin devra mesurer la quantité d'IgE au moyen d'une analyse de sang et vous peser avant de commencer le traitement par Omlyclo. En bloquant l'IgE, Omlyclo aide à interrompre le processus allergique inflammatoire dans l'asthme allergique.

Il a été prouvé en clinique que le fait d'ajouter Omcyclo en injection au traitement par des corticostéroïdes pour inhalation aide à réduire le nombre de crises d'asthme. On ne sait pas si Omlyclo est efficace pour traiter d'autres types d'allergies.

Urticaire chronique idiopathique (UCI)
Omlyclo (omalizumab) bloque une substance appelée *immunoglobuline E* (ou, plus simplement, IgE) que produit notre corps. En se liant à l'IgE, Omlyclo freine l'activation de certaines cellules de l'organisme ainsi que la libération d'histamine et d'autres substances chimiques. Il aide ainsi à réduire les symptômes de l'UCI, notamment les démangeaisons et les plaques d'urticaire.

Les ingrédients de Omlyclo sont :

Ingrédient médicinal : Omalizumab

Ingrédients non médicinaux : **Solution pour injection dans une seringue préremplie ou un stylo prérempli:** chlorhydrate de L-arginine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, eau pour injection, L-histidine, polysorbate 20.

Omlyclo se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :
Omlyclo est fourni sous forme de solution prête à l'emploi dans une seringue préremplie ou un stylo prérempli. La seringue préremplie est disponible en 75 mg, 150 mg et 300 mg d'omalizumab. Le stylo prérempli est disponible en 300 mg d'omalizumab.

N'utilisez pas Omlyclo dans les cas suivants :

- si vous êtes hypersensible (allergique) à l'omalizumab ou à tout autre ingrédient d'Omlyclo (voir ci-dessus), ou si vous avez déjà eu une réaction allergique après avoir reçu une injection d'Omlyclo.

Le capuchon d'aiguille d'Omlyclo ne contient pas de latex de caoutchouc naturel ni de caoutchouc naturel sec.

Les professionnels de la santé doivent savoir qu'Omlyclo utilise un système de codes couleur différent de celui de Xolair pour l'identification des doses. Veillez à sélectionner la dose correcte en fonction du code couleur spécifique indiqué sur l'emballage.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Omlyclo, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Une réaction d'hypersensibilité à certains médicaments (voir la section **Ne prenez pas Omlyclo** ci-dessus)
- Toute autre hypersensibilité connue (voir la section **Ne prenez pas Omlyclo** ci-dessus)
- Des allergies à ce médicament ou à ses ingrédients, ou aux composantes du flacon (voir ci-dessus les sections **Quels sont les ingrédients dans Omlyclo?** et **Ne prenez pas Omlyclo**)
- Si vous vivez dans une région où les infections parasitaires sont fréquentes ou si vous voyagez dans une telle région, veuillez en informer votre médecin. Omlyclo peut diminuer votre résistance aux infections parasitaires. Si vous suivez un traitement contre une infection parasitaire, dites-le à votre médecin. Omlyclo peut réduire l'efficacité de votre traitement.

Autres mises en garde à connaître :

Omlyclo n'est pas un médicament de secours. Vous ne devez pas l'utiliser pour traiter une crise d'asthme subite. Il ne remplace pas les médicaments que vous prenez déjà.

Une faiblesse ou une paralysie des membres ou du visage, une perte de sensation, une difficulté à parler ou à comprendre, ou une perte de vision transitoire d'un œil pourraient être les symptômes d'un accident ischémique transitoire (AIT) ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC). Consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un de ces symptômes.

Emploi chez l'enfant

Asthme allergique : Omlyclo n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 6 ans.

Rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale (RSC-PN) : Omlyclo n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans.
Urticaire idiopathique chronique (UCI) : Omlyclo n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.

La seringue préremplie Omlyclo à 300 mg et le stylo prérempli Omlyclo (toutes teneurs) ne sont pas destinés aux enfants de moins de 12 ans. Les seringues préremplies Omlyclo de 75 mg et de 150 mg peuvent être utilisées chez les enfants de 6 à 11 ans atteints d'asthme allergique.

Emploi chez la femme enceinte

Demandez conseil à votre médecin, à votre pharmacien ou à une infirmière avant de prendre un médicament, quel qu'il soit.

Si vous êtes enceinte ou que vous pensez l'être, dites-le à votre médecin avant de commencer à recevoir Omlyclo. Votre médecin discutera avec vous des bienfaits possibles et des risques associés au fait de prendre ce médicament durant la grossesse. Si vous tombez enceinte pendant votre traitement par Omlyclo, avisez votre médecin sans tarder.

Emploi chez la femme qui allaite

Demandez conseil à votre médecin, à votre pharmacien ou à une infirmière avant de recevoir un médicament, quel qu'il soit.

Si vous allaitez, dites-le à votre médecin On ne sait pas si l'omalizumab, l'ingrédient actif d'Omlyclo, passe dans le lait maternel, ni quels effets cela aurait sur votre bébé. Votre médecin discutera avec vous des bienfaits possibles et des risques associés au fait de prendre ce médicament pendant l'allaitement.

Fécondité

On ne dispose d'aucune donnée sur la fécondité chez l'être humain pour Omlyclo.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pourriez ressentir des étourdissements, de la somnolence ou de la fatigue après avoir reçu Omlyclo. Le cas échéant, vous ne devez pas conduire un véhicule ni utiliser de machines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits suivants pourraient interagir avec Omlyclo :

Si vous prenez actuellement d'autres médicaments ou si vous en avez pris dernièrement, même s'il s'agit de produits vendus sans ordonnance (en vente libre), dites-le à votre médecin ou à une infirmière. N'arrêtez jamais d'un coup de prendre vos corticostéroïdes pour inhalation ou un autre médicament contre l'asthme, ni le médicament que vous utilisez pour traiter votre UCI, et ne changez pas la dose vous-même, sauf si votre médecin vous demande de le faire.

Même si Omlyclo peut être employé avec d'autres médicaments contre l'asthme, ou avec des antihistaminiques H1 ou H2 et des antagonistes des récepteurs des leucotriènes (ARL) pour le traitement de l'UCI, il est important, avant de recevoir Omlyclo, de dire à votre médecin quels sont les autres

médicaments que vous prenez.

Comment utiliser Omlyclo :
Omlyclo est administré sous forme d'injection sous la peau (appelée *injection sous-cutanée*).

Injection de Omlyclo à l'aide de la seringue préremplie ou du stylo prérempli

- Vous et votre médecin déciderez si vous devriez vous injecter vous-même Omlyclo. Les 3 premières doses sont administrées par un professionnel de la santé ou sous la supervision d'un professionnel de la santé (voir l'encadré **IMPORTANTES** 7 Mises en garde et précautions).
- Il est important d'avoir reçu une formation adéquate sur la façon d'injecter le médicament avant de vous l'injecter vous-même.
- Un aidant (par exemple un parent) peut également vous administrer votre injection d'Omlyclo après avoir reçu la formation appropriée.

Pour obtenir des instructions détaillées sur la façon d'injecter Omlyclo, voir « **Mode d'emploi de la seringue préremplie d'Omlyclo** » ou les « **Mode d'emploi de le stylo prérempli d'Omlyclo** » à la fin de cette section.

Formation pour reconnaître les réactions allergiques graves
Il est également important de ne pas vous injecter Omlyclo vous-même tant que vous n'avez pas reçu de formation de votre professionnel de la santé sur :

- comment reconnaître les premiers signes et symptômes de réactions allergiques graves.
- que faire si les signes se produisent.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur les premiers signes et symptômes des réactions allergiques graves, voir la section « **Surveiller les signes de réactions allergiques et d'autres effets secondaires graves** ».

Asthme

Votre médecin vous dira, selon la dose dont vous avez besoin, s'il doit vous faire 1, 2 ou 3 injections. Si vous avez besoin de plus d'une injection par dose, chaque injection se fera sur un point différent du corps.

Vous recevrez 75, 150, 225 ou 300 mg toutes les 4 semaines, ou 225, 300 ou 375 mg toutes les 2 semaines. Vous devrez probablement continuer à prendre votre médicament actuel contre l'asthme durant le traitement par Omlyclo. Après 16 semaines de traitement, il est possible que vous puissiez arrêter de prendre vos autres médicaments ou en réduire la dose. Votre médecin en discutera avec vous. Vous ne devez pas réduire la dose de vos autres médicaments contre l'asthme sans d'abord en parler à votre médecin, même si vous vous sentez mieux.

Rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale (RSC-PN) Vous devrez recevoir entre 1 et 4 injections à la fois. Vous devrez recevoir les injections toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines, comme prescrit par votre médecin.

Continuez à prendre votre médicament actuel contre la RSCaPN pendant le traitement par Omlyclo.

N’arrêtez pas de prendre des médicaments contre la RSCaPN sans en parler à votre médecin.

Urticaire chronique idiopathique (UCI)

Omlyclo à 150 mg ou 300 mg est administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. L’efficacité d’Omlyclo chez les patients atteints d’UCI dépend de la quantité injectée.

INSTRUCTIONS D'UTILISATION DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE OMLYCLO

Lire et suivre les instructions d'utilisation fournies avec la seringue préremplie Omlyclo avant de commencer à l'utiliser et à chaque obtention de nouvelles fournitures. Il peut y avoir de nouvelles informations. Avant d'utiliser la seringue préremplie Omlyclo pour la première fois, votre prestataire de soins de santé doit vous montrer comment l'utiliser.

Les enfants (de 6 à 11 ans) ne doivent pas utiliser la seringue préremplie Omlyclo pour s'effectuer l'injection. Toutefois, si leur prestataire de soins de santé l'estime approprié, un aidant peut leur administrer l'injection après une formation adéquate.

Pièces de la seringue préremplie (voir Figure A)

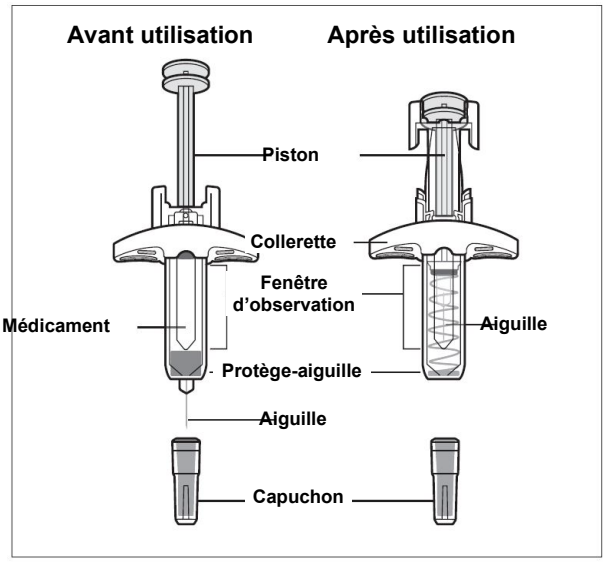


Figure A

Choisir la seringue préremplie correcte ou la bonne combinaison de seringues préremplies.

Les seringues préremplies Omlyclo sont disponibles en **3 dosages** (voir **Figure B**). **Ces instructions s'appliquent à tous les dosages.**

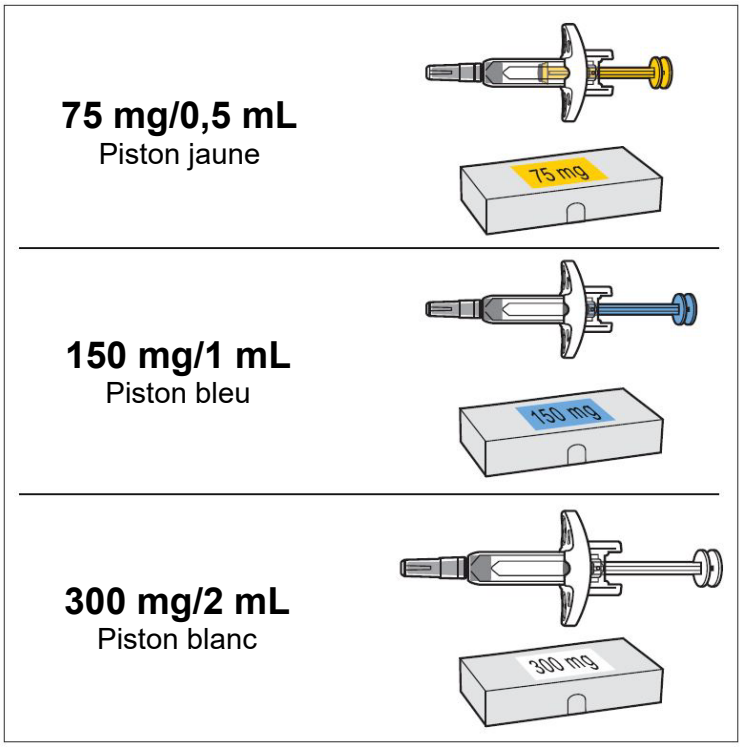


Figure B

La dose qui vous a été prescrite peut nécessiter plusieurs injections. Le **tableau de posologie** (**Figure C**) ci-dessous présente la combinaison de seringues préremplies nécessaire pour administrer votre dose complète. Consultez l'étiquette de l'emballage Omlyclo pour vérifier que vous avez reçu la seringue préremplie ou la combinaison de seringues préremplies correcte pour la dose prescrite. Si votre dose nécessite plusieurs injections, effectuez toutes les injections nécessaires immédiatement l'une après l'autre. Pour toute autre question, communiquez avec votre prestataire de soins de santé.

Important

Si la dose est destinée à un enfant de moins de 12 ans, il est recommandé de n'utiliser que des seringues préremplies jaunes (75 mg) et bleues (150 mg). Consultez le **tableau de posologie (Figure C)** ci-dessous pour connaître la combinaison de seringues préremplies recommandée pour les enfants de moins de 12 ans. Pour toute autre question concernant le **tableau de posologie**, communiquez avec votre prestataire de soins de santé.

Tableau de posologie

Dose (mg)	Seringues préremplies nécessaires pour la dose	Jaune (75 mg)	Bleue (150 mg)	Blanc (300 mg)
75	1 Jaune			
150	1 Bleue			
225	1 Jaune + 1 Bleue			
300 (12 ans et plus)	1 Blanc			
300 (enfants de moins de 12 ans)	2 Bleue			
375 (12 ans et plus)	1 Jaune + 1 Blanc			
375 (enfants de moins de 12 ans)	1 Jaune + 2 Bleue			
450 (12 ans et plus)	1 Bleue + 1 Blanc			
450 (enfants de moins de 12 ans)	3 Bleue			
525 (12 ans et plus)	1 Jaune + 1 Bleue + 1 Blanc			
525 (enfants de moins de 12 ans)	1 Jaune + 3 Bleue			
600 (12 ans et plus)	2 Blanc			
600 (enfants de moins de 12 ans)	4 Bleue			

Figure C

Remarque : Votre prestataire de soins de santé peut prescrire une combinaison différente de seringues préremplies pour votre dose complète.

Comment dois-je conserver Omlyclo ?

- **Conservez la** seringue préremplie non utilisée **dans l'emballage d'origine au réfrigérateur entre 2 °C et 8 ºC.**

- **Ne pas** retirer la seringue préremplie de son emballage d'origine pendant la conservation.
- Conservez la seringue préremplie dans l'emballage d'origine jusqu'à son utilisation pour la protéger de la lumière.
- **Ne pas** congeler.
- **Ne pas** utiliser si la seringue préremplie a été congelée.
- Avant d'administrer l'injection, l'emballage peut être retiré du réfrigérateur et remis au réfrigérateur si nécessaire. La durée totale en dehors du réfrigérateur ne peut pas dépasser 7 jours. Si la seringue préremplie est exposée à des températures supérieures à 25 °C, **ne pas** l'utiliser et la mettre au rebut dans un conteneur pour objets tranchants et pointus.
- **Garder la seringue préremplie, le récipient pour objets pointus et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants. La seringue préremplie contient de petites pièces.**

Informations importantes

- Omlyclo est réservé à l'injection sous-cutanée (injecter directement dans la couche de graisse sous-cutanée).
- La seringue préremplie possède un protège-aiguille qui sera activé pour recouvrir l'aiguille une fois l'injection terminée. Le protège-aiguille permettra d'éviter les piqûres accidentelles aux personnes qui manipulent la seringue préremplie après l'injection.
- **Ne pas** ouvrir l'emballage scellé tant que vous n'êtes pas prêt(e) à effectuer l'injection à l'aide de la seringue préremplie.
- **Ne pas** utiliser si l'emballage ou la seringue préremplie est endommagé(e) ou n'est pas intact(e).
- **Ne pas** retirer le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt(e) à effectuer l'injection à l'aide de la seringue préremplie.
- **Ne pas** utiliser si la seringue préremplie a chuté sur une surface dure ou est tombée après le retrait du capuchon.
- **Ne pas** réutiliser la même seringue préremplie.
- **Ne pas** laisser la seringue préremplie sans surveillance.
- **Ne jamais** tenter de démonter la seringue préremplie.
- **Ne pas** tirer sur le piston.

Préparation à l'injection

1. Sortir le carton contenant la seringue préremplie du réfrigérateur.

a**.** Si vous avez besoin de plusieurs seringues préremplies pour administrer la dose prescrite (voir **Figure C**), sortez tous les cartons du réfrigérateur au même moment (chaque carton contient une seringue préremplie). Les opérations suivantes doivent être réalisées pour chaque seringue préremplie.

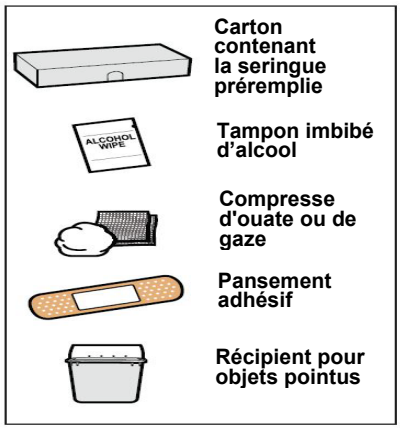


Figure D

2. Rassembler les fournitures nécessaires pour administrer l'injection (voir Figure D).

- Carton contenant la seringue préremplie
- **Non compris dans le carton :**
  - Tampon imbibé d'alcool
  - Compresse d'ouate ou de gaze
  - Pansement adhésif
  - Récipient pour objets pointus

Remarque : La dose prescrite peut nécessiter plusieurs seringues préremplies. Consultez le **tableau de posologie** pour plus de renseignements à ce sujet. Chaque carton contient une seringue préremplie.

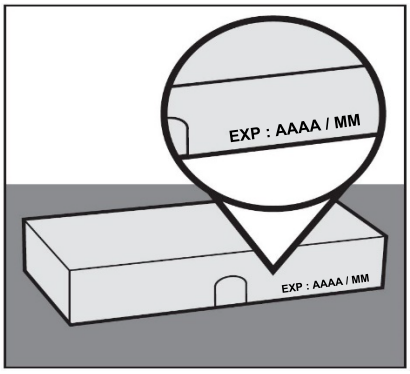


Figure E

3. Vérifier la date de péremption sur le carton (voir Figure E).

- **Ne pas** utiliser si la date de péremption est dépassée.
- Le cas échéant, mettez le carton au rebut en toute sécurité dans un récipient pour objets pointus (voir **Étape 17. Mettre au rebut la seringue préremplie**) et communiquez avec le prestataire de soins de santé.

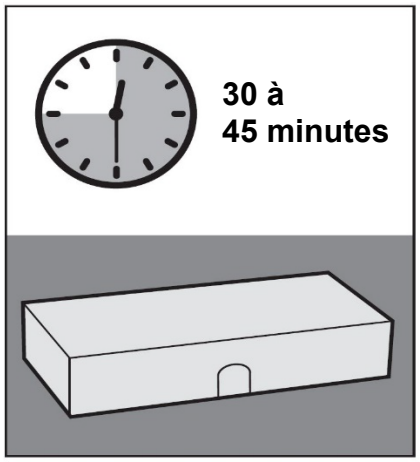


Figure F

4. Laisser la seringue préremplie atteindre la température ambiante.

a. Posez le carton non ouvert sur une surface plane et propre pendant au moins 30 à 45 minutes pour le laisser revenir à température ambiante. Laissez la seringue préremplie dans le carton pour la protéger de la lumière (voir **Figure F**).

- **Ne pas** réchauffer la seringue préremplie à l'aide de sources de chaleur telles que l'eau chaude ou un four micro-ondes.
- L'injection pourrait être inconfortable si la seringue préremplie n'arrive pas à température ambiante, et son piston pourrait ne pas s'enfoncer facilement.

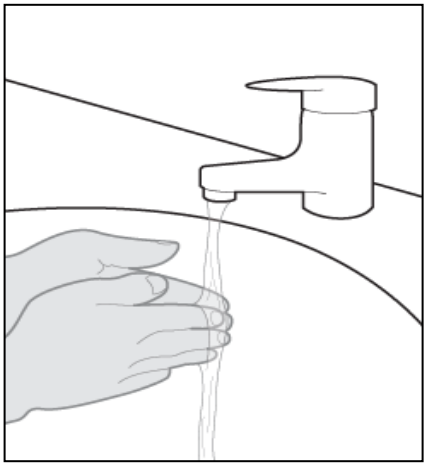


Figure G

5. Se laver les mains.

a. Lavez-vous les mains à l'eau et au savon, et séchez-les bien (voir **Figure G**).

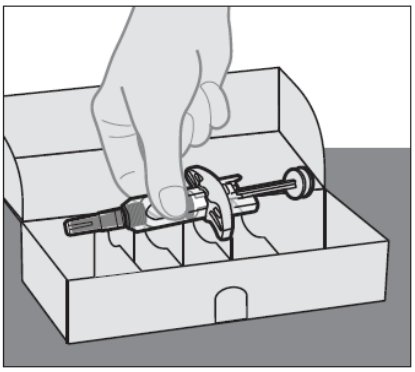


Figure H

6. Retirer la seringue préremplie du carton

a. Ouvrez le carton.

b. En tenant le corps de la seringue, soulevez la seringue préremplie du carton (voir **Figure H**)

- **Ne pas** toucher le piston ou le capuchon lors du retrait de la seringue préremplie du carton.

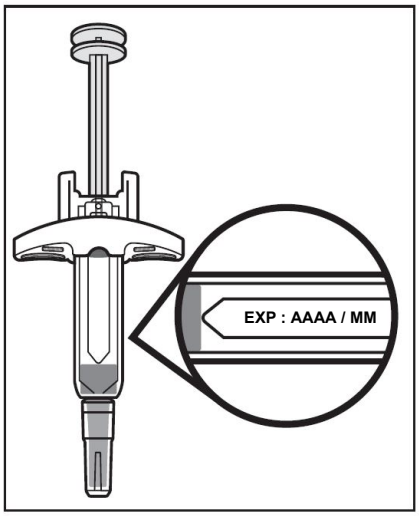


Figure I

7. Inspecter la seringue préremplie.

a. Examinez la seringue préremplie et vérifiez que le médicament (Omlyclo) et la posologie sont corrects.

b. Inspectez la seringue préremplie et assurez-vous qu'elle n'est ni fissurée ni endommagée.

- **Ne pas** utiliser la seringue préremplie si elle est endommagée ou n'est pas intacte.

c. Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette de la seringue préremplie (voir **Figure I**).

- **Ne pas** utiliser si la date de péremption est dépassée.

Remarque : Si la date de péremption n'est pas visible dans la fenêtre d'observation, vous pouvez faire pivoter le cylindre intérieur de la seringue préremplie pour visualiser la date de péremption.

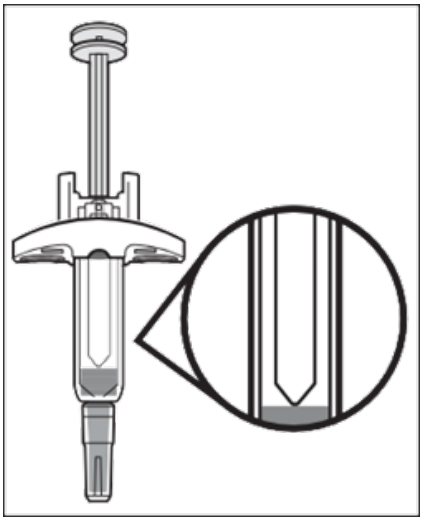


Figure J

8. Inspecter le médicament.

a. Examinez le médicament et assurez-vous que le liquide est limpide à légèrement trouble, incolore à jaune-brunâtre pâle et exempt de particules (voir **Figure J**).

- **Ne pas** utiliser la seringue préremplie si le liquide est décoloré, nettement trouble ou contient des particules.
- Le liquide peut contenir des bulles d'air. Cela est normal.
- **Ne pas** tenter d'éliminer les bulles d'air.

b. Si le médicament n'a pas l'aspect décrit ou si la date de péremption est dépassée, mettez au rebut la seringue préremplie en toute sécurité dans un récipient pour objets pointus (voir **Étape 17**) et communiquez avec votre prestataire de soins de santé.

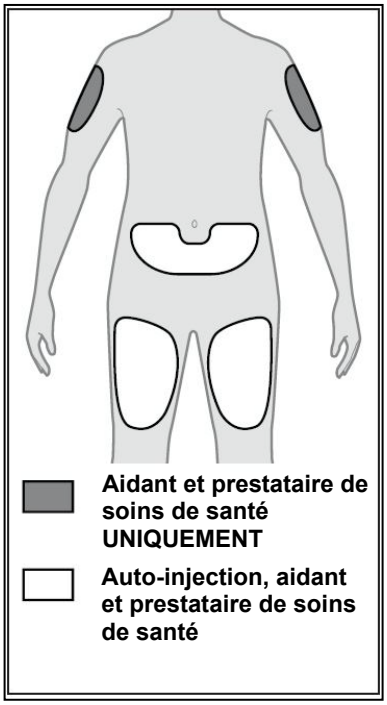


Figure K

9. Choisir un site d'injection (voir Figure K)

a. Si vous vous administrez l'injection, vous pouvez choisir :

- le devant des cuisses.
- le bas du ventre (partie inférieure de l'abdomen), sauf dans une zone de 5 cm autour du nombril.

b. Si un aidant ou un prestataire de soins de santé administre l'injection, il/elle peut choisir :

- la partie extérieure du haut du bras.
- le devant des cuisses.
- le bas du ventre (partie inférieure de l'abdomen), sauf dans une zone de 5 cm autour du nombril.

- **Ne pas** effectuer l'injection dans des grains de beauté, cicatrices, ecchymoses (bleus) ou des zones de peau sensibles, rouges, dures ou présentant des lésions cutanées.
- **Ne pas** injecter à travers des vêtements. Le site d'injection doit être exposé, la peau doit être propre.
- Si la dose qui vous a été prescrite nécessite plusieurs injections, les injections doivent être espacées d'au moins 2 cm l'une de l'autre.

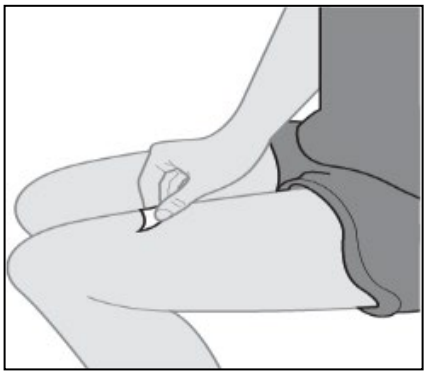


Figure L

10. Nettoyer le site d'injection.

a. Nettoyez le site d'injection d'un geste circulaire avec un tampon imbibé d'alcool (voir **Figure L**).

b. Laissez la peau sécher 10 secondes avant d'effectuer l'injection.

- **Ne pas** éventer ou souffler sur la zone propre.
- **Ne pas** toucher à nouveau le site d'injection avant d'effectuer l'injection.

Pour administrer l'injection

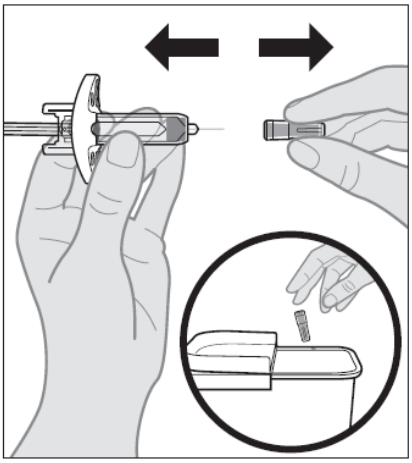


Figure M

11. Retirer le capuchon.

a. Tenez la seringue préremplie d'une main par le corps de la seringue.

b. Tirez délicatement le capuchon en tirant bien droit de l'autre main (voir **Figure M**).

- **Ne pas** retirer le capuchon avant d'être prêt à effectuer l'injection.
- **Ne pas** tordre le capuchon.
- **Ne pas** tenir, pousser ou tirer le piston pendant que vous retirez le capuchon.
- Quelques gouttes de liquide peuvent apparaître au bout de l'aiguille. Cela est normal.

c. Jetez immédiatement le capuchon dans un récipient pour objets pointus (voir **Étape 17. Mettre au rebut la seringue préremplie** et **Figure M**).

- **Ne pas** remettre le capuchon sur la seringue préremplie.
- **Ne pas** toucher l'aiguille ni la laisser toucher des surfaces après le retrait du capuchon.

12. Insérer la seringue préremplie dans le site d'injection.

a. Pincez délicatement le pli de la peau au site d'injection d'une main. Tenez fermement le pli de la peau jusqu'à la fin de l'injection.

Remarque : Il est important de pincer la peau pour bien procéder à l'injection sous la peau (dans la couche de graisse), mais pas plus profondément (dans le muscle).

b. D'un geste rapide et court, insérez l'aiguille jusqu'au bout dans le pli de peau à un angle d'environ 45 degrés (voir **Figure N**).

Remarque : Il est important de bien respecter cet angle afin que le médicament soit bien injecté sous la peau (dans la couche de graisse); sinon l'injection pourrait être inconfortable et le médicament inefficace.

- **Ne pas** toucher le piston pendant l'insertion de l'aiguille dans la peau.
- **Ne pas** insérer l'aiguille à travers des vêtements.
- Une fois l'aiguille insérée, maintenez fermement la seringue préremplie en place **sans** changer l'angle d'injection ni réinsérer l'aiguille. Le patient ne doit pas bouger et doit éviter tout mouvement brusque pendant l'injection

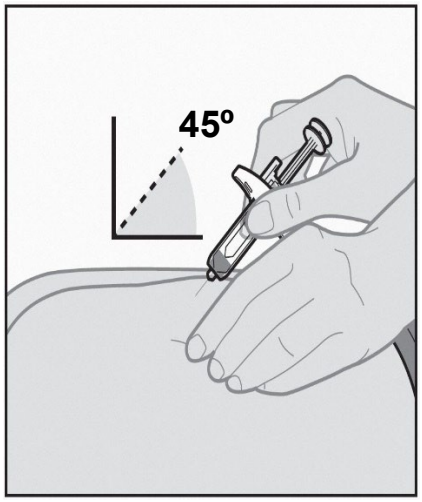


Figure N

13. Administrer l'injection.

a. Enfoncez lentement le piston **jusqu'au bout** et jusqu'à ce que la dose complète de médicament soit injectée et que la seringue préremplie soit vide (voir **Figure O**).

- **Ne pas** changer la position de la seringue préremplie une fois l'injection commencée.
- Si le piston n'est pas totalement enfoncé, le protège-aiguille ne recouvrira pas l'aiguille lorsqu'elle sera retirée.

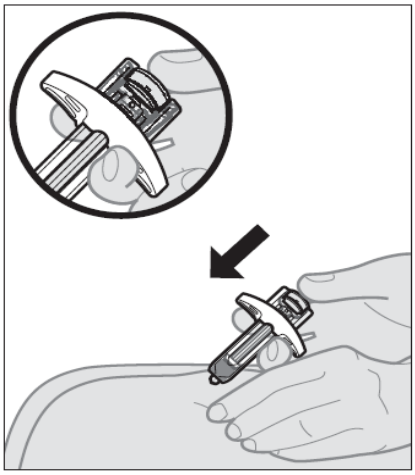


Figure O

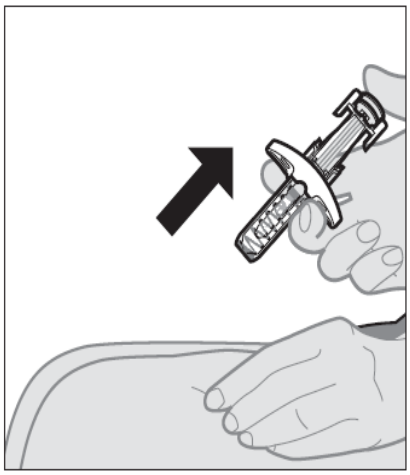


Figure P

14. Retirer la seringue préremplie du site d'injection.

a. Une fois la seringue préremplie vide, relevez lentement le pouce du piston jusqu'à ce que l'aiguille soit entièrement recouverte par le protège-aiguille (voir **Figure P**).

- Si l'aiguille n'est pas recouverte, retirez délicatement la seringue préremplie de la peau et jetez la seringue dans un récipient pour objets pointus (voir **Étape 17. Mettre au rebut la seringue préremplie**).

b. Retirez la seringue préremplie du site d'injection et relâchez le pli de peau.

- Un saignement est possible (voir **Étape 15. Soin du site d'injection**).
- **Ne pas** réutiliser la seringue préremplie.

15. Soin du site d'injection.

a. En cas de saignement ou de présence d'une goutte de liquide au site d'injection, traitez le site d'injection en appuyant délicatement, sans frotter, une compresse d'ouate ou de gaze sur le site et appliquez un pansement adhésif si nécessaire.

- **Ne pas** frotter le site d'injection.

b. En cas de contact cutané avec le médicament, lavez la zone qui a touché le médicament avec de l'eau.

16. Si la dose prescrite nécessite plusieurs injections :

a. Jetez la seringue préremplie usagée ucomme décrit à l'**Étape 17. Mettre au rebut la seringue préremplie.**

b. Répétez l'**Étape 2** à l'**Étape 15** pour l'injection suivante en utilisant une nouvelle seringue préremplie.

- Veillez à effectuer chaque injection à **au moins 2 cm** de distance l'une de l'autre.
- Effectuez toutes les injections requises pour la dose prescrite, l'une après l'autre.
- Pour toute autre question, communiquez avec votre prestataire de soins de santé.

Après l'injection



Figure Q

17. Mettre au rebut la seringue préremplie.

a. Mettez la seringue préremplie usagée dans un récipient pour objets pointus tout de suite après son utilisation (voir **Figure Q**).

- La seringue préremplie Omlyclo est à dose unique et non réutilisable.
- **Ne pas** tenter de replacer le capuchon sur la seringue préremplie.
- **Ne pas** jeter la seringue préremplie avec les déchets ménagers.
- Si vous n'avez pas de récipient pour objets pointus, vous pouvez utiliser un conteneur pour déchets ménagers étanche et résistant aux perforations.
- Demandez à votre médecin ou pharmacien comment disposer correctement du récipient pour objets pointus. Il existe peut-être des réglementations locales à ce sujet.

INSTRUCTIONS D'UTILISATION DU 75 mg STYLO PRÉREMPLI OMLYCLO

Lisez et suivez les instructions d'utilisation fournies avec le stylo prérempli Omlyclo avant de commencer à l'utiliser et chaque fois que vous obtenez un nouveau remplissage. Il peut y avoir de nouvelles informations. Avant d'utiliser Omlyclo, assurez-vous que votre professionnel de santé vous montre la bonne façon de l'utiliser.

Adolescents âgés de 12 ans et plus : Le stylo prérempli Omlyclo peut être administré par auto-injection sous la supervision d'un adulte. Le stylo prérempli Omlyclo (toutes les doses) est destiné à être utilisé uniquement chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

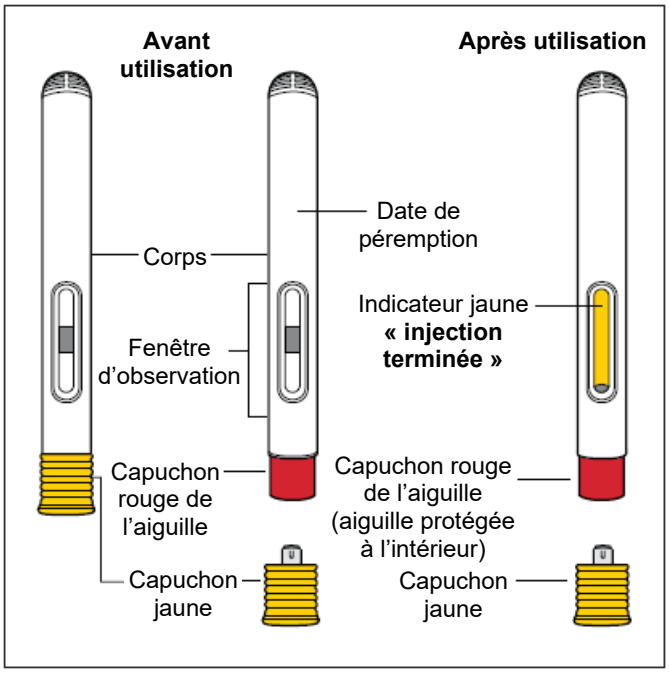


Figure A

Choisissez le stylo prérempli correct ou une combinaison de stylos préremplis.
Les stylos préremplis Omlyclo sont disponibles en 3 concentrations de dose (voir **Figure B**).

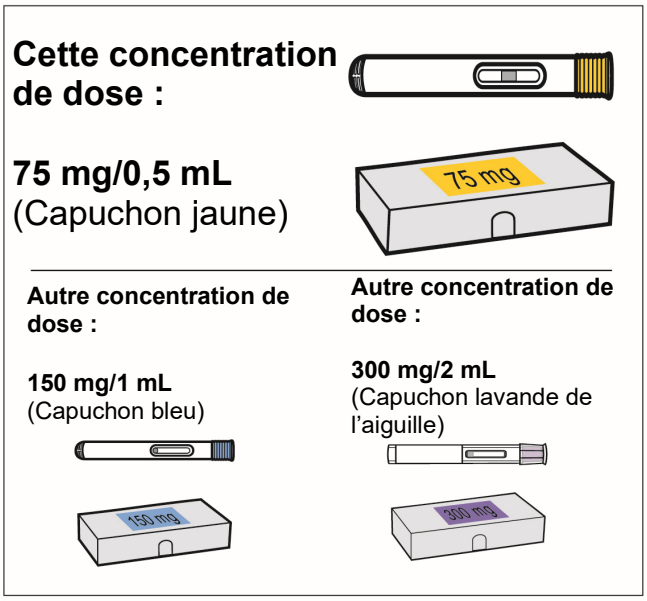


Figure B

La dose prescrite peut nécessiter plus d'une injection. Le tableau de posologie (**Figure C**) ci-dessous montre la combinaison de stylos préremplis nécessaires pour administrer la dose complète. Vérifiez l'étiquette sur le carton d'Omlyclo pour vous assurer que vous avez reçu le bon stylo prérempli ou la bonne combinaison de stylos préremplis pour la dose prescrite. Si votre dose nécessite plus d'une injection, effectuez toutes les injections pour la dose prescrite, immédiatement les unes après les autres. Contactez votre professionnel de santé si vous avez des questions.

Tableau de posologie

Dose (mg)	Nombre de stylos nécessaires pour la dose	Jaune (75 mg)	Bleue (150 mg)	Lavande (300 mg)
75	1 Jaune			
150	1 Bleue			
225	1 Jaune + 1 Bleue			
300	1 Lavande			
375	1 Jaune + 1 Lavande			
450	1 Bleue + 1 Lavande			
525	1 Jaune + 1 Bleue + 1 Lavande			
600	2 Lavande			

Figure C

Remarque : Votre professionnel de santé peut prescrire une combinaison différente de stylos préremplis pour la dose complète.

Comment dois-je conserver Omlyclo ?

- Conservez le stylo prérempli non utilisé dans le carton d'origine au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
- Avant l'administration d'une injection, le carton peut être retiré du réfrigérateur et remis à l'intérieur si nécessaire. Le temps total combiné hors du réfrigérateur ne doit pas dépasser 7 jours. Si l'Omlyclo est exposé à des températures supérieures à 25 °C, ne l'utilisez **PAS** et jetez-le dans un récipient pour objets pointus.
- Ne retirez **PAS** le stylo prérempli de son emballage d'origine pendant sa conservation.
- Conservez le stylo prérempli à l'abri de la lumière directe du soleil.
- Ne le congelez **PAS**. N'utilisez **PAS** le stylo prérempli s'il a été congelé.
- **Gardez le stylo prérempli, le récipient pour objets pointus et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.**

Informations importantes

- N'utilisez **PAS** le carton s'il est endommagé ou semble avoir été altéré.
- N'ouvrez **PAS** le carton tant que vous n'êtes pas prêt à administrer l'injection.
- N'utilisez **PAS** le stylo prérempli s'il est endommagé ou semble avoir été altéré.
- Ne retirez **PAS** le capuchon du stylo prérempli tant que vous n'êtes pas prêt à administrer l'injection d'Omlyclo.
- N'utilisez **PAS** le stylo prérempli s'il est tombé sur une surface dure ou en cas de chute après le retrait de son capuchon.

- N’essayez **PAS** de démonter le stylo prérempli à aucun moment.
- Ne nettoyez **PAS** et ne touchez **PAS** le capuchon de l’aiguille.

Préparation à l’injection

1. Sortez le carton contenant le stylo prérempli du réfrigérateur.

1.a. Si vous avez besoin de plus d’un stylo prérempli pour administrer la dose prescrite (voir **Figure C**), sortez tous les cartons du réfrigérateur au même moment (chaque carton contient 1 stylo prérempli). Suivez les étapes ci-dessous pour chaque stylo prérempli.

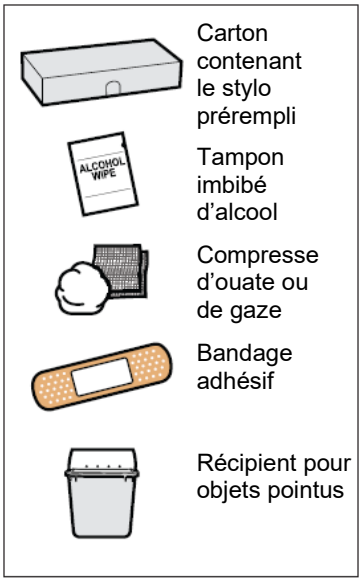


Figure D

2. Rassemblez les fournitures nécessaires pour administrer votre injection (voir la Figure D).

2a. Carton contenant le stylo prérempli Omlyclo Non inclus dans le carton :

- Tampon imbibé d’alcool
- Compresse d’ouate ou de gaze
- Bandage adhésif
- Récipient pour objets pointus

Remarque : Vous pourriez avoir besoin de plus d’un stylo prérempli Omlyclo pour la dose prescrite. Consultez le tableau de posologie (**Figure C**) pour plus d’informations. Chaque carton Omlyclo contient 1 stylo prérempli.

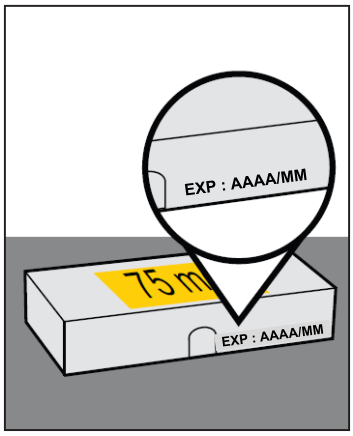


Figure E

3. Vérifiez la date de péremption (EXP:) sur l’emballage (voir Figure E).

- N’utilisez **PAS** le stylo prérempli si la date de péremption est dépassée.
- Si la date de péremption est dépassée, jetez le stylo prérempli dans un récipient pour objets pointus (voir **étape 17**) et contactez votre professionnel de santé.

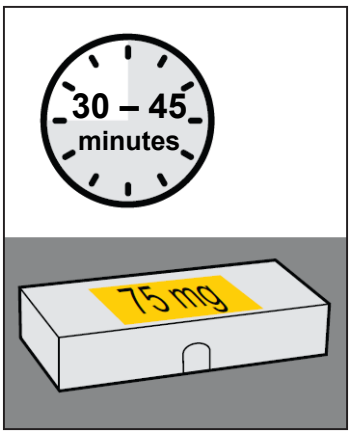


Figure F

4. Laissez le stylo prérempli atteindre la température ambiante.

4a. Laissez le carton sur une surface plane et propre pendant 30 à 45 minutes pour que le stylo prérempli se réchauffe sans intervention à température ambiante. Laissez le stylo prérempli dans le carton pour le protéger de la lumière (voir **Figure F**).

- Si le stylo prérempli n'atteint pas la température ambiante, cela pourrait provoquer des désagréments.
- Ne chauffez **PAS** le stylo prérempli avec des sources de chaleur telles que l'eau chaude ou un micro-ondes.

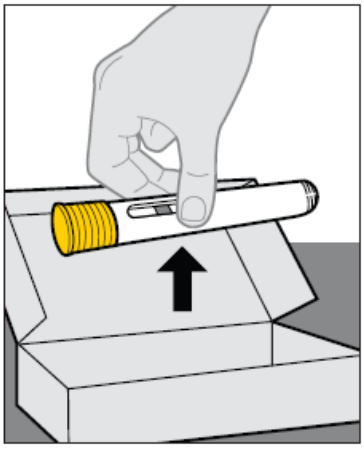


Figure G

5. Ouvrez le carton,

5a. Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau.

5b. Sortez le stylo prérempli de l'emballage en le tenant par le milieu (voir **Figure G**).

- Ne retournez **PAS** le carton à l'envers pour retirer le stylo prérempli, car cela risquerait de l'endommager.
- Ne tenez **PAS** le stylo prérempli par le capuchon.
- Ne retirez **PAS** le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt à administrer l'injection.

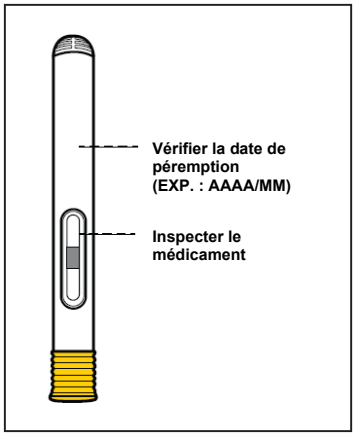


Figure H

6. Vérifiez le stylo prérempli.

6a. Regardez à travers la fenêtre d'observation du stylo prérempli pour vérifier que le liquide est clair à légèrement trouble, incolore à jaunâtre pâle, et exempt de particules ou de flocons. Vous remarquerez peut-être des bulles d'air dans le médicament, ce qui est normal (voir **Figure H**).

- N'utilisez **PAS** le stylo prérempli si le liquide est décoloré, nettement trouble ou contient des particules ou des flocons.

6b. Vérifiez la date de péremption sur le stylo prérempli. N'utilisez **PAS** le stylo prérempli si la date de péremption est dépassée.

6c. Vérifiez si le stylo prérempli présente des signes de dégradation ou s'il semble avoir été altéré.

- N'utilisez **PAS** le stylo prérempli s'il semble endommagé ou altéré.

6d. Si le médicament ne semble pas conforme à la description ou si la date de péremption est dépassée, jetez le stylo prérempli en toute sécurité dans un récipient pour objets pointus (voir **étape 17**) et contactez votre professionnel de santé (PS).

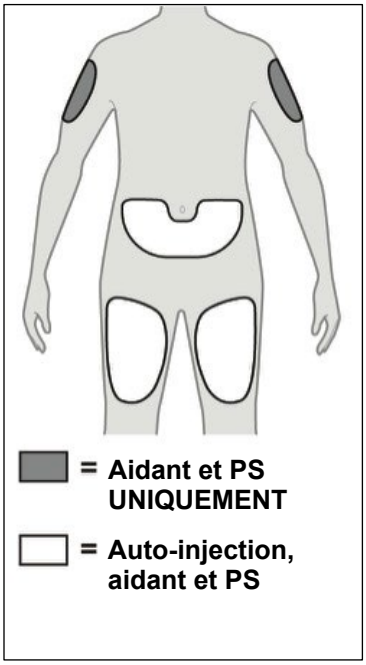


Figure I

7 Choisissez un site d'injection approprié (voir Figure I).

7a. Le site recommandé est :

- Le devant des cuisses. Vous pouvez également faire l'injection au niveau du ventre, sauf dans un rayon de 5 cm autour du nombril.
- La zone extérieure de la partie supérieure du bras (uniquement si vous êtes un aidant ou un professionnel de santé [PS]).

- N'administrez **PAS** vous-même l'injection dans le haut du bras.
- N'administrez **PAS** l'injection dans les grains de beauté, les cicatrices, les ecchymoses, ou dans des zones où la peau est sensible, rouge ou dure, ou présente des lésions cutanées.
- N'administrez **PAS** l'injection à travers les vêtements. Le site d'injection doit être exposé, la peau doit être propre.
- Si la dose prescrite nécessite plus d'une injection, assurez-vous que vos injections sont espacées d'au moins 2 cm l'une de l'autre.

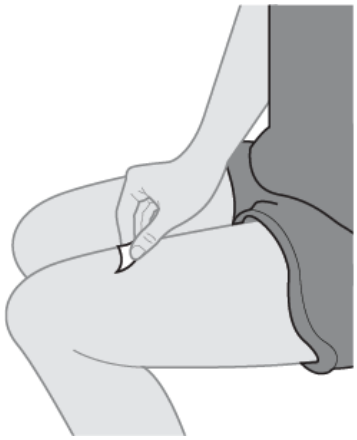


Figure J

8. Nettoyez le site d'injection.

8a. Essuyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool dans un mouvement circulaire et laissez-le sécher à l'air pendant 10 secondes (voir **Figure J**).

- Ne touchez **PLUS** le site d'injection avant d'administrer l'injection.
- Ne ventilez **PAS** ou ne soufflez **PAS** sur la zone propre.

Pour administrer l'injection

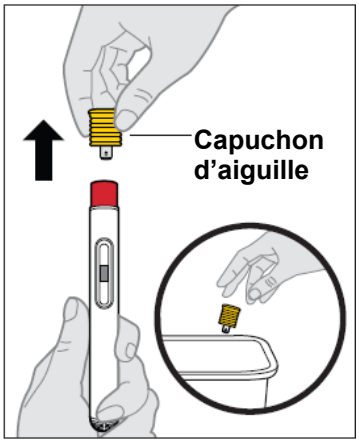


Figure K

9. Retirez le capuchon.

9a. Tenez fermement le stylo prérempli d'une main et retirez le capuchon directement de l'autre main (voir **Figure K**).

- Ne tordez **PAS** tordre le capuchon.
- Ne remettez **PAS** le capuchon sur le stylo prérempli.

9b. Jetez le capuchon dans les déchets ménagers ordinaires.

- Ne nettoyez **PAS** et ne touchez **PAS** le capuchon de l'aiguille à l'extrémité du stylo prérempli.

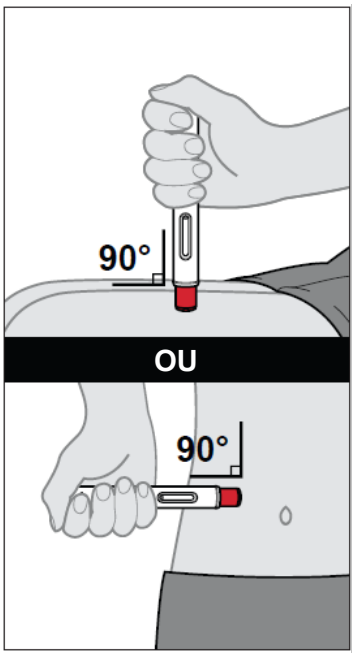


Figure L

10. Positionnez le stylo prérempli.

10a. Tenez confortablement le stylo prérempli avec le capuchon de l'aiguille directement contre la peau et positionnez-le de manière à pouvoir voir la fenêtre de visualisation.

10b. Sans pincer ni étirer la peau, placez le stylo prérempli contre la peau à un angle de 90 degrés. (voir **Figure L**).

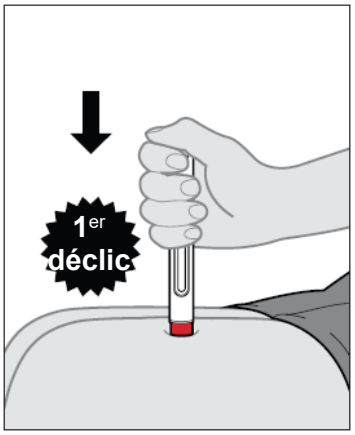


Figure M

11. Commencez l'injection.

11a. Appuyez directement vers le bas et maintenez fermement le stylo prérempli contre la peau. Le 1er déclic indique que l'injection a commencé (voir **Figure M**).

11b. Tenez fermement le stylo prérempli en place.

- Ne modifiez **PAS** l'angle de l'injection et ne retirez pas le stylo prérempli tant que l'injection n'est pas terminée.

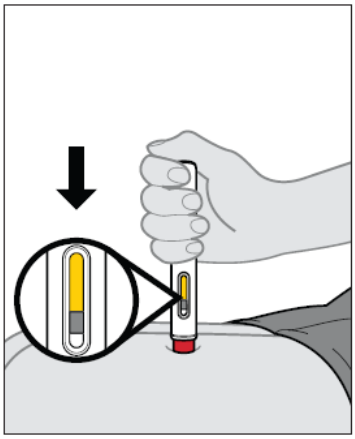


Figure N

12. Surveillez l'injection à l'aide de l'indicateur jaune.

12a. Tenez toujours le stylo prérempli contre la peau. L'indicateur jaune se déplacera dans la fenêtre de visualisation (voir **Figure N**).

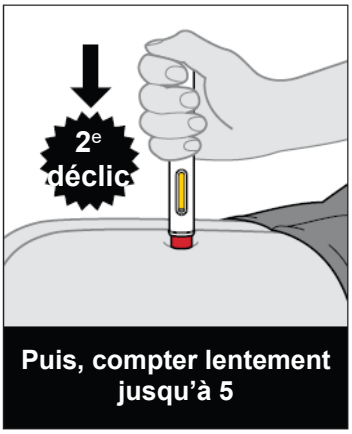


Figure O

13. Terminez l'injection.

13a. Attendez le 2e déclic. Il indique que l'injection est presque terminée (voir **Figure O**).

13b. Après avoir entendu le 2e « déclic », maintenez toujours fermement le stylo prérempli contre la peau et comptez lentement jusqu'à 5 pour vous assurer que l'administration de la dose est terminée (voir **Figure O**).

13c. Tenez le stylo prérempli en position jusqu'à ce que l'indicateur jaune ait cessé de bouger et qu'il remplisse complètement la fenêtre de visualisation, pour vous assurer que l'injection est terminée.

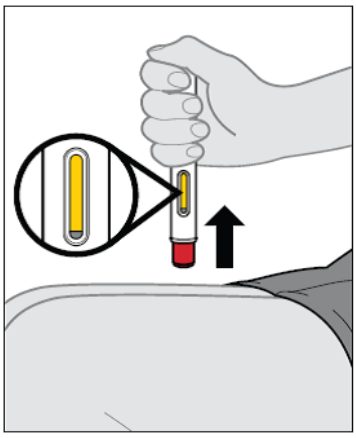


Figure P

14. Retirez le stylo prérempli de la peau et vérifiez l'indicateur jaune (voir Figure P).

14a. Une fois que l'indicateur jaune a cessé de bouger et qu'il remplit entièrement la fenêtre de visualisation, soulevez le stylo prérempli directement de la peau. Le capuchon de l'aiguille se déploie automatiquement et se verrouille sur l'aiguille.

- Si l'indicateur jaune n'a pas entièrement rempli la fenêtre de visualisation, contactez votre professionnel de santé ou votre pharmacien.

15.Soin du site d'injection.

15a. Si un léger saignement se produit ou s'il y a une goutte de liquide au site d'injection, traitez le site d'injection en appuyant doucement, sans frotter, une compresse d'ouate ou de gaze sur le site, et appliquez un bandage adhésif si nécessaire.

- **Ne frottez pas le site d'injection.**

15b. En cas de contact cutané avec le médicament, lavez la zone qui a touché le médicament avec de l'eau.

16. Si la dose prescrite nécessite plus d'une injection :

16a. Jetez le stylo prérempli usagé comme décrit à l'étape 17 et à la **Figure Q**.

16b. Répétez les **étapes 2 à 15** pour l'injection suivante avec un nouveau stylo prérempli.

16c. Choisissez un site d'injection différent pour chaque nouvelle injection **à au moins 2 cm** des autres sites d'injection.

16d. Effectuez toutes les injections requises pour la dose prescrite immédiatement l'une après l'autre. Contactez votre professionnel de santé si vous avez des questions.

Après l'injection



Figure Q

17. Éliminez (jetez) le stylo prérempli.

17a. Mettez le stylo prérempli usagé et les autres fournitures dans un récipient pour objets pointus immédiatement après leur utilisation (voir **Figure Q**).

- Ne réutilisez **PAS** le stylo prérempli.
- Ne remettez **PAS** le capuchon sur le stylo prérempli.
- Ne jetez **PAS** votre récipient pour objets pointus usagé avec les déchets ménagers, sauf si les directives locales l'autorisent.
- Ne recyclez **PAS** le récipient pour objets pointus usagé.

Si vous n'avez pas de récipient pour objets pointus, vous pouvez utiliser un contenant à usage domestique qui :

- est en plastique robuste;
- peut être refermé avec un couvercle étanche et résistant aux perforations, sans que les objets pointus ne puissent en sortir,
- est en position verticale et stable pendant l'utilisation,
- résistant aux fuites et
- correctement étiqueté pour signaler la présence de déchets dangereux à l'intérieur du contenant.

Renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien pour disposer du récipient pour objets pointus de la façon appropriée. Il peut y avoir des réglementations locales concernant leur élimination.

INSTRUCTIONS D'UTILISATION DU 150 mg STYLO PRÉREMPLI OMLYCLO

Lisez et suivez les instructions d'utilisation fournies avec le stylo prérempli Omlyclo avant de commencer à l'utiliser et chaque fois que vous obtenez un nouveau remplissage. Il peut y avoir de nouvelles informations. Avant d'utiliser Omlyclo, assurez-vous que votre professionnel de santé vous montre la bonne façon de l'utiliser.

Adolescents âgés de 12 ans et plus : Le stylo prérempli Omlyclo peut être administré par auto-injection sous la supervision d'un adulte. Le stylo prérempli Omlyclo (toutes les doses) est destiné à être utilisé uniquement chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

Pièces du stylo prérempli (voir la Figure A)

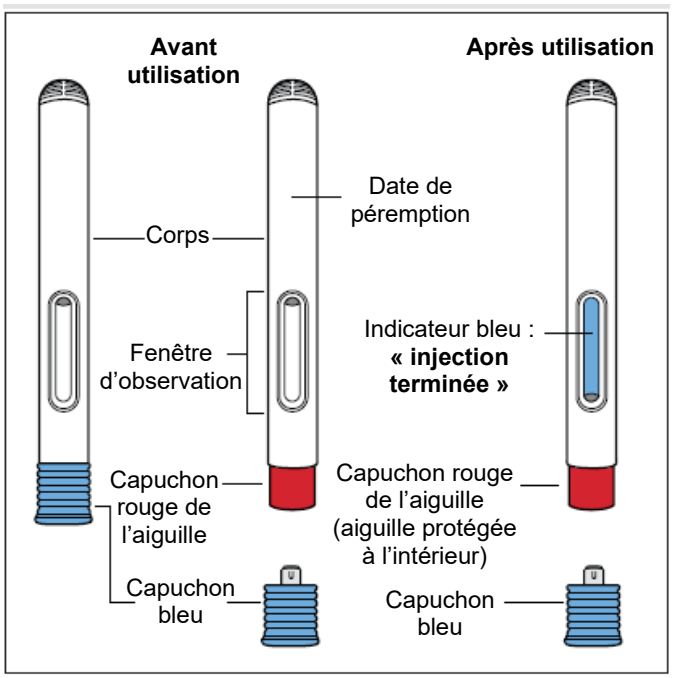


Figure A

Choisissez le stylo prérempli correct ou une combinaison de stylos préremplis.
Les stylos préremplis Omlyclo sont disponibles en 3 concentrations de dose (voir **Figure B**).

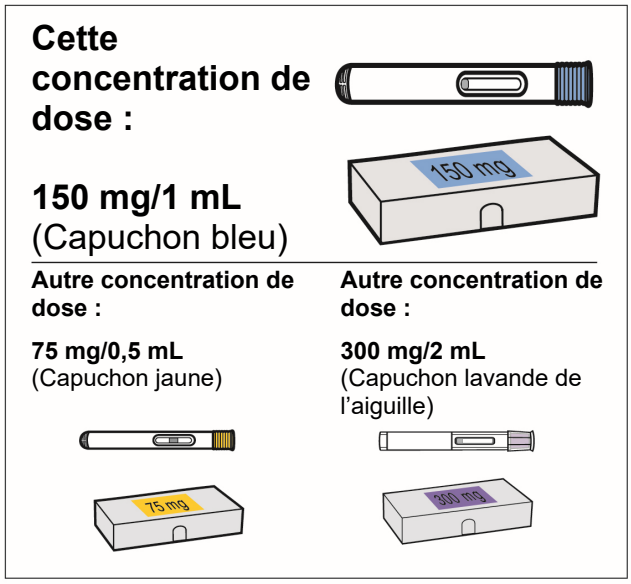


Figure B

La dose prescrite peut nécessiter plus d'une injection. Le tableau de posologie (**Figure C**) ci-dessous montre la combinaison de stylos préremplis nécessaires pour administrer la dose complète. Vérifiez l'étiquette sur le carton d'Omlyclo pour vous assurer que vous avez reçu le bon stylo prérempli ou la bonne combinaison de stylos préremplis pour la dose prescrite. Si votre dose nécessite plus d'une injection, effectuez toutes les injections pour la dose prescrite, immédiatement les unes après les autres. Contactez votre professionnel de santé si vous avez des questions.

Tableau de posologie

Dose (mg)	Nombre de stylos nécessaires pour la dose	Jaune (75 mg)	Bleue (150 mg)	Lavande (300 mg)
75	1 Jaune			
150	1 Bleue			
225	1 Jaune + 1 Bleue			
300	1 Lavande			
375	1 Jaune + 1 Lavande			
450	1 Bleue + 1 Lavande			
525	1 Jaune + 1 Bleue + 1 Lavande			
600	2 Lavande			

Figure C

Remarque : Votre professionnel de santé peut prescrire une combinaison différente de stylos préremplis pour la dose complète.

Comment dois-je conserver Omlyclo ?

- Conservez le stylo prérempli non utilisé dans le carton d'origine au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
- Avant l'administration d'une injection, le carton peut être retiré du réfrigérateur et remis à l'intérieur si nécessaire. Le temps total combiné hors du réfrigérateur ne doit pas dépasser 7 jours. Si l'Omlyclo est exposé à des températures supérieures à 25 °C, ne l'utilisez **PAS** et jetez-le dans un récipient pour objets pointus.
- Ne retirez **PAS** le stylo prérempli de son carton d'origine pendant le stockage.
- Conservez le stylo prérempli à l'abri de la lumière directe du soleil.
- Ne le congelez **PAS**. N'utilisez **PAS** le stylo prérempli s'il a été congelé.
- **Gardez le stylo prérempli, le récipient pour objets pointus et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.**

Informations importantes

- N'utilisez **PAS** si le carton s'il est endommagé ou semble avoir été altéré.
- N'ouvrez **PAS** le carton tant que vous n'êtes pas prêt à administrer l'injection.
- N'utilisez **PAS** le stylo prérempli s'il est endommagé ou semble avoir été altéré.
- Ne retirez **PAS** le capuchon du stylo prérempli tant que vous n'êtes pas prêt à administrer l'injection d'Omlyclo.
- N'utilisez **PAS** le stylo prérempli s'il est tombé sur une surface dure ou en cas de chute après le retrait du capuchon.

- N’essayez **PAS** de démonter le stylo prérempli à aucun moment.
- Ne nettoyez **PAS** et ne touchez **PAS** le capuchon de l’aiguille.

Préparation à l’injection

1. Sortez le carton contenant le stylo prérempli du réfrigérateur.

1.a. Si vous avez besoin de plus d’un stylo prérempli pour administrer la dose prescrite (voir **Figure C**), sortez tous les cartons du réfrigérateur au même moment (chaque carton contient 1 stylo prérempli). Suivez les étapes ci-dessous pour chaque stylo prérempli.

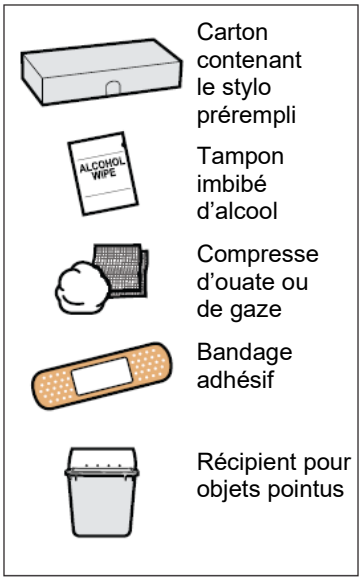


Figure D

2. Rassemblez les fournitures nécessaires pour administrer votre injection (voir la Figure D).

2a. Carton contenant le stylo prérempli Omlyclo

Non inclus dans le carton :

- Tampon imbibé d’alcool
- Compresse d’ouate ou de gaze
- Bandage adhésif
- Récipient pour objets pointus

Remarque : Vous pourriez avoir besoin de plus d’un stylo prérempli Omlyclo pour la dose prescrite. Consultez le tableau de posologie (**Figure C**) pour plus d’informations. Chaque carton Omlyclo contient 1 stylo prérempli.

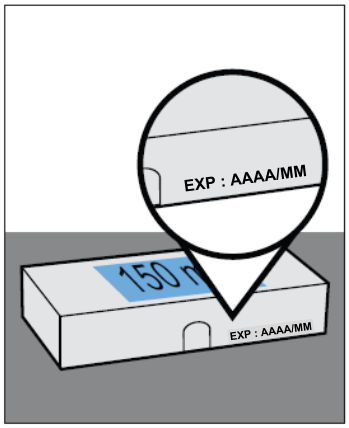


Figure E

3. Vérifiez la date de péremption (EXP:) sur l’emballage (voir Figure E).

- N’utilisez **PAS** le stylo prérempli si la date de péremption est dépassée.
- Si la date de péremption est dépassée, jetez le stylo prérempli dans un récipient pour objets pointus (voir **Étape 17**) et contactez votre professionnel de santé.

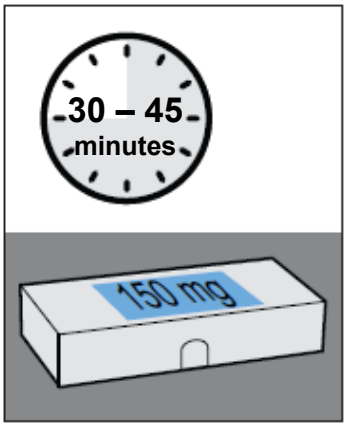


Figure F

4. Laissez le stylo prérempli atteindre la température ambiante.

4a. Laissez le carton sur une surface plane et propre pendant 30 à 45 minutes pour que le stylo prérempli se réchauffe sans intervention à température ambiante. Laissez le stylo prérempli dans le carton pour le protéger de la lumière (voir **Figure F**).

- Si le stylo prérempli n'atteint pas la température ambiante, cela pourrait provoquer des désagréments.
- Ne chauffez **PAS** le stylo prérempli avec des sources de chaleur telles que l'eau chaude ou un micro-ondes.

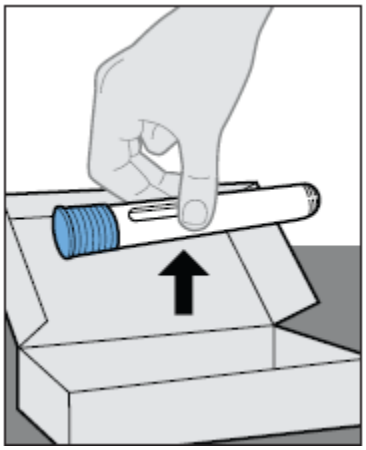


Figure G

5. Ouvrez le carton.

5a. Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau.

5b. Sortez le stylo prérempli du carton en le tenant par le milieu (voir **Figure G**).

- Ne retournez **PAS** le carton à l'envers pour sortir le stylo prérempli, car cela pourrait l'endommager.
- Ne tenez **PAS** le stylo prérempli par le capuchon.
- Ne retirez **PAS** le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt à administrer l'injection.

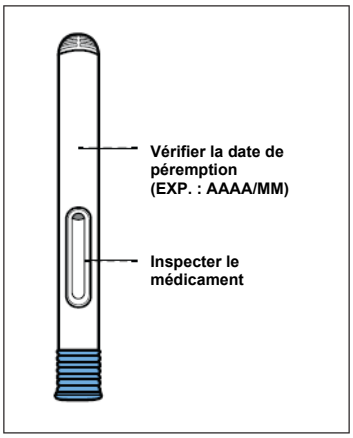


Figure H

6. Vérifiez le stylo prérempli.

6a. Regardez à travers la fenêtre d'observation du stylo prérempli pour vérifier que le liquide est clair à légèrement trouble, incolore à jaunâtre pâle, et exempt de particules ou de flocons. Vous pourriez remarquer des bulles d'air dans le médicament, ce qui est normal (voir **Figure H**).

- N'utilisez **PAS** le stylo prérempli si le liquide est décoloré, visiblement trouble ou contient des particules ou des flocons.

6b. Vérifiez la date de péremption sur le stylo prérempli.

- N'utilisez **PAS** le stylo prérempli si la date de péremption est dépassée.

6c. Vérifiez si le stylo prérempli présente des signes de dégradation ou s'il semble avoir été altéré.

- N'utilisez **PAS** le stylo prérempli s'il semble endommagé ou altéré.

6d. Si le médicament ne semble pas conforme à la description ou si la date de péremption est dépassée, jetez le stylo prérempli en toute sécurité dans un récipient pour objets pointus (voir **Étape 17**) et contactez votre professionnel de santé (PS).

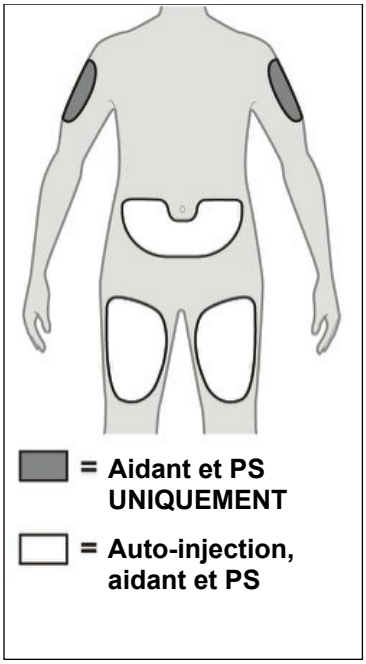


Figure I

7 Choisissez un site d'injection approprié (voir Figure I).

7a. Le site recommandé est :

- Le devant des cuisses. Vous pouvez également faire l'injection au niveau du ventre, sauf dans un rayon de 5 cm autour du nombril.
- La zone extérieure de la partie supérieure du bras (uniquement si vous êtes un aidant ou un professionnel de santé [PS]).
  - N'administrez **PAS** vous-même l'injection dans le haut du bras.
  - N'administrez **PAS** l'injection dans les grains de beauté, cicatrices, ecchymoses, ou dans des zones où la peau est sensible, rouge ou dure, ou présente des lésions cutanées.
  - N'administrez **PAS** l'injection à travers les vêtements. Le site d'injection doit être exposé, la peau doit être propre.
  - Si la dose prescrite nécessite plus d'une injection, assurez-vous que vos injections sont espacées d'au moins 2 cm l'une de l'autre.

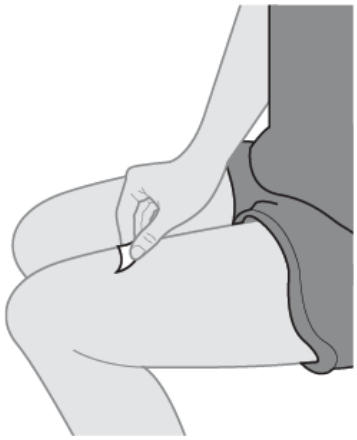


Figure J

8. Nettoyez le site d'injection.

8a. Essuyez le site d'injection avec un tampon alcoolisé en effectuant un mouvement circulaire et laissez sécher à l'air pendant 10 secondes (voir **Figure J**).

- Ne touchez **PLUS** le site d'injection avant d'administrer l'injection.
- Ne ventilez **PAS** ou ne soufflez **PAS** sur la zone propre.

Pour administrer l'injection

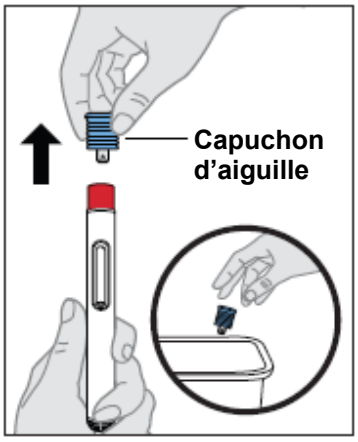


Figure K

9. Retirez le capuchon.

9a. Tenez fermement le stylo prérempli d'une main et retirez le capuchon directement de l'autre main (voir **Figure K**).

- Ne tordez **PAS** le capuchon.
- Ne remettez **PAS** le capuchon sur le stylo prérempli.

9b. Jetez le capuchon dans les déchets ménagers ordinaires.

- Ne nettoyez **PAS** et ne touchez **PAS** le capuchon de l'aiguille à l'extrémité du stylo prérempli.

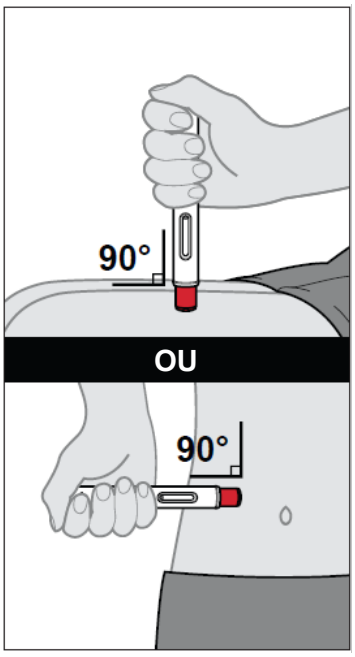


Figure L

10. Positionnez le stylo prérempli.

10a. Tenez confortablement le stylo prérempli avec le capuchon de l'aiguille directement contre la peau et positionnez-le de manière à pouvoir voir la fenêtre de visualisation.

10b. Sans pincer ni étirer la peau, placez le stylo prérempli contre la peau à un angle de 90 degrés. (voir **Figure L**).

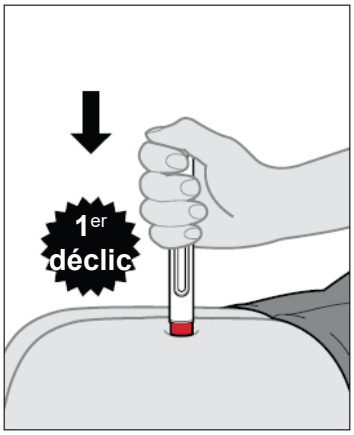


Figure M

11. Commencez l'injection.

11a. Appuyez directement vers le bas et maintenez fermement le stylo prérempli contre la peau. Le 1er déclic indique que l'injection a commencé (voir **Figure M**).

11b. Tenez fermement le stylo prérempli en place.

- Ne modifiez **PAS** l'angle de l'injection et ne retirez pas le stylo prérempli tant que l'injection n'est pas terminée.

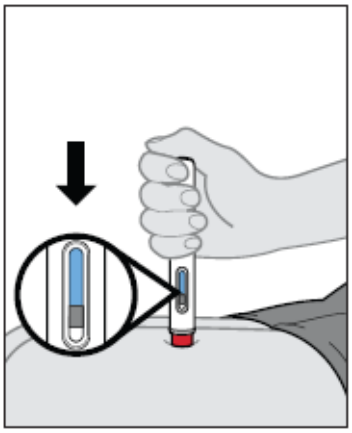


Figure N

12. Surveillez l'injection à l'aide de l'indicateur bleu.

12a. Tenez toujours le stylo prérempli contre la peau. L'indicateur bleu se déplacera dans la fenêtre de visualisation (voir **Figure N**).

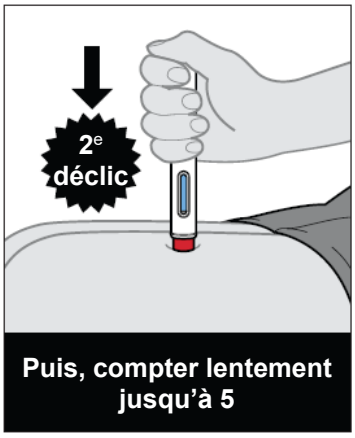


Figure O

13. Terminez l'injection.

13a. Attendez le 2e déclic. Il indique que l'injection est presque terminée (voir **Figure O**).

13b. Après avoir entendu le 2e « déclic », maintenez toujours fermement le stylo prérempli contre la peau et comptez lentement jusqu'à 5 pour vous assurer que l'administration de la dose est terminée (voir **Figure O**).

13c. Tenez le stylo prérempli en position jusqu'à ce que l'indicateur bleu ait cessé de bouger et qu'il remplisse complètement la fenêtre de visualisation, pour vous assurer que l'injection est terminée.

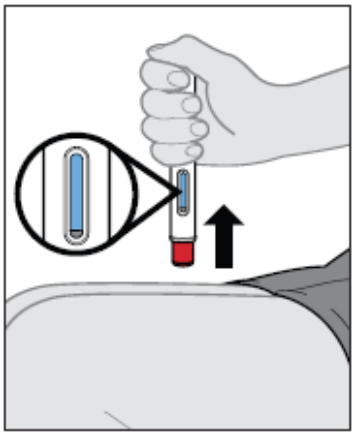


Figure P

14. Retirez le stylo prérempli de la peau et vérifiez l'indicateur bleu (voir Figure P).

14a. Une fois que l'indicateur bleu a cessé de bouger et qu'il remplit entièrement la fenêtre de visualisation, soulevez le stylo prérempli directement de la peau. Le capuchon de l'aiguille se déploie automatiquement et se verrouille sur l'aiguille.

- Si l'indicateur bleu n'a pas entièrement rempli la fenêtre de visualisation, contactez votre professionnel de santé ou votre pharmacien.

15. Soin du site d'injection.

15a. Si un léger saignement se produit ou s'il y a une goutte de liquide au site d'injection, traitez le site d'injection en appuyant doucement, sans frotter, une compresse d'ouate ou de gaze sur le site, et appliquez un bandage adhésif si nécessaire.

- **Ne frottez pas le site d'injection.**

15b. En cas de contact cutané avec le médicament, lavez la zone qui a touché le médicament avec de l'eau.

16. Si la dose prescrite nécessite plus d'une injection :

16a. Jetez le stylo prérempli usagé comme décrit à l'étape 17 et à la **Figure Q**.

16b. Répétez **l'étape 2 à l'étape 15** pour l'injection suivante en utilisant un nouveau stylo prérempli.

16c. Choisissez un site d'injection différent pour chaque nouvelle injection **à au moins 2 cm** des autres sites d'injection.

16d. Effectuez toutes les injections requises pour la dose prescrite immédiatement l'une après l'autre. Contactez votre professionnel de santé si vous avez des questions.

Après l'injection



Figure Q

17. Éliminez (jetez) le stylo prérempli.

17a. Mettez le stylo prérempli usagé et les autres fournitures dans un récipient pour objets pointus immédiatement après leur utilisation (voir **Figure Q**).

- Ne réutilisez **PAS** le stylo prérempli.
- Ne remettez **PAS** le capuchon sur le stylo prérempli.
- Ne jetez **PAS** votre récipient pour objets pointus usagé avec les déchets ménagers, sauf si les directives locales l'autorisent.
- Ne recyclez **PAS** le récipient pour objets pointus usagé.

Si vous n'avez pas de récipient pour objets pointus, vous pouvez utiliser un contenant à usage domestique qui:

- est en plastique robuste;
- peut être refermé avec un couvercle étanche et résistant aux perforations, sans que les objets pointus ne puissent en sortir,
- est en position verticale et stable pendant l'utilisation,
- résistant aux fuites et
- correctement étiqueté pour signaler la présence de déchets dangereux à l'intérieur du contenant.

Renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien pour disposer du récipient pour objets pointus de la façon appropriée. Il peut y avoir des réglementations locales concernant leur élimination.

INSTRUCTIONS D'UTILISATION DU 300 mg STYLO PRÉREMPLI OMLYCLO

Lisez et suivez les instructions d'utilisation fournies avec le stylo prérempli Omlyclo avant de commencer à l'utiliser et chaque fois que vous obtenez un nouveau remplissage. Il peut y avoir de nouvelles informations. Avant d'utiliser Omlyclo, assurez-vous que votre professionnel de santé vous montre la bonne façon de l'utiliser.

Adolescents âgés de 12 ans et plus : Le stylo prérempli Omlyclo peut être administré par auto-injection sous la supervision d'un adulte. Le stylo prérempli Omlyclo (toutes les doses) est destiné à être utilisé uniquement chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

Pièces du stylo prérempli (voir la Figure A)

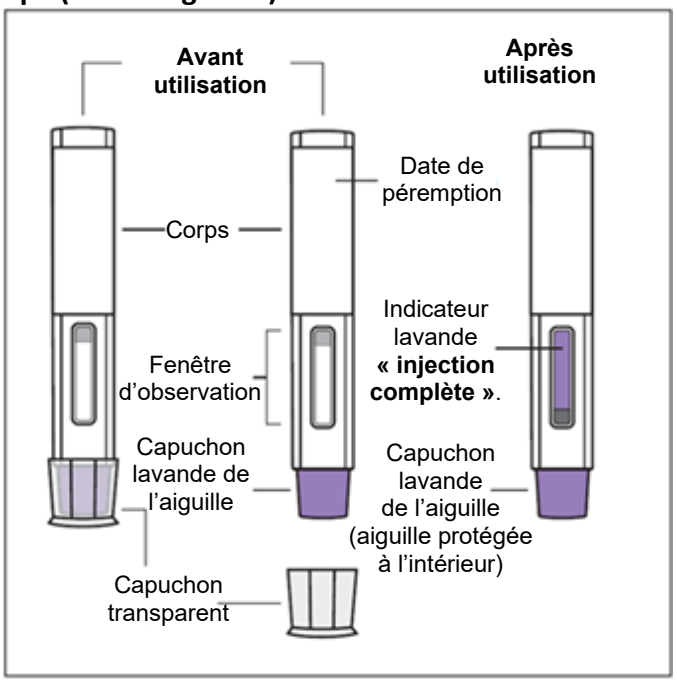


Figure A

Choisissez le stylo prérempli correct ou une combinaison de stylos préremplis.
Les stylos préremplis Omlyclo sont disponibles en 3 concentrations de dose (voir **Figure B**).

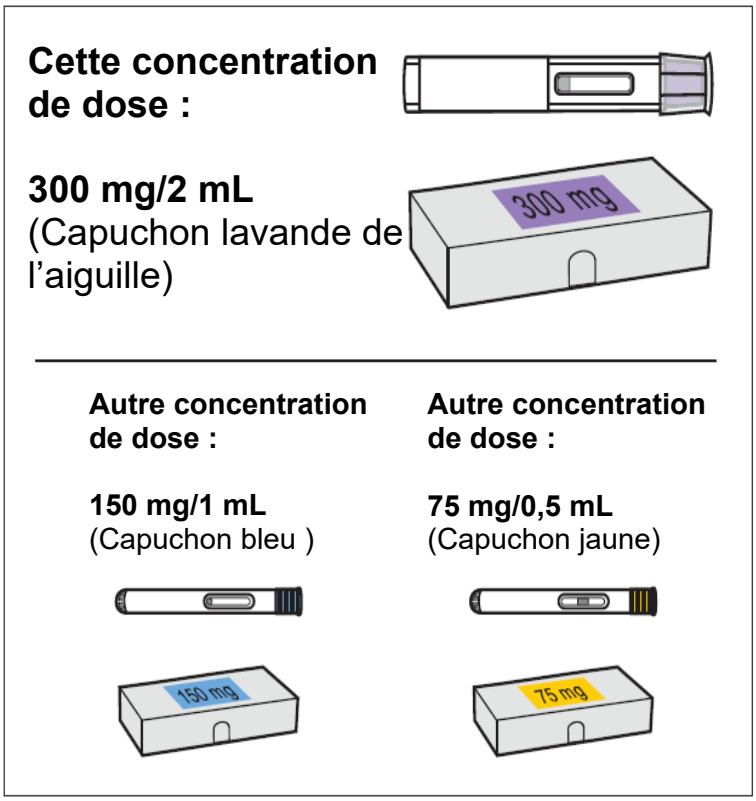


Figure B

La dose prescrite peut nécessiter plus d'une injection. Le tableau de posologie (**Figure C**) ci-dessous montre la combinaison de stylos préremplis nécessaires pour administrer la dose complète. Vérifiez l'étiquette sur le carton d'Omlyclo pour vous assurer que vous avez reçu le bon stylo prérempli ou la bonne combinaison de stylos préremplis pour la dose prescrite. Si votre dose nécessite plus d'une injection, effectuez toutes les injections pour la dose prescrite, immédiatement les unes après les autres. Contactez votre professionnel de santé si vous avez des questions.

Tableau de posologie

Dose (mg)	Nombre de stylos nécessaires pour la dose	Jaune (75 mg)	Bleue (150 mg)	Lavande (300 mg)
75	1 Jaune			
150	1 Bleue			
225	1 Jaune + 1 Bleue			
300	1 Lavande			
375	1 Jaune + 1 Lavande			
450	1 Bleue + 1 Lavande			
525	1 Jaune + 1 Bleue + 1 Lavande			
600	2 Lavande			

Figure C

Remarque : Votre professionnel de santé peut prescrire une combinaison différente de stylos préremplis pour la dose complète.

Comment dois-je conserver Omlyclo ?

- Conservez le stylo prérempli non utilisé dans le carton d'origine au réfrigérateur entre 2 ° C et 8 °C.
- Avant l'administration d'une injection, le carton peut être retiré du réfrigérateur et remis à l'intérieur si nécessaire. Le temps total combiné hors du réfrigérateur ne doit pas dépasser 7 jours. Si l'Omlyclo est exposé à des températures supérieures à 25 °C, ne l'utilisez **PAS** et jetez-le dans un récipient pour objets pointus.
- Ne retirez **PAS** le stylo prérempli de son emballage d'origine pendant sa conservation.
- Conservez le stylo prérempli à l'abri de la lumière directe du soleil.
- Ne le congelez **PAS**. N'utilisez **PAS** le stylo prérempli s'il a été congelé.
- **Gardez le stylo prérempli, le récipient pour objets pointus et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants. Contient de petites pièces.**

Informations importantes

- Omlyclo est destiné à une injection sous-cutanée uniquement (injecter directement dans la couche graisseuse sous la peau).
- N'utilisez **PAS** le carton s'il est endommagé ou semble avoir été altéré.
- N'ouvrez **PAS** le carton tant que vous n'êtes pas prêt à administrer l'injection.
- N'utilisez **PAS** le stylo prérempli s'il est endommagé ou semble avoir été altéré.

- Ne retirez **PAS** le capuchon du stylo prérempli tant que vous n'êtes pas prêt à administrer l'injection d'Omlyclo.
- N'utilisez **PAS** le stylo prérempli s'il est tombé sur une surface dure ou en cas de chute après le retrait de son capuchon.
- N'essayez **PAS** de démonter le stylo prérempli à aucun moment.
- Ne nettoyez **PAS** et ne touchez **PAS** le capuchon de l'aiguille.

Préparation à l'injection

1. Sortez le carton contenant le stylo prérempli du réfrigérateur.

1.a. Si vous avez besoin de plus d'un stylo prérempli pour administrer la dose prescrite (voir **Figure C**), sortez tous les cartons du réfrigérateur au même moment (chaque carton contient 1 stylo prérempli). Suivez les étapes ci-dessous pour chaque stylo prérempli.

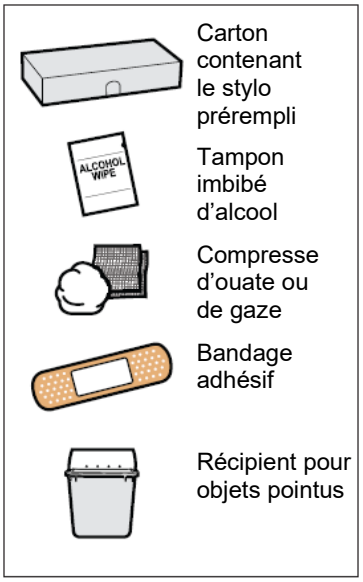


Figure D

2. Rassemblez les fournitures nécessaires pour administrer votre injection (voir la Figure D).

2a. Carton contenant le stylo prérempli Omlyclo
Non inclus dans le carton :
- Tampon imbibé d'alcool
- Compresse d'ouate ou de gaze
- Bandage adhésif
- Récipient pour objets pointus

Remarque : Vous pourriez avoir besoin de plus d'un stylo prérempli Omlyclo pour la dose prescrite. Consultez le tableau de posologie (**Figure C**) pour plus d'informations. Chaque carton Omlyclo contient 1 stylo prérempli.

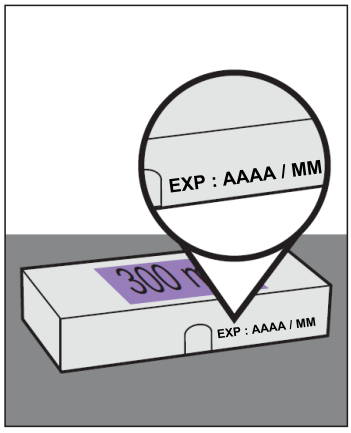


Figure E

3. Vérifiez la date de péremption (EXP:) sur l'emballage (voir Figure E).

N'utilisez **PAS** le stylo prérempli si la date de péremption est dépassée.
Si la date de péremption est dépassée, jetez le stylo prérempli dans un récipient pour objets pointus (voir **Étape 17**) et contactez votre professionnel de santé.

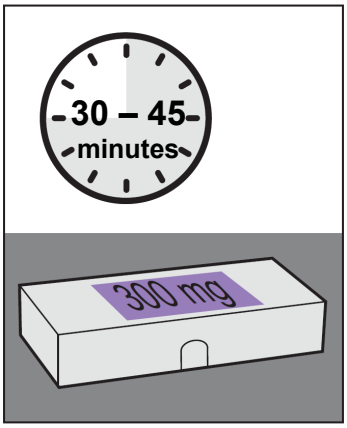


Figure F

4. Laissez le stylo prérempli atteindre la température ambiante.

4a. Laissez le carton sur une surface plane et propre pendant 30 à 45 minutes pour que le stylo prérempli se réchauffe sans intervention à température ambiante. Laissez le stylo prérempli dans le carton pour le protéger de la lumière (voir **Figure F**).

Si le stylo prérempli n'atteint pas la température ambiante, cela pourrait provoquer des désagréments.

Ne chauffez **PAS** le stylo prérempli en utilisant des sources de chaleur telles que l'eau chaude ou un micro-ondes.

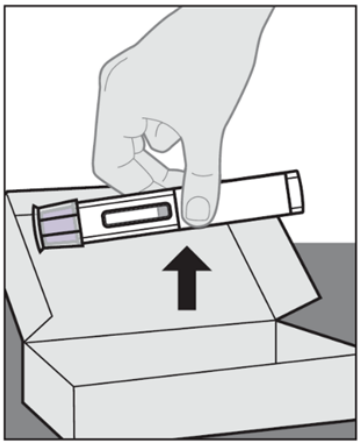


Figure G

5. Ouvrez le carton.

5a. Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau.

5b. Sortez le stylo prérempli de l'emballage en le tenant par le milieu (voir **Figure G**).

Ne retournez **PAS** le carton à l'envers pour retirer le stylo prérempli, car cela risquerait de l'endommager.

Ne tenez **PAS** le stylo prérempli par le capuchon.

Ne retirez **PAS** le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt à administrer l'injection.

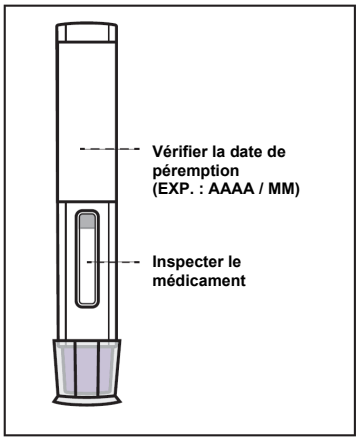


Figure H

6. Vérifiez le stylo prérempli avant son utilisation.

6a. Regardez à travers la fenêtre d'observation du stylo prérempli pour vérifier que le liquide est clair à légèrement trouble, incolore à jaunâtre pâle, et exempt de particules ou de flocons. Vous pourriez remarquer des bulles d'air dans le médicament, ce qui est normal (voir **Figure H**).

N'utilisez **PAS** le stylo prérempli si le liquide est décoloré, nettement trouble ou contient des particules ou des flocons.

6b. Vérifiez la date de péremption sur le stylo prérempli.

N'utilisez **PAS** le stylo prérempli si la date de péremption est dépassée.

6c. Vérifiez si le stylo prérempli présente des signes de dégradation ou s'il semble avoir été altéré.

N'utilisez **PAS** le stylo prérempli s'il semble endommagé ou altéré.

6d. Si le médicament ne semble pas conforme à la description ou si la date de péremption est dépassée, jetez le stylo prérempli en toute sécurité dans un récipient pour objets pointus (voir **Étape 17**) et contactez votre professionnel de santé (PS).

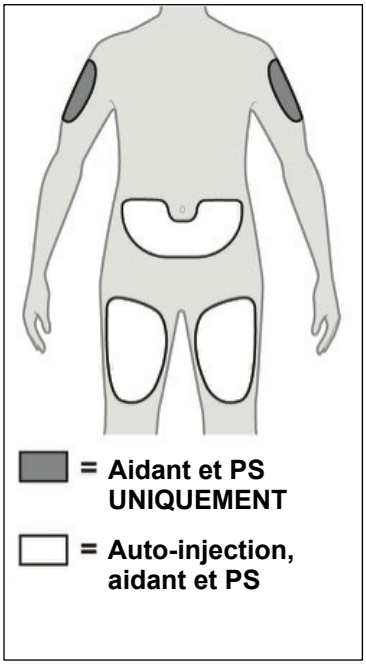


Figure I

7 Choisissez un site d'injection approprié (voir Figure I).

7a. Le site recommandé est :

Le devant des cuisses. Vous pouvez également faire l'injection au niveau du ventre, sauf dans un rayon de 5 cm autour du nombril.

La zone extérieure de la partie supérieure du bras (uniquement si vous êtes un aidant ou un professionnel de santé [PS]).

N'administrez PAS vous-même l'injection dans le haut du bras.

N'administrez PAS l'injection dans les grains de beauté, les cicatrices, les ecchymoses, ou dans des zones où la peau est sensible, rouge ou dure, ou présente des lésions cutanées.

N'administrez PAS l'injection à travers les vêtements. Le site d'injection doit être exposé, la peau doit être propre.

Si la dose prescrite nécessite plus d'une injection, assurez-vous que vos injections sont espacées d'au moins 2 cm l'une de l'autre.

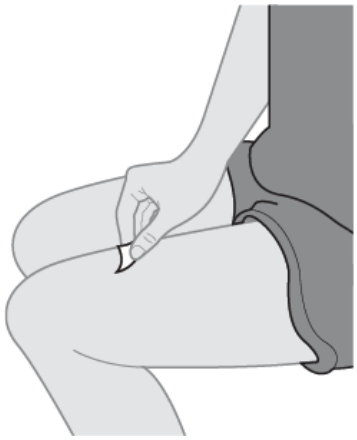


Figure J

8. Nettoyez le site d'injection.

8a. Essuyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool dans un mouvement circulaire et laissez-le sécher à l'air pendant 10 secondes (voir **Figure J**).

Ne touchez **PLUS** le site d'injection avant d'administrer l'injection.
Ne ventilez **PAS** ou ne soufflez **PAS** sur la zone propre.

Pour administrer l'injection

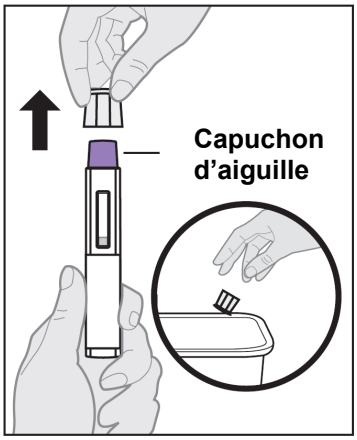


Figure K

9. Retirez le capuchon.

9a. Tenez fermement le stylo prérempli d'une main et retirez le capuchon directement de l'autre main (voir **Figure K**).
Ne tordez **PAS** le capuchon.
Ne remettez **PAS** le capuchon sur le stylo prérempli.
Vous pouvez observer quelques gouttes de liquide au bout de l'aiguille. C'est normal.

9b. Jetez le capuchon dans les déchets ménagers ordinaires.
Ne nettoyez **PAS** et ne touchez **PAS** le capuchon de l'aiguille à l'extrémité du stylo prérempli.

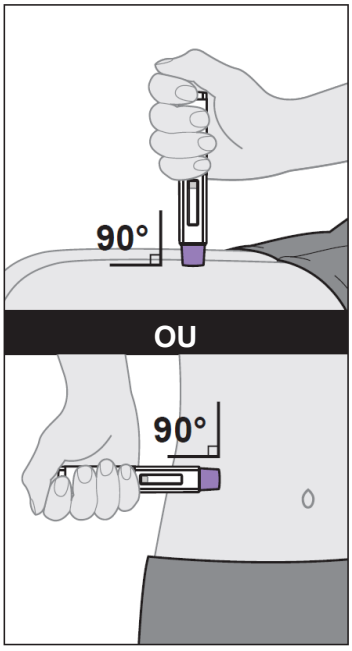


Figure L

10. Positionnez le stylo prérempli.

10a. Tenez confortablement le stylo prérempli avec le capuchon de l'aiguille directement contre la peau et positionnez-le de manière à pouvoir voir la fenêtre de visualisation.

10b. Sans pincer ni étirer la peau, placez le stylo prérempli contre la peau à un angle de 90 degrés. (voir **Figure L**).

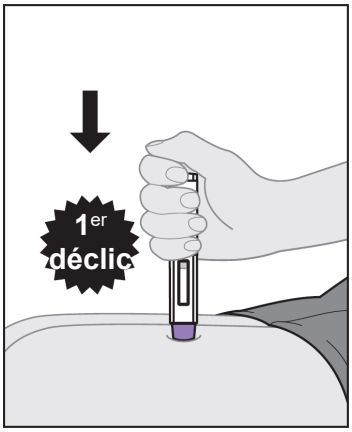


Figure M

11. Commencez l'injection.

11a. Appuyez directement vers le bas et maintenez fermement le stylo prérempli contre la peau. Le 1er déclic indique que l'injection a commencé (voir **Figure M**).

11b. Tenez fermement le stylo prérempli en place. Ne modifiez **PAS** l'angle de l'injection et ne retirez pas le stylo prérempli tant que l'injection n'est pas terminée.

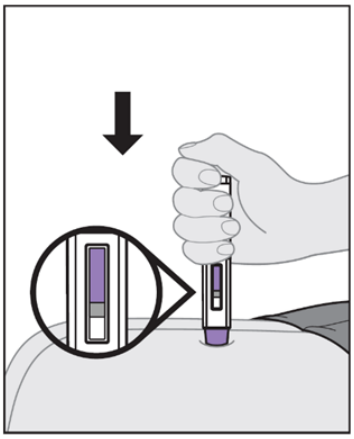


Figure N

12. Surveillez l'injection à l'aide de l'indicateur lavande.

12a. Tenez toujours le stylo prérempli contre la peau. L'indicateur lavande se déplacera dans la fenêtre de visualisation (voir **Figure N**).

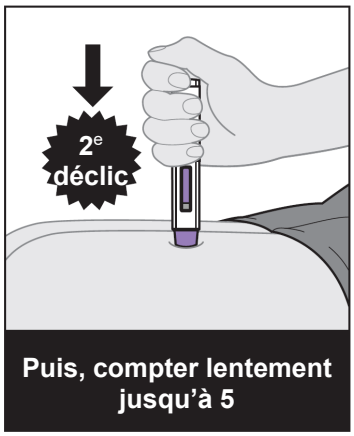


Figure O

13. Terminez l'injection.

13a. Attendez le 2 e déclic. Il indique que l'injection est presque terminée (voir **Figure O**).

13b. Après avoir entendu le 2e « déclic », maintenez toujours fermement le stylo prérempli contre la peau et comptez lentement jusqu'à 5 pour vous assurer que l'administration de la dose est terminée (voir **Figure O**).

13c. Tenez le stylo prérempli en position jusqu'à ce que l'indicateur lavande ait cessé de bouger et qu'il remplisse complètement la fenêtre de visualisation, pour vous assurer que l'injection est terminée.

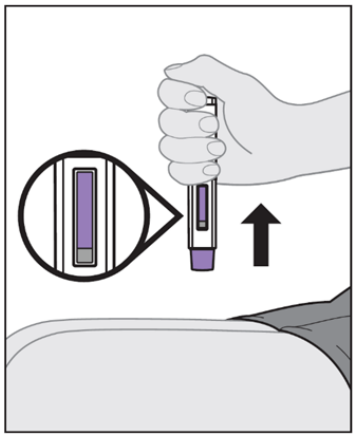


Figure P

14. Retirez le stylo prérempli de la peau et vérifiez l'indicateur lavande (voir Figure P).

14a. Une fois que l'indicateur lavande a cessé de bouger et qu'il remplit entièrement la fenêtre de visualisation, soulevez le stylo prérempli directement de la peau. Le capuchon de l'aiguille se déploie automatiquement et se verrouille sur l'aiguille.

14b. Si l'indicateur lavande n'a pas entièrement rempli la fenêtre de visualisation, contactez votre professionnel de santé ou votre pharmacien.

15. Soin du site d'injection.

15a. Si un léger saignement se produit ou s'il y a une goutte de liquide au site d'injection, traitez le site d'injection en appuyant doucement, sans frotter, une compresse d'ouate ou de gaze sur le site, et appliquez un bandage adhésif si nécessaire.

Ne frottez pas le site d'injection.

15b. En cas de contact cutané avec le médicament, lavez la zone qui a touché le médicament avec de l'eau.

16. Si la dose prescrite nécessite plus d'une injection :

16a. Jetez le stylo prérempli usagé comme décrit à l'étape 17 et à la **Figure Q**.

16b. Répétez les **étapes 2 à 15** pour l'injection suivante avec un nouveau stylo prérempli.

16c. Choisissez un site d'injection différent pour chaque nouvelle injection **à au moins 2 cm** des autres sites d'injection.

16d. Effectuez toutes les injections requises pour la dose prescrite immédiatement l'une après l'autre. Contactez votre professionnel de santé si vous avez des questions.

Après l'injection

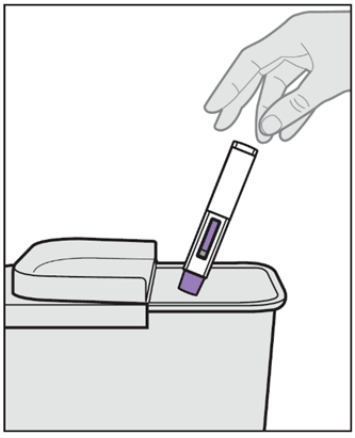


Figure Q

17.Éliminez (jetez) le stylo prérempli.

17a. Mettez le stylo prérempli usagé et les autres fournitures dans un récipient pour objets pointus immédiatement après leur utilisation (voir **Figure Q**).
Ne réutilisez **PAS** le stylo prérempli.
Ne remettez **PAS** le capuchon sur le stylo prérempli.
Ne jetez **PAS** votre récipient pour objets pointus usagé avec les déchets ménagers, sauf si les directives locales l'autorisent.
Ne recyclez **PAS** le récipient pour objets pointus usagé.

Si vous n'avez pas de récipient pour objets pointus, vous pouvez utiliser un contenant à usage domestique qui:
est en plastique robuste;
peut être refermé avec un couvercle étanche et résistant aux perforations, sans que les objets pointus ne puissent en sortir,
est en position verticale et stable pendant l'utilisation, résistant aux fuites et
correctement étiqueté pour signaler la présence de déchets dangereux à l'intérieur du contenant.

Renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien pour disposer du récipient pour objets pointus de la façon appropriée. Il peut y avoir des réglementations locales concernant leur élimination.

Dose habituelle :

Asthme et rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale (RSC-PN)

Omlyclo est administré une fois toutes les 2 ou 4 semaines. La dose qui vous sera donnée sera basée sur votre poids corporel et votre taux d'IgE, que votre médecin mesurera à l'aide d'une simple prise de sang (test sanguin). Votre médecin vous dira, selon la dose dont vous avez besoin, si vous devez recevoir 1, 2 ou 3 injections. Si vous avez besoin de plus d'une injection par dose, chaque injection se fera sur un point différent du corps.

Omlyclo est un médicament d'entretien. Il vous sera administré par injection à intervalles réguliers. Il est important pour vous de continuer à recevoir vos injections d'Omlyclo même si vous vous sentez bien.

Urticaire chronique idiopathique (UCI)

On vous fera 1 ou 2 injections à la fois toutes les 4 semaines.

Vous devez continuer de prendre le médicament que vous utilisez actuellement pour traiter votre UCI pendant votre traitement par Omcyclo. Ne cessez de prendre aucun médicament sans en parler d'abord à votre médecin.

Continuez de recevoir Omlacyclo tant que votre médecin vous le conseille.

Si vous vous demandez quelle doit être la durée de votre traitement par Omlyclo, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Surdose :

La dose maximale tolérée d'Omlyclo n'a pas été déterminée. Des patients ont reçu des doses uniques pouvant atteindre 4 000 mg par voie intraveineuse sans montrer de signes d'intoxication propres à limiter la dose. En cas de surdose, on doit demeurer à l'affût de signes et de symptômes d'effets indésirables et, si pareilles réactions se manifestent, recourir au traitement symptomatique immédiatement.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Omlyclo, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez manqué un rendez-vous pour recevoir une injection d'Omlyclo, communiquez avec votre médecin pour recevoir la dose dès que vous vous en rendez compte.
Si vous avez oublié une dose d'Omlyclo, injectez la dose dès que vous vous en rendez compte. Ensuite, discutez avec votre médecin pour savoir quand injecter la dose suivante.

Effets secondaires possibles de l'utilisation Omlyclo:

Comme pour tous les médicaments, les patients traités par l'omalizumab peuvent présenter des effets secondaires.
Les effets secondaires causés par l'omalizumab sont généralement légers. Lors d'études cliniques, ces

effets secondaires étaient pratiquement aussi courants chez les patients ayant reçu l'omalizumab que chez ceux ayant reçu un placebo (injection factice) ne contenant pas d'omalizumab.

Soyez à l'affût des signes de réactions allergiques et d'autres effets secondaires graves :

L'omalizumab peut potentiellement causer des effets secondaires graves. Vous devez faire attention aux signes de ces affections pendant que vous utilisez l'omalizumab. Certains patients ont présenté une réaction allergique grave appelée anaphylaxie, survenant en moyenne chez 2 patients sur 1000 (0,2 %) ou plus. Si une réaction anaphylactique se produit, elle entraîne rapidement des symptômes tels que des éruptions cutanées, des démangeaisons et un gonflement de la langue et de la gorge, qui peuvent rendre la respiration difficile et mettre la vie en danger. Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez des signes indiquant une réaction allergique sévère ou d'autres effets secondaires graves. Ces signes sont répertoriés dans le tableau intitulé « **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ». Veuillez consulter votre médecin pour obtenir de plus amples renseignements à ce sujet.

Il est important que votre professionnel de la santé vous forme à la façon de reconnaître les signes précoces des réactions allergiques graves, et sur les mesures à prendre si ces réactions se produisent (voir la section intitulée **Comment prendre Omlyclo**). La plupart des réactions allergiques graves surviennent au cours des 3 premières doses d'omalizumab.

Prenez des précautions particulières si vous souffrez d'un trouble au cours duquel votre système immunitaire s'attaque à une partie de votre corps (maladie auto-immune).

Un type particulier de réaction allergique (maladie sérique) a également été observé chez des patients traités par l'omalizumab ou des produits similaires. Les signes comprennent des douleurs articulaires, de la raideur, des éruptions cutanées, de la fièvre, des ganglions lymphatiques enflés ou hypertrophiés et surviennent généralement dans les cinq jours suivant l'injection. Si vous faites une telle réaction allergique après avoir pris de l'omalizumab, contactez immédiatement un médecin.

Lors d'études cliniques initiales sur l'asthme, les néoplasies malignes observées étaient rares (< 1 %) chez tous les patients étudiés ayant reçu l'omalizumab ou une injection de placebo, 0,5 % ayant été signalés chez les patients recevant l'omalizumab et 0,2 % chez les patients recevant des injections de placebo. Les résultats de l'analyse de tous les essais cliniques désormais achevés (dont la taille a doublé par rapport aux études initiales) et les résultats d'une étude observationnelle de 5 ans ont également révélé que l'omalizumab n'était pas associé à un risque accru de néoplasie maligne. Veuillez discuter de ces renseignements avec votre médecin.

Les effets secondaires les plus fréquemment signalés chez les patients ayant reçu l'omalizumab dans le cadre d'études cliniques sur l'asthme, la RSCaPN et l'urticaire idiopathique chronique. Lorsque vous recevez de l'omalizumab, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

- Réaction au site d'injection (ecchymoses, rougeur, chaleur, brûlure, picotements, ou tout autre inconfort autour du site d'injection)
- Infections virales
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Sinusite
- Maux de tête

- Maux de gorge
- Infection des voies urinaires
- Étourdissements
- Douleur abdominale

Chez les enfants de 6 à moins de 12 ans atteints d'asthme :

- Symptômes du rhume
- Maux de tête
- Fièvre
- Maux de gorge
- Douleur ou gène auriculaire
- Nausées
- Vomissements
- Saignements de nez

D'autres effets secondaires moins courants observés comprennent des douleurs, des fractures, des douleurs dans les jambes, des douleurs articulaires, des douleurs musculaires, un gonflement des articulations et la perte de cheveux.
Si vous remarquez de l'urticaire, des éruptions cutanées, des réactions au site d'injection ou tout effet secondaire qui n'est pas mentionné dans ce dépliant, veuillez en informer votre médecin ou votre infirmier/infirmière.

Si vous présentez l'un de ces symptômes, avisez immédiatement votre médecin.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez un professionnel de la santé.**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
RARE			
Réaction allergique grave soudaine (p. ex. anaphylaxie) **:** signes soudains d'allergie tels qu'une éruption cutanée, des démangeaisons ou de l'urticaire, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, un rythme cardiaque rapide, des vertiges et des étourdissements, de l'essoufflement, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer			✓

Faible numérotation plaquettaire sanguine accompagnée de symptômes tels que des saignements ou une peau qui présente des ecchymoses plus facilement que d'habitude			✓
Syndrome de Churg et Strauss : Apparition simultanée de certains des symptômes suivants : douleurs, engourdissement ou picotements dans les bras et les jambes, bosses ou plaques surélevées sur la peau, faiblesse et fatigue, perte d'appétit et perte de poids			✓
Maladie sérique : Apparition simultanée de certains des symptômes suivants : douleurs articulaires, raideur, éruption cutanée, fièvre, ganglions lymphatiques enflés ou hypertrophiés. Ces symptômes apparaissent généralement un à cinq jours après l'injection, le cas échéant			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- Visitez la page Web portant sur la déclaration des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante- canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html/declaration-effetsindesirables.html) pour obtenir des renseignements sur la façon de les déclarer en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils

Conservation :

Omlyclo doit être conservé au réfrigérateur (2 à 8˚C). Ne pas congeler. Pour protéger le produit de la lumière, conservez-le dans son emballage d'origine. Tout produit ou déchet inutilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales. Votre médecin ou votre infirmier/infirmière saura comment s'y prendre. Ne pas agiter.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage sur Omlyclo :

- Consultez un professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base -donnees-produits-pharmaceutiques.html; le site Web du fabricant (www.celltrionhealthcare.ca/.)

Le présent dépliant a été rédigé par Celltrion, Inc.

Dernière révision : À déterminer