

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 75 mg омализумаб (omalizumab)* в 0,5 ml разтвор.

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 75 mg омализумаб (omalizumab)* в 0,5 ml разтвор.

*Омализумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, получено в клетъчна линия от яйчник на бозайник – китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледо кафяво-жълтеникав разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Алергична астма

Xolair е показан при възрастни, юноши и деца (на възраст от 6 до <12 години).

Лечение с Xolair трябва да се обмисля само при пациенти с убедителни данни за IgE (имуноглобулин Е) медирана астма (вж. точка 4.2).

Възрастни и юноши (на възраст 12 години и по-големи)

Xolair е показан като допълнителна терапия за подобряване на контрола на астмата при пациенти с тежка персистираща алергична астма, които имат положителен кожен тест или *in vitro* реактивност към целогодишни въздушни алергени и редуцирана белодробна функция (ФЕО₁ <80%), както и чести дневни симптоми или събуждания през нощта и множество документираните тежки екзацербации на астмата, независимо от високата дневна доза на прилаганите инхалаторни кортикостероиди плюс дългодействащ инхалаторен бета2-агонист.

Деца (на възраст от 6 до <12 години)

Xolair е показан като допълнителна терапия за подобряване на контрола на астмата при пациенти с тежка персистираща алергична астма, които имат положителен кожен тест или *in vitro* реактивност към целогодишни въздушни алергени, чести дневни симптоми или събуждания през нощта и множество документираните тежки екзацербации на астмата, независимо от високата дневна доза на прилаганите инхалаторни кортикостероиди плюс дългодействащ инхалаторен бета2-агонист.

Хроничен риносинусит с назална полипоза (Chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)

Holair е показан като допълваща терапия с интраназални кортикостероиди (ИНК) за лечение на възрастни пациенти (на и над 18 години) с тежък CRSwNP, при който терапията с ИНК не предоставя адекватен контрол на заболяването.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от лекари с опит в диагнозата и лечението на тежка персистираща астма или хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP).

Дозировка

Прилагането при алергична астма и CRSwNP следва едни и същи принципи на прилагане. Подходящата доза и честотата на прилагане на омализумаб при тези състояния се определят от изходното ниво на IgE (IU/ml), измерено преди започване на лечението, и телесното тегло (kg). Нивото на IgE на пациентите се определя преди прилагането на първата доза чрез някой от наличните търговски тестове за определяне на общ IgE в серума. Въз основа на получените резултати при всяко прилагане могат да са необходими от 75 до 600 mg омализумаб в 1 до 4 инжекции.

При пациентите с алергична астма и IgE на изходно ниво под 76 IU/ml вероятността за полза от лечението е по-малка (вж. точка 5.1). Лекарите, предписващи лекарствения продукт, трябва да бъдат сигурни, че възрастните пациенти и юношите с IgE под 76 IU/ml, както и децата (на възраст от 6 до <12 години) с IgE под 200 IU/ml имат несъмнена *in vitro* реактивност (RAST) към целогодишен алерген преди започване на терапията.

Вижте Таблица 1 за схемата за преизчисляване и Таблицы 2 и 3 за схемите за определяне на дозата.

Пациентите, чиито изходни нива на IgE или телесно тегло в килограми са извън границите на таблицата за дозите, не трябва да получават омализумаб.

Максималната препоръчвана доза е 600 mg омализумаб на всеки две седмици.

Таблица 1 Преизчисляване от доза към брой предварително напълнени спринцовки/писалки*, брой инжекции и общ инжекционен обем за всяко прилагане**

Доза (mg)	Брой спринцовки/писалки*			Брой инжекции	Общ инжекционен обем (ml)
	75 mg	150 mg	300 mg*		
75	1	0	0	1	0,5
150	0	1	0	1	1,0
225	1	1	0	2	1,5
300	0	0	1	1	2,0
375	1	0	1	2	2,5
450	0	1	1	2	3,0
525	1	1	1	3	3,5
600	0	0	2	2	4,0

*Xolair 300 mg в предварително напълнена спринцовка и всички предварително напълнени писалки Xolair с различно количество на активното вещество не са предназначени за употреба при пациенти на възраст <12 години.

**В настоящата таблица е представен най-малкият брой инжекции за пациента, но има и други дозови комбинации със спринцовка/писалка, чрез които да се достигне желаната доза.

Таблица 2 ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 4 СЕДМИЦИ. Дози на омализумаб (милиграма на доза), прилагани чрез подкожна инжекция на всеки 4 седмици

Изходно ниво на IgE (IU/ml)	Телесно тегло (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1 000										
>1 000-1 100										

ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 2 СЕДМИЦИ
ВЖ. ТАБЛИЦА 3

*Пациенти с телесно тегло под 30 kg не са проучвани в основните изпитвания за CRSwNP.

Таблица 3 ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 2 СЕДМИЦИ. Дози на омализумаб (милиграма на доза), прилагани чрез подкожна инжекция на всеки 2 седмици

Изходно ниво на IgE (IU/ml)	Телесно тегло (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 4 СЕДМИЦИ ВЖ. ТАБЛИЦА 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400								450	525	
>400-500						375	375	525	600	
>500-600					375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	525			
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1 000	225	300	375	450	525	600				
>1 000-1 100	225	300	375	450	600					
>1 100-1 200	300	300	450	525	600	Недостатъчни данни, за да се препоръча доза				
>1 200-1 300	300	375	450	525						
>1 300-1 500	300	375	525	600						

*Пациенти с телесно тегло под 30 kg не са проучвани в основните изпитвания за CRSwNP.

Продължителност на лечението, проследяване и адаптиране на дозата

Алергична астма

Xolair е показан за дългосрочно лечение. Клиничните изпитвания показват, че са необходими поне 12-16 седмици, за да има ефект от лечението. 16 седмици след започване на лечението с Xolair пациентите трябва да бъдат прегледани от своя лекар за оценка на ефективността на лечението преди да се прилагат по-нататъшни инжекции. Решението да се продължи лечението след 16-тата седмица или при следващи случаи трябва да се основава на това дали се наблюдава значително подобрене на цялостния контрол на астмата (вж. точка 5.1; Цялостна оценка на лекаря за ефективността на лечението).

Хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

В клинични изпитвания за CRSwNP, промени в скората за назална полипоза (nasal polyps score, NPS) и скората за назална конгестия (nasal congestion score, NCS) са наблюдавани на седмица 4. Необходимостта от продължителна терапия трябва да се оценява периодично въз основа на тежестта на заболяването на пациента и нивото на контрол на симптоматиката.

Алергична астма и хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

Прекратяването на лечението обикновено води до възстановяване на повишените нива на свободен IgE и свързаните с тях симптоми. Нивата на общия IgE са повишени по време на лечението и остават повишени до една година след прекратяване на лечението. Поради тази причина повторното изследване на нивата на IgE по време на лечението не може да се използва като критерий за определяне на дозата. Определянето на дозата след прекъсвания на лечението с продължителност под една година трябва да се основава на серумните нива на IgE, получени при първоначалното определяне на дозата. Серумни нива на общия IgE могат да се изследват повторно за определяне на дозата, ако лечението е било прекъснато за една година или повече.

Дозите трябва да се адаптират при значителни промени в телесното тегло (вж. Таблицы 2 и 3).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (на 65 години и по-възрастни)

Има ограничени данни за употребата на омализумаб при пациенти на възраст над 65 години, но няма доказателства, че пациентите в старческа възраст изискват по-различна доза от останалите възрастни пациенти.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания за ефекта на нарушената бъбречна или чернодробна функция върху фармакокинетиката на омализумаб. Тъй като клирънсът на омализумаб в клинични дози се осъществява предимно от ретикуло-ендотелната система (РЕС), има малка вероятност да бъде повлиян от бъбречно или чернодробно увреждане. Въпреки че при такива пациенти не се препоръчва специално коригиране на дозата, омализумаб трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

При алергична астма, безопасността и ефикасността на омализумаб при пациенти на възраст под 6 години не са установени. Липсват данни.

При CRSwNP, безопасността и ефикасността на омализумаб при пациенти на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Само за подкожно приложение. Омализумаб не трябва да се прилага интравенозно или интрамускулно.

Xolair 300 mg в предварително напълнена спринцовка и всички предварително напълнени писалки Xolair с различно количество на активното вещество не са предназначени за употреба при пациенти на възраст <12 години. Xolair 75 mg в предварително напълнена спринцовка и Xolair 150 mg в предварително напълнена спринцовка може да се използват при деца на възраст от 6 до 11 години с алергична астма.

Ако е необходима повече от една инжекция за достигане на определената доза, инжекциите трябва да бъдат разделени между две или повече места на инжектиране (Таблица 1).

Пациентите, при които липсва анамнеза за анафилаксия, могат да си поставят сами инжекциите Xolair или да бъдат инжектирани от човека, който полага грижи за тях, след 4-тата доза, ако техният лекуващ лекар прецени, че това е подходящо (вж. точка 4.4). Пациентът или човекът, който полага грижи за него, трябва да бъдат обучени на правилната техника на инжектиране и да разпознават ранните признаци и симптоми на сериозните алергични реакции.

Пациентът или човекът, който полага грижи за него, трябва да бъдат инструктирани да инжектират цялото количество Xolair, съгласно указанията за употреба, предоставени в

листовката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи

Омализумаб не е показан за лечение на остри екзацербации на астма, остър бронхоспазъм или status asthmaticus.

Омализумаб не е проучван при пациенти с хиперимуноглобулин Е синдром или алергична бронхопулмонална аспергилоза или за превенция на анафилактични реакции, включително провокираните от хранителна алергия, атопичен дерматит или алергичен ринит. Омализумаб не е показан за лечение на тези състояния.

Лечението с омализумаб не е проучвано при пациенти с автоимунни заболявания, имуно-комплексни болести или предхождащо бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Трябва да се подхожда предпазливо при прилагане на омализумаб при тези групи пациенти.

Не се препоръчва внезапното спиране на системните или инхалаторните кортикостероиди след започване на терапия с омализумаб при алергична астма и CRSwNP. Намаляването на дозите на кортикостероидите трябва да се извършва под строгия контрол на лекар и може да се налага да се осъществява постепенно.

Нарушения на имунната система

Алергични реакции тип I

При приема на омализумаб могат да се появят локални или системни алергични реакции тип I, включително анафилаксия и анафилактичен шок, дори и след дълъг период на лечение. Повечето от тези реакции са настъпили в рамките на 2 часа след първата и следващите инжекции омализумаб, но някои са настъпили след повече от 2 часа и дори повече от 24 часа след инжекцията. В повечето случаи анафилактичните реакции настъпват при приложение на първите 3 дози омализумаб. Поради това първите 3 дози трябва да се прилагат или от медицински специалист, или под негов контрол. Наличието на анамнеза за анафилаксия, несвързана с лечението с омализумаб, може да бъде рисков фактор за възникване на анафилаксия след приложение на омализумаб. Поради тази причина при пациенти с известна анамнеза за анафилаксия, омализумаб трябва да се прилага от медицински специалист, който винаги трябва да има в наличност лекарствени продукти за незабавно лечение на анафилактични реакции след прилагане на омализумаб. При поява на анафилактични или други сериозни нежелани реакции, приложението на омализумаб трябва да се спре незабавно и да се започне подходящо лечение. Пациентите трябва да са информирани, че такива реакции са възможни и трябва да се търси бърз контакт с медицинско лице, ако възникнат алергични реакции.

В хода на клиничните изпитвания при малък брой пациенти се установяват антитела към омализумаб (вж. точка 4.8). Клиничното значение на анти-омализумаб антителата все още не е добре изяснено.

Серумна болест

Серумната болест и реакциите, наподобяващи серумна болест, представляващи тип III алергични реакции от забавен тип, се наблюдават при пациенти, лекувани с хуманизирани моноклонални антитела, в това число и омализумаб. Предполагаемият патофизиологичен механизъм включва образуването и отлагането на имунни комплекси вследствие на образуването на антитела срещу омализумаб. Появяват се обикновено 1-5 дни след прилагане на първата или следващите инжекции, а също така и след продължително лечение.

Симптомите, подсказващи развитието на серумна болест, включват артрит/артралгия, обрив (уртикария или други видове), повишена температура и лимфаденопатия. Антихистамините и кортикостероидите може да се използват за превенция и лечение на този вид нарушение на имунната система и пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават при поява на суспектни симптоми.

Синдром на Churg-Strauss и хиперееозинофилен синдром

Пациенти с тежка астма може рядко да имат системен хиперееозинофилен синдром или алергичен еозинофилен грануломатозен васкулит (синдром на Churg-Strauss), като и двете състояния обикновено се лекуват със системни кортикостероиди.

В редки случаи пациентите, лекувани с антиастматични лекарствени продукти, включително омализумаб, може да имат или да развият системна еозинофилия и васкулит. Тези събития често са свързани с намаляване на дозата на пероралната кортикостероидна терапия.

При тези пациенти лекарите трябва да бъдат нащрек за развитие на изразена еозинофилия, васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, аномалии на околоносните синуси, сърдечни усложнения и/или невропатия.

Преустановяване на терапията с омализумаб трябва да се има предвид при всички тежки случаи на изброените по-горе нарушения на имунната система.

Паразитози (хелминтози)

IgE може да участва в имунологичния отговор при някои хелминтози. При пациентите с хроничен висок риск от хелминтоза едно плацебо-контролирано изпитване показва леко повишение на честота на тези инфекции при употреба на омализумаб, въпреки че хода, тежестта и отговора към лечението на инфекцията не се променят. Честотата на хелминтозите в цялата програма на клинични изпитвания, която не е била планирана да открива такива инфекции, е по-малко от 1 на 1 000 пациенти. Въпреки това е необходимо повишено внимание при пациентите с висок риск от хелминтози, особено при пътуване в райони, където хелминтозите са ендемични заболявания. Ако пациентите не отговарят на препоръчаното антихелминтно лечение, трябва да се обсъди спирането на омализумаб.

Индивиди с чувствителност към латекс (предварително напълнена спринцовка)

Подвижната защитна капачка на иглата на тази предварително напълнена спринцовка съдържа латекс (естествен каучук). Досега не е установено наличие на латекс (естествен каучук) в подвижната защитна капачка на иглата. Независимо от това употребата на Xolair инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка при индивиди с чувствителност към латекс не е проучвана и поради тази причина наличието на потенциален риск от реакции на свръхчувствителност не може да се изключи напълно.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като IgE може да участва в имунния отговор към някои хелминтни инфекции, омализумаб може индиректно да намали ефикасността на лекарствени продукти за лечение на инфекции, предизвикани от хелминти или други паразити (вж. точка 4.4).

Цитохром Р450 ензимите, ефлуксните помпи и протеин-свързващите механизми не участват в клирънса на омализумаб; следователно съществува малка вероятност за взаимодействия. Не са провеждани проучвания за взаимодействия на омализумаб с лекарствени продукти или ваксини. Няма фармакологични основания да се очаква, че обичайно предписваните лекарствени продукти, използвани при лечението на астмата или CRSwNP, ще взаимодействат с омализумаб.

Алергична астма

При клиничните проучвания омализумаб се използва обикновено заедно с инхалаторни или перорални кортикостероиди, инхалаторни краткодействащи или дългодействащи бета агонисти, левкотриенови модулатори, теофилини и перорални антихистаминови средства. Няма данни, че безопасността на омализумаб се променя с тези обичайно използвани антиастматични лекарствени продукти. Известни са ограничени данни за употребата на омализумаб в комбинация със специфична имунотерапия (хипосенсибилизация). В клинично изпитване, при което омализумаб е прилаган едновременно с имунотерапия, е установено, че безопасността и ефикасността на омализумаб, прилаган в комбинация със специфична имунотерапия, не се различават от тези на омализумаб, прилаган самостоятелно.

Хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

В клиничните проучвания омализумаб се използва заедно с мометазон спрей за интраназално приложение съгласно протокола. Други често използвани съпътстващи лекарствени продукти включват други интраназални кортикостероиди, бронходилататори, антихистамини, антагонисти на левкотриеновия рецептор, адренергични средства/симпатомиметици и локални назални анестетици. Няма данни, показващи, че безопасността на омализумаб е променена при съпътстваща употреба на тези други често използвани лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Неголям обем данни за бременни жени (за изхода от 300 до 1 000 случая на бременност), базирани на регистър на бременността и постмаркетингови спонтанни съобщения, не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност. Проспективно проучване по регистър на бременността (EXPECT) при 250 бременни жени с астма, с експозиция на омализумаб, показва, че честотата на големите вродени аномалии е подобна (8,1% спрямо 8,9%) при EXPECT и съответстващи по заболяване (умерено тежка и тежка астма) пациенти. Интерпретацията на данните може да бъде повлияна в резултат на методологични ограничения на проучването, включително малък размер на извадката и нерандомизиран дизайн.

Омализумаб преминава плацентарната бариера. Независимо от това проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Омализумаб е свързан с възрастово зависимо понижение на тромбоцитите в кръвта при нечовекоподобни примати, с по-висока относителна чувствителност при младите животни (вж. точка 5.3).

При клинична необходимост може да се обмисли употребата на омализумаб по време на бременност.

Кърмене

Имуноглобулините от клас G (IgG) се екскретират в кърмата и поради тази причина се очаква, че и омализумаб ще се екскретира в кърмата. Наличните данни при нечовекоподобни примати показват екскреция на омализумаб в млякото (вж. точка 5.3).

Проучването ЕХРЕСТ, включващо 154 кърмачета с експозиция на омализумаб по време на бременността и по време на кърменето, не показва нежелани ефекти върху кърмачето. Интерпретацията на данните може да бъде повлияна в резултат на методологични ограничения на проучването, включително малък размер на извадката и нерандомизиран дизайн.

Приложени перорално, имуноглобулините от клас G претърпяват протеолиза в червата и имат ниска бионаличност. Не се очакват ефекти върху новородените/кърмачетата. Следователно, при клинична необходимост, може да се обмисли употреба на омализумаб по време на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни относно влиянието на омализумаб върху фертилитета при хора. При специално предназначени неклинични проучвания за фертилитета при нечовекоподобни примати, включително проучвания по време на размножаване, не са наблюдавани нарушения на фертилитета при мъжките и женските животни след многократно приложение на омализумаб при дози до 75 mg/kg. Освен това, не са наблюдавани генотоксични ефекти в отделно неклинично проучване за генотоксичност.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Омализумаб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Алергична астма и хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

Обобщение на профила на безопасност

По време на клиничните изпитвания за алергична астма при възрастни и юноши на възраст 12 години и по-големи най-често съобщаваните нежелани реакции са главоболие и реакция на мястото на инжектиране, включително болка на мястото на инжектиране, подуване, еритем и пруритус. В клиничните изпитвания при деца на възраст от 6 до <12 години най-често съобщаваните нежелани реакции са главоболие, пирексия и болка в горната част на коремната област. Повечето реакции са леки до умерени по тежест. В клиничните изпитвания при пациенти на възраст ≥ 18 години с CRSwNP най-често съобщаваните нежелани реакции са главоболие, замаяност, артралгия, болка в горната част на корема и реакции на мястото на инжектиране.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при клиничните проучвания в общата група за безопасност при алергична астма и CRSwNP, лекувана с Xolair, са изброени в таблица 4 по системно-органични класове, съгласно MedDRA, и по честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Категориите по честота са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$). Реакциите, докладвани след пускането на продукта на пазара, са изброени с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 4 Нежелани реакции при алергична астма и CRSwNP

Инфекции и инфестации	
Нечести	Фарингит
Редки	Паразитози
Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота	Идиопатична тромбоцитопения, включително тежки случаи
Нарушения на имунната система	
Редки	Анафилактична реакция, други сериозни алергични състояния, образуване на антитела срещу омализумаб
С неизвестна честота	Серумна болест, може да включва повишена температура и лимфаденопатия
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие*
Нечести	Синкоп, парестезии, сънливост, замаяност [#]
Съдови нарушения	
Нечести	Постурална хипотония, зачервяване на лицето
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Алергичен бронхоспазм, кашлица
Редки	Оток на ларинкса
С неизвестна честота	Алергичен грануломатозен васкулит (т.е. синдром на Churg-Strauss)
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Болка в горната част на коремната област** [#]
Нечести	Диспептични признаци и симптоми, диария, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Фоточувствителност, уртикария, обрив, сърбеж
Редки	Ангиедем
С неизвестна честота	Алоpecia
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Артралгия†
Редки	Системен лупус еритематодес (СЛЕ)
С неизвестна честота	Миалгия, подуване на ставите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Пирексия**
Чести	Реакции на мястото на инжектиране като подуване, еритем, болка, сърбеж
Нечести	Грипоподобни симптоми, подуване на ръцете, наддаване на тегло, умора

*: Много чести при деца на възраст от 6 до <12 години

** : При деца на възраст от 6 до <12 години

[#]: Чести в изпитвания за назална полипоза

†: С неизвестна честота в изпитвания за алергична астма

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушения на имунната система

За допълнителна информация вижте точка 4.4.

Анафилаксия

В клиничните изпитвания анафилактичните реакции са редки. Въпреки това, след кумулативно търсене в постмаркетинговата база данни, свързани с безопасността, се установяват общо 898 случая на анафилаксия. На базата на изчислена експозиция при 566 923 пациентогодини лечение, това води до честота на съобщаване приблизително 0,20%.

Артериални тромбоемболични събития (АТС)

В контролираните клинични изпитвания и в междинните анализи на обсервационно проучване е наблюдавана числена разлика в броя на възникналите АТС. Дефиницията на съставната крайна точка АТС включва инсулт, транзиторни исхемични атаки, миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия и смърт поради сърдечно-съдова причина (включително смърт поради неизвестна причина). Във финалния анализ на обсервационното проучване честотата на АТС на 1 000 пациентогодини е 7,52 (115/15 286 пациентогодини) при пациентите, лекувани с Xolair, и 5,12 (51/9 963 пациентогодини) при контролите. В мултивариабилан анализ, разглеждащ наличието на изходни сърдечно-съдови фактори, коефициентът на риска е 1,32 (95% доверителен интервал 0,91-1,91). В отделен сборен анализ на клинични изпитвания, включващ всички рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания с продължителност 8 или повече седмици, честотата на АТС на 1 000 пациентогодини е 2,69 (5/1 856 пациентогодини) при пациентите, лекувани с Xolair, и 2,38 (4/1 680 пациентогодини) при пациентите на плацебо (процентно съотношение 1,13, 95% доверителен интервал 0,24-5,71).

Тромбоцити

В клиничните изпитвания малък брой пациенти имат тромбоцитен брой под долната граница на нормалните лабораторни показатели. Нито една от тези промени не е свързана с епизоди на кръвоизливи или понижение на хемоглобина. След пускането на продукта на пазара, са докладвани изолирани случаи на идиопатична тромбоцитопения, включително тежки случаи.

Паразитози

При пациенти с хроничен висок риск от хелминтоза едно плацебо-контролирано изпитване показва леко числено повишение на честота на тези инфекции при употреба на омализумаб, което не е статистически значимо. Ходът, тежестта и отговорът към лечението на инфекцията не се променят (вж. точка 4.4).

Системен лупус еритематодес

Съобщават се случаи на системен лупус еритематодес (СЛЕ) по време на клиничните изпитвания и постмаркетинговият опит при пациенти с умерена до тежка астма и ХСУ. Точната патогенеза на СЛЕ не е изяснена.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не е определена максималната поносима доза на Xolair. На пациенти са прилагани единични интравенозни дози до 4 000 mg без доказателства за дозолимитираща токсичност. Най-високата кумулативна доза, прилагана на пациенти, е 44 000 mg за период от 20 седмици и тази доза не води до никакви нежелани остри ефекти.

При съмнение за предозиране, пациентът трябва да се наблюдава за поява на необичайни признаци и симптоми. Трябва да се потърси и започне подходящо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за обструктивни заболявания на дихателните пътища, други системни лекарства за обструктивни заболявания на дихателните пътища, АТС код: R03DX05

Механизъм на действие

Омализумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, получено чрез рекомбинантна ДНК технология, което се свързва избирателно към човешкия имуноглобулин Е (IgE) и предотвратява свързването на IgE към FcεRI (високоафинитетен IgE рецептор) върху базофилите и мастоцитите, като по този начин намалява количеството на свободния IgE, който е в наличност за отключване на алергичната каскада. Антитялото е IgG1 каппа и съдържа човешки рамкови региони, а определящите комплементарността участъци са от родителското мише антитяло, което се свързва с IgE.

Лечението на лица с атопия с омализумаб води до изразена регулация-надолу на FcεRI рецепторите върху базофилите. Омализумаб инхибира IgE-медираното възпаление, което се доказва от намалените еозинофили в кръвта и тъканите и от намалените медиатори на възпалението, включително IL-4, IL-5 и IL-13 чрез естествените, адаптивни и неимунни клетки.

Фармакодинамични ефекти

Алергична астма

In vitro освобождаването на хистамин от базофилите, изолирани от лекувани с омализумаб лица, е намалено с приблизително 90% след стимулация с алерген в сравнение със стойностите преди лечението.

В клиничните проучвания при пациенти с алергична астма серумните нива на свободния IgE намаляват дозозависимо в рамките на един час след първата доза и се запазват между отделните дози. Една година след прекратяване на приложението на омализумаб, IgE се връща до нивата от преди лечението без да се наблюдава рикошетен ефект за нивата на IgE след отмиване на лекарствения продукт.

Хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

В клинични проучвания при пациенти с CRSwNP, лечението с омализумаб е довело до понижение на серумните нива на свободния IgE (приблизително 95%) и повишение нивото на общия серумен IgE до подобна степен, както се наблюдава при пациенти с алергична астма. Общите нива на IgE в серума са повишени поради образуването на омализумаб-IgE комплекси, които имат по-бавно елиминиране, в сравнение със свободния IgE.

Клинична ефикасност и безопасност

Алергична астма

Възрастни и юноши на възраст ≥ 12 години

Ефикасността и безопасността на омализумаб са установени при едно 28-седмично двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване (проучване 1), включващо 419 пациенти с тежка алергична астма, на възраст 12-79 години, които имат намалена белодробна функция (ФЕО₁ 40-80% от предвидения) и лош контрол на симптомите на астмата, независимо от получаването на висока доза инхалаторни кортикостероиди и дългодействащ бета2-агонист. Подходящите за включване пациенти са имали множество астматични екзацербации, налагащи лечение със системни кортикостероиди, или са били хоспитализирани, или са посещавали център за спешна помощ поради тежка астматична екзацербация през последната година, независимо от продължителното лечение с високи дози инхалаторни кортикостероиди и дългодействащ

бета2-агонист. Прилагани са подкожно омализумаб или плацебо като допълнителна терапия към >1 000 микрограма беклометазон дипропионат (или еквивалент) плюс дългодействащ бета2-агонист. Позволено е поддържащо лечение с перорални кортикостероиди, теофилин и левкотриенови модулатори (съответно при 22%, 27% и 35% от пациентите).

Първична крайна точка е честотата на астматичните екзацербации, налагащи лечение с пулсове от системни кортикостероиди. Омализумаб намалява честотата на екзацербациите на астмата с 19% ($p = 0,153$). По-нататъшните оценки, които показват статистическа значимост ($p < 0,05$) в полза на омализумаб, включват намаляване на тежките екзацербации (в случаите на намалена белодробна функция на пациента до под 60% от най-добрата собствена и налагаща лечение със системни кортикостероиди) и на свързаните с астмата посещения по спешност (включващи хоспитализации, центрове за спешна помощ и непланирани посещения на лекар) и подобрение на Цялостната оценка на лекаря за ефективността на лечението, Качеството на живот, свързано с астмата (Asthma-related Quality of Life, AQL), симптомите на астмата и белодробната функция.

При подгруповия анализ пациентите с общ $\text{IgE} \geq 76 \text{ IU/ml}$ преди лечението са с по-голяма вероятност да получат клинично значима полза от омализумаб. При тези пациенти в проучване 1 омализумаб намалява честотата на екзацербациите на астмата с 40% ($p = 0,002$). Освен това повече пациенти имат клинично значими отговори в групата с общ $\text{IgE} \geq 76 \text{ IU/ml}$ по време на програмата за изпитване на омализумаб при тежка астма. Таблица 5 включва резултатите от популацията на проучване 1.

Таблица 5 Резултати от проучване 1

	Цяла популация на проучване 1	
	Омализумаб N=209	Плацебо N=210
Екзацербации на астма		
Честота за 28-седмичния период	0,74	0,92
% намаление, р-стойност за съотношението на честотата	19,4%, p=0,153	
Тежки екзацербации на астма		
Честота за 28-седмичния период	0,24	0,48
% намаление, р-стойност за съотношението на честотата	50,1%, p=0,002	
Посещения по спешност		
Честота за 28-седмичния период	0,24	0,43
% намаление, р-стойност за съотношението на честотата	43,9%, p=0,038	
Обща оценка на лекаря		
% отговорили*	60,5%	42,8%
р-стойност**	<0,001	
Подобрение в AQL		
% от пациентите с ≥0,5 подобрение	60,8%	47,8%
р-стойност	0,008	

* значително подобрение или пълен контрол

** р-стойност за цялостното разпределение на оценките

Проучване 2 оценява ефикасността и безопасността на омализумаб в група от 312 пациенти с тежка алергична астма, които съответстват на популацията от проучване 1. Лечението с омализумаб в това отворено проучване води до 61% понижение на честотата на клинично значимите екзацербации на астмата в сравнение с настоящата антиастматична терапия като самостоятелно лечение.

Четири други големи плацебо-контролирани допълнителни проучвания с продължителност от 28 до 52 седмици при 1 722 възрастни и юноши (проучвания 3, 4, 5, 6) оценяват ефикасността и безопасността на омализумаб при пациенти с тежка персистираща астма. Повечето пациенти са с недостатъчен контрол, но са получавали по-слаба терапия за астмата от пациентите по проучвания 1 и 2. Проучвания 3-5 използват екзацербациите като първичен краен показател, докато проучване 6 оценява предимно ограничаването на кортикостероидите.

При проучвания 3, 4 и 5 пациентите, лекувани с омализумаб, имат съответно понижение на честотите на екзацербациите на астмата от 37,5% ($p=0,027$), 40,3% ($p<0,001$) и 57,6% ($p<0,001$) в сравнение с плацебо.

При проучване 6 значително повече пациенти с тежка алергична астма, лекувани с омализумаб, успяват да понижат дозата на флутиказон до ≤ 500 микрограма/ден без влошаване на контрола на астмата си (60,3%) в сравнение с плацебо групата (45,8%, $p<0,05$).

Скорове за качеството на живот са измерени с използване на въпросника Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire. За всичките шест проучвания има статистически значимо подобрене спрямо изходното ниво на оценките за качеството на живот за пациентите на омализумаб спрямо тези на плацебо или в контролната група.

Цялостна оценка на лекаря за ефективността на лечението:

Цялостна оценка на лекаря е осъществена при пет от горните проучвания като обща мярка за контрола на астмата, извършена от лекуващия лекар. Лекарят е имал възможност да оцени ВЕД (върхов експираторен дебит), дневните и нощните симптоми, употребата на спасителен лекарствен продукт, спирометрията и екзацербациите. При всичките пет проучвания е преценено, че значимо по-голяма част от пациентите на омализумаб са постигнали или изразено подобрене или пълен контрол на своята астма в сравнение с пациентите на плацебо.

Деца на възраст от 6 до <12 години

Първите доказателства за безопасността и ефикасността на омализумаб в групата на възраст от 6 до <12 години произхождат от едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано, многоцентрово изпитване (проучване 7).

Проучване 7 е плацебо-контролирано клинично изпитване, в което е включена специфична подгрупа пациенти ($N=235$), определена според настоящото показание, които се лекуват с високи дози инхалаторни кортикостероиди (≥ 500 μg /ден флутиказон или еквивалент) плюс дългодействащ бета агонист.

Клинично значима екзацербация се дефинира като влошаване на симптомите на астмата, установено при клиничен преглед, което изисква удвояване на изходната доза на инхалаторния кортикостероид за поне 3 дни и/или прилагане на спасителна терапия със системни (перорални или интравенозни) кортикостероиди за поне 3 дни.

В специфичната подгрупа пациенти на терапия с високи дози инхалаторни кортикостероиди, групата на омализумаб има статистически значимо по-ниска честота на клинично значими екзацербации на астма спрямо групата на плацебо. На 24-та седмица разликата в честотите между терапевтичните групи съответства на 34% (съотношение на честотата 0,662, $p=0,047$) понижение на честотата за пациентите на омализумаб спрямо плацебо. Във втория 28-седмичен двойно-сляп период на лечение разликата в честотите между терапевтичните групи

съответства на 63% (съотношение на честотата 0,37, $p<0,001$) понижение на честотата за пациентите на омализумаб спрямо плацебо.

В хода на 52-седмичния двойно-сляп период на лечение (включващ 24-седмичен период на лечение с фиксирана доза кортикостероид и 28-седмичен период на коригиране на дозата на кортикостероида) разликата в честотите между терапевтичните групи съответства на 50% (съотношение на честотата 0,504, $p<0,001$) относително понижение на честотата на екзацербациите за пациентите на омализумаб.

В края на 52-седмичния период на лечение групата на омализумаб показва по-голямо понижение в употребата на бета-агонисти като спасително лечение, отколкото плацебо групата, въпреки че разликата между двете терапевтични групи не е статистически значима. По отношение на цялостната оценка на ефективността от лечението в края на 52-седмичния двойно-сляп период в подгрупата на “тежките” пациенти, на високи дози инхалаторен кортикостероид плюс дългодействащ бета-агонист, процентът пациенти с “отлична” ефективност от лечението е по-висок, а процентът пациенти със “средна” или “лоша” ефективност от лечението е по-нисък в групата на омализумаб спрямо групата на плацебо; разликата между групите е статистически значима ($p<0,001$), същевременно по отношение на субективната оценка за качеството на живот няма разлика между пациентите в групата на омализумаб и на плацебо.

Хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

Безопасността и ефикасността на омализумаб са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани изпитвания при пациенти с CRSwNP (Таблица 7). Пациентите са получавали подкожно омализумаб или плацебо на всеки 2 или 4 седмици (вж. точка 4.2). Всички пациенти са получавали съпътстваща интраназална терапия с мометазон през цялото проучване. За включване в проучванията не се е изисквала предходна сино-назална хирургия или предшестваш прием на системни кортикостероиди. Пациентите са получавали омализумаб или плацебо 24 седмици, последвани от 4-седмичен период на проследяване. Демографските и характеристиките на изходно ниво, включително съпътстващи алергични заболявания, са описани в Таблица 6.

Таблица 6 Демографски и характеристики на изходно ниво в проучванията за назална полипоза

Параметър	Назална полипоза проучване 1 N=138	Назална полипоза проучване 2 N=127
Средна възраст (години) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% Мъже	63,8	65,4
Пациенти със системна употреба на кортикостероиди в предходната година (%)	18,8	26,0
Скор за ендоскопска оценка на двустранна назална полипоза (Bilateral nasal polyp score, NPS): средно (SD), диапазон 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Скор за назална конгестия (Nasal congestion score, NCS): средно (SD), диапазон 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Скор за обоняние: средно (SD), диапазон 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Общ скор SNOT-22: средно (SD) диапазон 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Еозинофили в кръвта (клетки/ μ l): средно (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Общ IgE IU/ml: средно (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Астма (%)	53,6	60,6
Лека (%)	37,8	32,5
Умерена (%)	58,1	58,4
Тежка (%)	4,1	9,1
Аспирин-обострено респираторно заболяване (%)	19,6	35,4
Алергичен ринит	43,5	42,5

SD = стандартно отклонение; SNOT-22 = Въпросник за сино-назален резултат от тест 22 (Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire); IgE = Имунoglobулин E; IU = международни единици. По-високите скорове за NPS, NCS и SNOT-22 показват по-голяма тежест на заболяването.

Първичните съставни крайни точки са скор за двустранна назална полипоза (NPS) и скор за средна дневна назална конгестия (NCS) на Седмица 24. И в двете проучвания за назална полипоза 1 и 2, пациентите, които са получавали омализумаб, са имали статистически значими по-големи подобрения спрямо изходното ниво на Седмица 24 за NPS и средна седмична NCS, за разлика от пациентите, получавали плацебо. Резултатите от проучвания 1 и 2 за назална полипоза са посочени в Таблица 7.

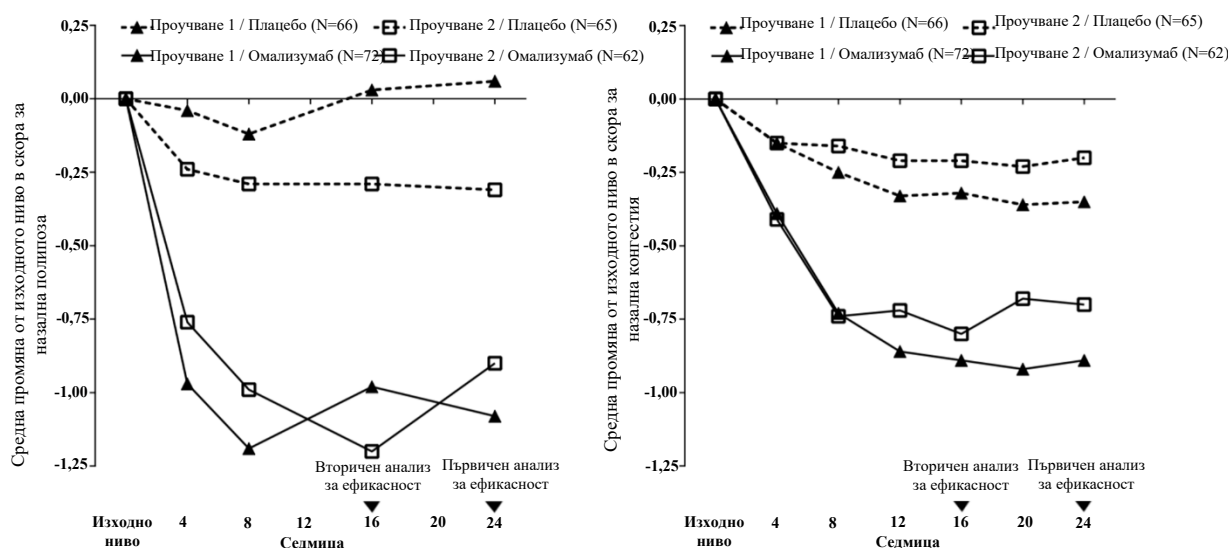
Таблица 7 Промяна от изходното ниво на Седмица 24 в клиничните скорове от проучване за назална полипоза 1, проучване за назална полипоза 2 и обобщените данни

	Назална полипоза проучване 1		Назална полипоза проучване 2		Назална полипоза сборни резултати	
	Плацебо	Омализумаб	Плацебо	Омализумаб	Плацебо	Омализумаб
N	66	72	65	62	131	134
Скор за назална полипоза						
Средна изходна стойност	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
LS средна промяна на Седмица 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Разлика (95% CI) р-стойност	-1,14 (-1,59, -0,69) <0,0001		-0,59 (-1,05, -0,12) 0,0140		-0,86 (-1,18, -0,54) <0,0001	
7-дневен среден скор за дневна назална конгестия						
Средна изходна стойност	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
LS средна промяна на Седмица 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Разлика (95% CI) р-стойност	-0,55 (-0,84, -0,25) 0,0004		-0,50 (-0,80, -0,19) 0,0017		-0,52 (-0,73, -0,31) <0,0001	
TNSS						
Средна изходна стойност	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
LS средна промяна на Седмица 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Разлика (95% CI) р-стойност	-1,91 (-2,85, -0,96) 0,0001		-2,09 (-3,00, -1,18) <0,0001		-1,98 (-2,63, -1,33) <0,0001	
SNOT-22						
Средна изходна стойност	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
LS средна промяна на Седмица 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Разлика (95% CI) р-стойност (MID = 8,9)	-16,12 (-21,86, -10,38) <0,0001		-15,04 (-21,26, -8,82) <0,0001		-15,36 (-19,57, -11,16) <0,0001	

UPSIT						
Средна изходна стойност	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
LS средна промяна на Седмица 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Разлика (95% CI)	3,81 (1,38, 6,24)		3,86 (1,57, 6,15)		3,84 (2,17, 5,51)	
p-стойност	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=метод на най-малките квадрати; CI = доверителен интервал; TNSS = общ скор за назални симптоми; SNOT-22 = Въпросник за сино-назален резултат от тест 22 (Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire); UPSIT = Тест на Университета в Пенсилвания за идентификация на миризма; MID = минимална важна разлика.

Фигура 1 Средна промяна от изходното ниво в скор за назална конгестия и средна промяна от изходното ниво в скор за назална полипоза според групата за лечение в проучване 1 и проучване 2 за назална полипоза



В предварително определен сборен анализ за спасителна терапия (системни кортикостероиди за ≥ 3 последователни дни или назална полипектомия) по време на 24-седмичния период на лечение, процентът пациенти, нуждаещи се от спасително лечение, е по-нисък при омализумаб, в сравнение с плацебо (съответно 2,3% в сравнение с 6,2%). Съотношението на шансовете за прием на спасително лечение при омализумаб в сравнение с плацебо е 0,38 (95% CI: 0,10, 1,49). В нито едно от проучванията не се съобщава за сино-назална хирургия.

Дългосрочната ефикасност и безопасност на омализумаб при пациенти с CRSwNP, които са участвали в проучвания 1 и 2 за назална полипоза, е оценена в открито продължение на проучване. Данните за ефикасност от това проучване показват, че клиничната полза, получена на 24-та седмица, се запазва до 52-ра седмица. Данните за безопасност като цяло съответстват на известния профил на безопасност на омализумаб.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на омализумаб е изследвана при възрастни пациенти и юноши с алергична астма, както и при възрастни пациенти с CRSwNP. Общите фармакокинетични характеристики на омализумаб са подобни в тези популации пациенти.

Абсорбция

След подкожно приложение омализумаб се абсорбира със средна абсолютна бионаличност 62%. След подкожно прилагане на еднократна доза при възрастни пациенти и юноши с астма омализумаб се абсорбира бавно и достига пикови серумни концентрации след средно 7-8 дни. Фармакокинетиката на омализумаб е линейна при дози над 0,5 mg/kg. След многократно прилагане на омализумаб площта под кривата на серумната концентрация във времето от Ден 0 до Ден 14 в стационарно състояние е до 6 пъти по-голяма от тази след първата доза.

Приложението на Xolair, произведен в лиофилизирана или течна форма, води до подобни профили на серумната концентрация във времето за омализумаб.

Разпределение

In vitro омализумаб образува с IgE комплекси с малък размер. Преципитиращи комплекси и комплекси с молекулно тегло над 1 милион далтона не се наблюдават *in vitro* или *in vivo*. Привидният обем на разпределение при пациентите след подкожно приложение е 78 ± 32 ml/kg.

Елиминиране

Клирънсът на омализумаб включва IgG процеси на клирънс, както и клирънс чрез специфично свързване и образуване на комплекси с таргетния му лиганд IgE. Елиминирането чрез черния дроб на IgG включва разграждане в ретикуло-ендотелната система и ендотелните клетки. Интактен IgG се екскретира също с жлъчката. При астматици крайният полуживот на омализумаб в серума е средно 26 дни като привидният клирънс е средно $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/ден. Освен това удвояването на телесното тегло почти удвоява привидния клирънс.

Характеристики на пациентите

Възраст, расов/етнически произход, пол, индекс на телесна маса

Анализирана е популационната фармакокинетика на омализумаб, за да се оценят ефектите на демографските характеристики. Анализите на тези ограничени данни предполагат, че не са необходими промени в дозата според възрастта (6-76 години за пациенти с алергична астма; 18 до 75 години за пациенти с CRSwNP), расата/етническият произход, пола или индекса на телесна маса (вж. точка 4.2).

Бъбречно и чернодробно увреждане

Липсват данни за фармакокинетиката или фармакодинамиката при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Безопасността на омализумаб е проучвана при дългоопашати макаци, тъй като омализумаб се свързва с IgE на дългоопашатия макак и на човека със сходен афинитет. Антитела към омализумаб се откриват при някои маймуни след повторно подкожно или интравенозно приложение. Въпреки това не се наблюдават явна токсичност като имунокомплексна болест или комплемент-зависима цитотоксичност. Липсват доказателства за анафилактичен отговор поради дегранулация на мастоцитите при дългоопашати макаци.

Продължителното приложение на омализумаб при дози до 250 mg/kg (надвишаващи поне 14 пъти най-високата препоръчителна клинична доза в mg/kg, според таблицата с препоръчителни дози) е с добра поносимост при нечовекоподобни примати (възрастни индивиди и малки) с изключение на дозозависимото и възрастовозависимото понижаване на тромбоцитите в кръвта, с по-висока чувствителност при младите животни. Серумната концентрация, необходима за постигане на 50% спадане на тромбоцитите спрямо изходното ниво при възрастни дългоопашати макаци, е грубо 4-до 20-пъти по-висока от очакваните

максимални серумни концентрации в клинични условия. Освен това при дългоопашати макаци се наблюдават остър кръвоизлив и възпаление на местата на инжектиране.

Не са провеждани официални проучвания с омализумаб за канцерогенност.

В проучванията за репродуктивна токсичност при дългоопашати макаци подкожните дози до 75 mg/kg седмично (надвишаващи поне 8 пъти най-високата препоръчителна клинична доза в mg/kg за период от 4 седмици) не показват токсичност за майката, ембриотоксичност или тератогенност, ако се прилагат по време на органогенезата, и не показват нежелани ефекти върху феталния и неонаталния растеж, ако се прилагат по време на късната бременност, раждането и кърменето.

Омализумаб се екскретира в млякото при дългоопашати макаци. Нивата на омализумаб в млякото са 0,15% от серумната концентрация при майката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Аргининов хидрохлорид
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Хистидин
Полисорбат 20
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

18 месеца

Продуктът може да се съхранява за общо време до 48 часа при 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (прикрепена игла 26G, син предпазител на спринцовката)

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка се доставя като 0,5 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с прикрепена игла 26G (неръждаема стомана), бутало (тип I) и капачка на иглата.

Видове опаковки: опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка, и групови опаковки, съдържащи 4 (4 x 1) или 10 (10 x 1) предварително напълнени спринцовки.

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (прикрепена игла 27G, синьо бутало)

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка се доставя като 0,5 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с прикрепена игла 27G (неръждаема стомана), бутало (тип I) и капачка на иглата.

Видове опаковки: опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка, и групови опаковки, съдържащи 3 (3 x 1) или 6 (6 x 1) предварително напълнени спринцовки.

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се доставя като 0,5 ml разтвор в предварително напълнена писалка (стъкло тип I) с прикрепена игла 27G (неръждаема стомана), бутало (тип I) и капачка на иглата.

Видове опаковки: опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена писалка, и групови опаковки, съдържащи 3 (3 x 1) или 6 (6 x 1) предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнена спринцовка

Предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба е за индивидуална употреба. Тя трябва да се извади от хладилника 30 минути преди да се постави инжекцията, за да може да достигне стайна температура.

Предварително напълнена писалка

Предварително напълнената писалка за еднократна употреба е за индивидуална употреба. Тя трябва да се извади от хладилника 30 минути преди да се постави инжекцията, за да може да достигне стайна температура.

Инструкции за изхвърляне

Незабавно изхвърлете използваната спринцовка или писалка в контейнер за остри предмети.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/05/319/005
EU/1/05/319/006
EU/1/05/319/007
EU/1/05/319/018
EU/1/05/319/019
EU/1/05/319/020
EU/1/05/319/031
EU/1/05/319/032

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/05/319/021
EU/1/05/319/022
EU/1/05/319/023

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 октомври 2005 г.

Дата на последно подновяване: 22 юни 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Xolair 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Xolair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Xolair 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Xolair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 150 mg омализумаб (omalizumab)* в 1 ml разтвор.

Xolair 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 300 mg омализумаб (omalizumab)* в 2 ml разтвор.

Xolair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 150 mg омализумаб (omalizumab)* в 1 ml разтвор.

Xolair 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 300 mg омализумаб (omalizumab)* в 2 ml разтвор.

*Омализумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, получено в клетъчна линия от яйчник на бозайник – китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледо кафяво-жълтеникав разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Алергична астма

Xolair е показан при възрастни, юноши и деца (на възраст от 6 до <12 години).

Лечение с Xolair трябва да се обмисля само при пациенти с убедителни данни за IgE (имуноглобулин Е) медирана астма (вж. точка 4.2).

Възрастни и юноши (на възраст 12 години и по-големи)

Xolair е показан като допълнителна терапия за подобряване на контрола на астмата при пациенти с тежка персистираща алергична астма, които имат положителен кожен тест или *in*

in vitro реактивност към целогодишни въздушни алергени и редуцирана белодробна функция (ФЕО₁ <80%), както и чести дневни симптоми или събуждания през нощта и множество документирани тежки екзацербации на астмата, независимо от високата дневна доза на прилаганите инхалаторни кортикостероиди плюс дългодействащ инхалаторен бета2-агонист.

Деца (на възраст от 6 до <12 години)

Xolair е показан като допълнителна терапия за подобряване на контрола на астмата при пациенти с тежка персистираща алергична астма, които имат положителен кожен тест или *in vitro* реактивност към целогодишни въздушни алергени, чести дневни симптоми или събуждания през нощта и множество документирани тежки екзацербации на астмата, независимо от високата дневна доза на прилаганите инхалаторни кортикостероиди плюс дългодействащ инхалаторен бета2-агонист.

Хроничен риносинуит с назална полипоза (Chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)

Xolair е показан като допълваща терапия с интраназални кортикостероиди (ИНК) за лечение на възрастни пациенти (на и над 18 години) с тежък CRSwNP, при който терапията с ИНК не предоставя адекватен контрол на заболяването.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Xolair е показан като допълнителна терапия за лечение на хронична спонтанна уртикария при възрастни и юноши (на и над 12 години) с незадоволителен отговор към H1 антихистаминово лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от лекари с опит в диагнозата и лечението на тежка персистираща астма, хроничен риносинуит с назална полипоза (CRSwNP) или хронична спонтанна уртикария.

Дозировка

Алергична астма и хроничен риносинуит с назална полипоза (CRSwNP)

Прилагането при алергична астма и CRSwNP следва едни и същи принципи на прилагане. Подходящата доза и честотата на прилагане на омализумаб при тези състояния се определят от изходното ниво на IgE (IU/ml), измерено преди започване на лечението, и телесното тегло (kg). Нивото на IgE на пациентите се определя преди прилагането на първата доза чрез някой от наличните търговски тестове за определяне на общ IgE в серума. Въз основа на получените резултати при всяко прилагане могат да са необходими от 75 до 600 mg омализумаб в 1 до 4 инжекции.

При пациентите с алергична астма и IgE на изходно ниво под 76 IU/ml вероятността за полза от лечението е по-малка (вж. точка 5.1). Лекарите, предписващи лекарствения продукт, трябва да бъдат сигурни, че възрастните пациенти и юношите с IgE под 76 IU/ml, както и децата (на възраст от 6 до <12 години) с IgE под 200 IU/ml имат несъмнена *in vitro* реактивност (RAST) към целогодишен алерген преди започване на терапията.

Вижте Таблица 1 за схемата за преизчисляване и Таблицы 2 и 3 за схемите за определяне на дозата.

Пациентите, чиито изходни нива на IgE или телесно тегло в килограми са извън границите на таблицата за дозите, не трябва да получават омализумаб.

Максималната препоръчвана доза е 600 mg омализумаб на всеки две седмици.

Таблица 1 Преизчисляване от доза към брой предварително напълнени спринцовки/писалки*, брой инжекции и общ инжекционен обем за всяко прилагане**

Доза (mg)	Брой спринцовки/писалки*			Брой инжекции	Общ инжекционен обем (ml)
	75 mg	150 mg	300 mg*		
75	1	0	0	1	0,5
150	0	1	0	1	1,0
225	1	1	0	2	1,5
300	0	0	1	1	2,0
375	1	0	1	2	2,5
450	0	1	1	2	3,0
525	1	1	1	3	3,5
600	0	0	2	2	4,0

*Xolair 300 mg в предварително напълнена спринцовка и всички предварително напълнени писалки Xolair с различно количество на активното вещество не са предназначени за употреба при пациенти на възраст <12 години.

**В настоящата таблица е представен най-малкият брой инжекции за пациента, но има и други дозови комбинации със спринцовка/писалка, чрез които да се достигне желаната доза.

Таблица 2 ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 4 СЕДМИЦИ. Дози на омализумаб (милиграма на доза), прилагани чрез подкожна инжекция на всеки 4 седмици

Изходно ниво на IgE (IU/ml)	Телесно тегло (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1 000										
>1 000-1 100										

ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 2 СЕДМИЦИ
ВЖ. ТАБЛИЦА 3

*Пациенти с телесно тегло под 30 kg не са проучвани в основните изпитвания за CRSwNP.

Таблица 3 ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 2 СЕДМИЦИ. Дози на омализумаб (милиграма на доза), прилагани чрез подкожна инжекция на всеки 2 седмици

Изходно ниво на IgE (IU/ml)	Телесно тегло (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 4 СЕДМИЦИ ВЖ. ТАБЛИЦА 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1 000	225	300	375	450	525	600				
>1 000-1 100	225	300	375	450	600					
>1 100-1 200	300	300	450	525	600	Недостатъчни данни, за да се препоръча доза				
>1 200-1 300	300	375	450	525						
>1 300-1 500	300	375	525	600						

*Пациенти с телесно тегло под 30 kg не са проучвани в основните изпитвания за CRSwNP.

Продължителност на лечението, проследяване и адаптиране на дозата

Алергична астма

Xolair е показан за дългосрочно лечение. Клиничните изпитвания показват, че са необходими поне 12-16 седмици, за да има ефект от лечението. 16 седмици след започване на лечението с Xolair пациентите трябва да бъдат прегледани от своя лекар за оценка на ефективността на лечението преди да се прилагат по-нататъшни инжекции. Решението да се продължи лечението след 16-тата седмица или при следващи случаи трябва да се основава на това дали се наблюдава значително подобрене на цялостния контрол на астмата (вж. точка 5.1; Цялостна оценка на лекаря за ефективността на лечението).

Хроничен риносинуит с назална полипоза (CRSwNP)

В клинични изпитвания за CRSwNP, промени в скората за назална полипоза (nasal polyps score, NPS) и скората за назална конгестия (nasal congestion score, NCS) са наблюдавани на седмица 4. Необходимостта от продължителна терапия трябва да се оценява периодично въз основа на тежестта на заболяването на пациента и нивото на контрол на симптоматиката.

Алергична астма и хроничен риносинуит с назална полипоза (CRSwNP)

Прекратяването на лечението обикновено води до възстановяване на повишените нива на свободен IgE и свързаните с тях симптоми. Нивата на общия IgE са повишени по време на

лечението и остават повишени до една година след прекратяване на лечението. Поради тази причина повторното изследване на нивата на IgE по време на лечението не може да се използва като критерий за определяне на дозата. Определянето на дозата след прекъсвания на лечението с продължителност под една година трябва да се основава на серумните нива на IgE, получени при първоначалното определяне на дозата. Серумни нива на общия IgE могат да се изследват повторно за определяне на дозата, ако лечението е било прекъснато за една година или повече.

Дозите трябва да се адаптират при значителни промени в телесното тегло (вж. Таблици 2 и 3).

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Препоръчителната доза е 300 mg, приложени чрез подкожна инжекция на всеки четири седмици. Всяка доза от 300 mg се поставя като една подкожна инжекция от 300 mg или две подкожни инжекции от 150 mg.

Предписващите лекарство се съветват периодично да преоценяват необходимостта от продължаване на терапията.

Клиничният опит за дългосрочно лечение при тази индикация е описан в точка 5.1.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (на 65 години и по-възрастни)

Има ограничени данни за употребата на омализумаб при пациенти на възраст над 65 години, но няма доказателства, че пациентите в старческа възраст изискват по-различна доза от останалите възрастни пациенти.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания за ефекта на нарушената бъбречна или чернодробна функция върху фармакокинетиката на омализумаб. Тъй като клирънсът на омализумаб в клинични дози се осъществява предимно от ретикуло-ендотелната система (РЕС), има малка вероятност да бъде повлиян от бъбречно или чернодробно увреждане. Въпреки че при такива пациенти не се препоръчва специално коригиране на дозата, омализумаб трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

При алергична астма, безопасността и ефикасността на омализумаб при пациенти на възраст под 6 години не са установени. Липсват данни.

При CRSwNP, безопасността и ефикасността на омализумаб при пациенти на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

При ХСУ, безопасността и ефикасността на омализумаб при пациенти на възраст под 12 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Само за подкожно приложение. Омализумаб не трябва да се прилага интравенозно или интрамускулно.

Xolair 300 mg в предварително напълнена спринцовка и всички предварително напълнени писалки Xolair с различно количество на активното вещество не са предназначени за употреба при пациенти на възраст <12 години. Xolair 75 mg в предварително напълнена спринцовка и Xolair 150 mg в предварително напълнена спринцовка може да се използват при деца на възраст от 6 до 11 години с алергична астма.

Ако е необходима повече от една инжекция за достигане на определената доза, инжекциите трябва да бъдат разделени между две или повече места на инжектиране (Таблица 1).

Пациентите, при които липсва анамнеза за анафилаксия, могат да си поставят сами инжекциите Xolair или да бъдат инжектирани от човека, който полага грижи за тях, след 4-тата доза, ако техният лекуващ лекар прецени, че това е подходящо (вж. точка 4.4). Пациентът или човекът, който полага грижи за него, трябва да бъдат обучени на правилната техника на инжектиране и да разпознават ранните признаци и симптоми на сериозните алергични реакции.

Пациентът или човекът, който полага грижи за него, трябва да бъдат инструктирани да инжектират цялото количество Xolair, съгласно указанията за употреба, предоставени в листовката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи

Омализумаб не е показан за лечение на остри екзацербации на астма, остър бронхоспазм или status asthmaticus.

Омализумаб не е проучван при пациенти с хиперимуноглобулин Е синдром или алергична бронхопулмонална аспергилоза или за превенция на анафилактични реакции, включително провокираните от хранителна алергия, атопичен дерматит или алергичен ринит. Омализумаб не е показан за лечение на тези състояния.

Лечението с омализумаб не е проучвано при пациенти с автоимунни заболявания, имуно-комплексни болести или предхождащо бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Трябва да се подхожда предпазливо при прилагане на омализумаб при тези групи пациенти.

Не се препоръчва внезапното спиране на системните или инхалаторните кортикостероиди след започване на терапия с омализумаб при алергична астма и CRSwNP. Намаляването на дозите на кортикостероидите трябва да се извършва под строгия контрол на лекар и може да се налага да се осъществява постепенно.

Нарушения на имунната система

Алергични реакции тип I

При приема на омализумаб могат да се появят локални или системни алергични реакции тип I, включително анафилаксия и анафилактичен шок, дори и след дълъг период на лечение. Повечето от тези реакции са настъпили в рамките на 2 часа след първата и следващите инжекции омализумаб, но някои са настъпили след повече от 2 часа и дори повече от 24 часа след инжекцията. В повечето случаи анафилактичните реакции настъпват при приложение на първите 3 дози омализумаб. Поради това първите 3 дози трябва да се прилагат или от медицински специалист, или под негов контрол. Наличието на анамнеза за анафилаксия, несвързана с лечението с омализумаб, може да бъде рисков фактор за възникване на анафилаксия след приложение на омализумаб. Поради тази причина при пациенти с известна анамнеза за анафилаксия, омализумаб трябва да се прилага от медицински специалист, който винаги трябва да има в наличност лекарствени продукти за незабавно лечение на анафилактични реакции след прилагане на омализумаб. При поява на анафилактични или

други сериозни нежелани реакции, приложението на омализумаб трябва да се спре незабавно и да се започне подходящо лечение. Пациентите трябва да са информирани, че такива реакции са възможни и трябва да се търси бърз контакт с медицинско лице, ако възникнат алергични реакции.

В хода на клиничните изпитвания при малък брой пациенти се установяват антитела към омализумаб (вж. точка 4.8). Клиничното значение на анти-омализумаб антителата все още не е добре изяснено.

Серумна болест

Серумната болест и реакциите, наподобяващи серумна болест, представляващи тип III алергични реакции от забавен тип, се наблюдават при пациенти, лекувани с хуманизирани моноклонални антитела, в това число и омализумаб. Предполагаемият патофизиологичен механизъм включва образуването и отлагането на имунни комплекси вследствие на образуването на антитела срещу омализумаб. Появяват се обикновено 1-5 дни след прилагане на първата или следващите инжекции, а също така и след продължително лечение. Симптомите, подсказващи развитието на серумна болест, включват артрит/артралгия, обрив (уртикария или други видове), повишена температура и лимфаденопатия. Антихистамините и кортикостероидите може да се използват за превенция и лечение на този вид нарушение на имунната система и пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават при поява на суспектни симптоми.

Синдром на Churg-Strauss и хиперееозинофилен синдром

Пациенти с тежка астма може рядко да имат системен хиперееозинофилен синдром или алергичен еозинофилен грануломатозен васкулит (синдром на Churg-Strauss), като и двете състояния обикновено се лекуват със системни кортикостероиди.

В редки случаи пациентите, лекувани с антиастматични лекарствени продукти, включително омализумаб, може да имат или да развият системна еозинофилия и васкулит. Тези събития често са свързани с намаляване на дозата на пероралната кортикостероидна терапия.

При тези пациенти лекарите трябва да бъдат нащрек за развитие на изразена еозинофилия, васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, аномалии на околоноските синуси, сърдечни усложнения и/или невропатия.

Преустановяване на терапията с омализумаб трябва да се има предвид при всички тежки случаи на изброените по-горе нарушения на имунната система.

Паразитози (хелминтози)

IgE може да участва в имунологичния отговор при някои хелминтози. При пациентите с хроничен висок риск от хелминтоза едно плацебо-контролирано изпитване при алергични пациенти показва леко повишение на честота на тези инфекции при употреба на омализумаб, въпреки че хода, тежестта и отговора към лечението на инфекцията не се променят. Честотата на хелминтозите в цялата програма на клинични изпитвания, която не е била планирана да открива такива инфекции, е по-малко от 1 на 1 000 пациенти. Въпреки това е необходимо повишено внимание при пациентите с висок риск от хелминтози, особено при пътуване в райони, където хелминтозите са ендемични заболявания. Ако пациентите не отговарят на препоръчаното антихелминтно лечение, трябва да се обсъди спирането на омализумаб.

Индивиди с чувствителност към латекс (предварително напълнена спринцовка)

Подвижната защитна капачка на иглата на тази предварително напълнена спринцовка съдържа латекс (естествен каучук). Досега не е установено наличие на латекс (естествен каучук) в подвижната защитна капачка на иглата. Независимо от това употребата на Holair инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка при индивиди с чувствителност към латекс не

е проучвана и поради тази причина наличието на потенциален риск от реакции на свръхчувствителност не може да се изключи напълно.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като IgE може да участва в имунния отговор към някои хелминтни инфекции, омализумаб може индиректно да намали ефикасността на лекарствени продукти за лечение на инфекции, предизвикани от хелминти или други паразити (вж. точка 4.4).

Цитохром Р450 ензимите, ефлуксните помпи и протеин-свързващите механизми не участват в клирънса на омализумаб; следователно съществува малка вероятност за взаимодействия. Не са провеждани проучвания за взаимодействия на омализумаб с лекарствени продукти или ваксини. Няма фармакологични основания да се очаква, че обичайно предписваните лекарствени продукти, използвани при лечението на астмата, CRSwNP или ХСУ, ще взаимодействат с омализумаб.

Алергична астма

При клиничните проучвания омализумаб се използва обикновено заедно с инхалаторни или перорални кортикостероиди, инхалаторни краткодействащи или дългодействащи бета агонисти, левкотриенови модулатори, теофилини и перорални антихистаминови средства. Няма данни, че безопасността на омализумаб се променя с тези обичайно използвани антиастматични лекарствени продукти. Известни са ограничени данни за употребата на омализумаб в комбинация със специфична имунотерапия (хипосенсибилизация). В клинично изпитване, при което омализумаб е прилаган едновременно с имунотерапия, е установено, че безопасността и ефикасността на омализумаб, прилаган в комбинация със специфична имунотерапия, не се различават от тези на омализумаб, прилаган самостоятелно.

Хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

В клиничните проучвания омализумаб се използва заедно с мометазон спрей за интраназално приложение съгласно протокола. Други често използвани съпътстващи лекарствени продукти включват други интраназални кортикостероиди, бронходилататори, антихистамини, антагонисти на левкотриеновия рецептор, адренергични средства/симпатомиметици и локални назални анестетици. Няма данни, показващи, че безопасността на омализумаб е променена при съпътстваща употреба на тези други често използвани лекарствени продукти.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

В клиничните проучвания при ХСУ, омализумаб е използван заедно с антихистамини (анти-Н1, анти-Н2) и левкотриен рецепторни антагонисти (LTRAs). Няма доказателства, че безопасността на омализумаб се променя, когато се използва заедно с тези лекарствени продукти, спрямо познатия негов профил на безопасност при алергична астма. В допълнение, популяционен фармакокинетичен анализ показва липса на значимо влияние на Н2 антихистамините и LTRAs върху фармакокинетиката на омализумаб (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Клиничните проучвания при ХСУ включват някои пациенти на възраст от 12 до 17 години, приемащи омализумаб заедно с антихистамини (анти-Н1, анти-Н2) и LTRAs. Не са провеждани проучвания при деца на възраст под 12 години.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Неголям обем данни за бременни жени (за изхода от 300 до 1 000 случая на бременност), базирани на регистър на бременността и постмаркетингови спонтанни съобщения, не показват

малформативна или фетална/неонатална токсичност. Проспективно проучване по регистър на бременността (EXPEST) при 250 бременни жени с астма, с експозиция на омализумаб, показва, че честотата на големите вродени аномалии е подобна (8,1% спрямо 8,9%) при EXPEST и съответстващи по заболяване (умерено тежка и тежка астма) пациенти. Интерпретацията на данните може да бъде повлияна в резултат на методологични ограничения на проучването, включително малък размер на извадката и нерандомизиран дизайн.

Омализумаб преминава плацентарната бариера. Независимо от това проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Омализумаб е свързан с възрастово зависимо понижаване на тромбоцитите в кръвта при нечовекоподобни примати, с по-висока относителна чувствителност при младите животни (вж. точка 5.3).

При клинична необходимост може да се обмисли употребата на омализумаб по време на бременност.

Кърмене

Имуноглобулините от клас G (IgG) се екскретират в кърмата и поради тази причина се очаква, че и омализумаб ще се екскретира в кърмата. Наличните данни при нечовекоподобни примати показват екскреция на омализумаб в млякото (вж. точка 5.3).

Проучването EXPEST, включващо 154 кърмачета с експозиция на омализумаб по време на бременността и по време на кърменето, не показва нежелани ефекти върху кърмачето. Интерпретацията на данните може да бъде повлияна в резултат на методологични ограничения на проучването, включително малък размер на извадката и нерандомизиран дизайн.

Приложени перорално, имуноглобулините от клас G претърпяват протеолиза в червата и имат ниска бионаличност. Не се очакват ефекти върху новородените/кърмачетата. Следователно, при клинична необходимост, може да се обмисли употреба на омализумаб по време на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни относно влиянието на омализумаб върху фертилитета при хора. При специално предназначени неклинични проучвания за фертилитета при нечовекоподобни примати, включително проучвания по време на размножаване, не са наблюдавани нарушения на фертилитета при мъжките и женските животни след многократно приложение на омализумаб при дози до 75 mg/kg. Освен това, не са наблюдавани генотоксични ефекти в отделно неклинично проучване за генотоксичност.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Омализумаб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Алергична астма и хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

Обобщение на профила на безопасност

По време на клиничните изпитвания за алергична астма при възрастни и юноши на възраст 12 години и по-големи най-често съобщаваните нежелани реакции са главоболие и реакция на мястото на инжектиране, включително болка на мястото на инжектиране, подуване, еритем и пруритус. В клиничните изпитвания при деца на възраст от 6 до <12 години най-често

съобщаваните нежелани реакции са главоболие, пирексия и болка в горната част на коремната област. Повечето реакции са леки до умерени по тежест. В клиничните изпитвания при пациенти на възраст ≥ 18 години с CRSwNP най-често съобщаваните нежелани реакции са главоболие, замаяност, артралгия, болка в горната част на корема и реакции на мястото на инжектиране.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при клиничните проучвания в общата група за безопасност при алергична астма и CRSwNP, лекувана с Xolair, са изброени в таблица 4 по системно-органични класове, съгласно MedDRA, и по честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Категориите по честота са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$). Реакциите, докладвани след пускането на продукта на пазара, са изброени с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 4 Нежелани реакции при алергична астма и CRSwNP

Инфекции и инфестации	
Нечести	Фарингит
Редки	Паразитози
Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота	Идиопатична тромбоцитопения, включително тежки случаи
Нарушения на имунната система	
Редки	Анафилактична реакция, други сериозни алергични състояния, образуване на антитела срещу омализумаб
С неизвестна честота	Серумна болест, може да включва повишена температура и лимфаденопатия
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие*
Нечести	Синкоп, парестезии, сънливост, замаяност [#]
Съдови нарушения	
Нечести	Постурална хипотония, зачервяване на лицето
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Алергичен бронхоспазм, кашлица
Редки	Оток на ларинкса
С неизвестна честота	Алергичен грануломатозен васкулит (т.е. синдром на Churg-Strauss)
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Болка в горната част на коремната област** [#]
Нечести	Диспептични признаци и симптоми, диария, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Фоточувствителност, уртикария, обрив, сърбеж
Редки	Ангиоедем
С неизвестна честота	Алоpecia
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Артралгия†
Редки	Системен лупус еритематодес (СЛЕ)
С неизвестна честота	Миалгия, подуване на ставите

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Пирексия**
Чести	Реакции на мястото на инжектиране като подуване, еритем, болка, сърбеж
Нечести	Грипоподобни симптоми, подуване на ръцете, наддаване на тегло, умора

*: Много чести при деца на възраст от 6 до <12 години

** : При деца на възраст от 6 до <12 години

#: Чести в изпитвания за назална полипоза

†: С неизвестна честота в изпитвания за алергична астма

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността и поносимостта на омализумаб са изследвани с дози от 75 mg, 150 mg и 300 mg, приложени на всеки четири седмици, при 975 пациенти с ХСУ, 242 от които са приемали плацебо. Общо 733 пациенти са лекувани с омализумаб в продължение на 12 седмици, а 490 пациенти в продължение на 24 седмици. От тях 412 пациенти са лекувани в продължение на 12 седмици, а 333 пациенти в продължение на 24 седмици с доза от 300 mg.

Табличен списък на нежеланите реакции

Отделна таблица (Таблица 5) показва нежеланите реакции при ХСУ, получени при различните дози и терапевтични популации (при сигнификантно различни рискови фактори, коморбидност, съпътстващи лекарствени продукти и възраст [напр. изпитванията при астма включват деца на възраст 6-12 години]).

Таблица 5 изброява нежеланите реакции (събития, възникващи при $\geq 1\%$ от пациентите в някоя терапевтична група и $\geq 2\%$ по-често в някоя от терапевтичните групи на омализумаб, отколкото при плацебо (след медицински преглед)), съобщени при доза от 300 mg в три обобщени фаза III проучвания. Представените нежелани реакции са разделени на две групи: такива установени по време на 12-седмичния и на 24-седмичния период на лечение.

Нежеланите реакции са изброени съгласно MedDRA по системо-органни класове. В рамките на всеки системо-органен клас нежеланите реакции са изброени по честота, като най-честите са първи. Съответната категория честота за всяка нежелана реакция се базира на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$); много редки ($<1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 5 Нежелани реакции от сборната база данни за безопасност при ХСУ (1-ви ден до 24- та седмица) на омализумаб 300 mg

12-та седмица	Обобщени проучвания на омализумаб 1, 2 и 3		Категория честота
	Плацебо N=242	300 mg N=412	
Инфекции и инфестации			
Синузит	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Чести
Нарушения на нервната система			
Главоболие	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Артралгия	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Чести

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Реакция на мястото на инжектиране*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Чести
Обобщени проучвания на омализумаб 1, 2 и 3			
24- та седмица	Плацебо N=163	300 mg N=333	Категория честота
Инфекции и инфестации			
Инфекция на горни дихателни пътища	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Чести

*Въпреки че не показват повече от 2% разлика спрямо плацебо, реакциите на мястото на инжектиране са включени, тъй като при всички случаи е доказана причинно-следствена връзка с лечението в хода на проучването.

В едно 48-седмично проучване 81 пациенти с ХСУ получават омализумаб 300 mg на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1). Профилът на безопасност при дългосрочна употреба е подобен на профила на безопасност, наблюдаван в 24-седмичните проучвания при ХСУ.

Описание на избрани нежелани реакцииНарушения на имунната система

За допълнителна информация вижте точка 4.4.

Анафилаксия

В клиничните изпитвания анафилактичните реакции са редки. Въпреки това, след кумулативно търсене в постмаркетинговата база данни, свързани с безопасността, се установяват общо 898 случая на анафилаксия. На базата на изчислена експозиция при 566 923 пациентогодини лечение, това води до честота на съобщаване приблизително 0,20%.

Артериални тромбоемболични събития (АТС)

В контролираните клинични изпитвания и в междинните анализи на обсервационно проучване е наблюдавана числена разлика в броя на възникналите АТС. Дефиницията на съставната крайна точка АТС включва инсулт, транзиторни исхемични атаки, миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия и смърт поради сърдечно-съдова причина (включително смърт поради неизвестна причина). Във финалния анализ на обсервационното проучване честотата на АТС на 1 000 пациентогодини е 7,52 (115/15 286 пациентогодини) при пациентите, лекувани с Xolair, и 5,12 (51/9 963 пациентогодини) при контролите. В мултивариабилан анализ, разглеждащ наличието на изходни сърдечно-съдови фактори, коефициентът на риска е 1,32 (95% доверителен интервал 0,91-1,91). В отделен сборен анализ на клинични изпитвания, включващ всички рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания с продължителност 8 или повече седмици, честотата на АТС на 1 000 пациентогодини е 2,69 (5/1 856 пациентогодини) при пациентите, лекувани с Xolair, и 2,38 (4/1 680 пациентогодини) при пациентите на плацебо (процентно съотношение 1,13, 95% доверителен интервал 0,24-5,71).

Тромбоцити

В клиничните изпитвания малък брой пациенти имат тромбоцитен брой под долната граница на нормалните лабораторни показатели. След пускането на продукта на пазара, са докладвани изолирани случаи на идиопатична тромбоцитопения, включително тежки случаи.

Паразитози

При алергични пациенти с хроничен висок риск от хелминтоза едно плацебо-контролирано изпитване показва леко числено повишение на честота на тези инфекции при употреба на омализумаб, което не е статистически значимо. Ходът, тежестта и отговорът към лечението на инфекцията не се променят (вж. точка 4.4).

Системен лупус еритематодес

Съобщават се случаи на системен лупус еритематодес (СЛЕ) по време на клиничните изпитвания и постмаркетинговия опит при пациенти с умерена до тежка астма и ХСУ. Точната патогенеза на СЛЕ не е изяснена.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция **чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не е определена максималната поносима доза на Xolair. На пациенти са прилагани единични интравенозни дози до 4 000 mg без доказателства за дозолимитираща токсичност. Най-високата кумулативна доза, прилагана на пациенти, е 44 000 mg за период от 20 седмици и тази доза не води до никакви нежелани остри ефекти.

При съмнение за предозиране, пациентът трябва да се наблюдава за поява на необичайни признаци и симптоми. Трябва да се потърси и започне подходящо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за обструктивни заболявания на дихателните пътища, други системни лекарства за обструктивни заболявания на дихателните пътища, АТС код: R03DX05

Алергична астма и хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

Механизъм на действие

Омализумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, получено чрез рекомбинантна ДНК технология, което се свързва избирателно към човешкия имуноглобулин Е (IgE) и предотвратява свързването на IgE към FcεRI (високоафинитетен IgE рецептор) върху базофилите и мастоцитите, като по този начин намалява количеството на свободния IgE, който е в наличност за отключване на алергичната каскада. Антитялото е IgG1 каппа и съдържа човешки рамкови региони, а определящите комплементарността участъци са от родителското мише антитяло, което се свързва с IgE.

Лечението на лица с атопия с омализумаб води до изразена регулация-надолу на FcεRI рецепторите върху базофилите. Омализумаб инхибира IgE-медираното възпаление, което се доказва от намалените еозинофили в кръвта и тъканите и от намалените медиатори на възпалението, включително IL-4, IL-5 и IL-13 чрез естествените, адаптивни и неимунни клетки.

Фармакодинамични ефекти

Алергична астма

In vitro освобождаването на хистамин от базофилите, изолирани от лекувани с омализумаб лица, е намалено с приблизително 90% след стимулация с алерген в сравнение със стойностите преди лечението.

В клиничните проучвания при пациенти с алергична астма серумните нива на свободния IgE намаляват дозозависимо в рамките на един час след първата доза и се запазват между

отделните дози. Една година след прекратяване на приложението на омализумаб, IgE се връща до нивата от преди лечението без да се наблюдава рикошетен ефект за нивата на IgE след отмиване на лекарствения продукт.

Хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

В клинични проучвания при пациенти с CRSwNP, лечението с омализумаб е довело до понижение на серумните нива на свободния IgE (приблизително 95%) и повишение нивото на общия серумен IgE до подобна степен, както се наблюдава при пациенти с алергична астма. Общите нива на IgE в серума са повишени поради образуването на омализумаб-IgE комплекси, които имат по-бавно елиминиране, в сравнение със свободния IgE.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Механизъм на действие

Омализумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, получено чрез рекомбинантна ДНК технология, което се свързва избирателно към човешкия имуноглобулин Е (IgE) и понижава нивата на свободния IgE. Антитялото е IgG1 каппа и съдържа човешки рамкови региони, а определящите комплементарността участъци са от родителското мише антитяло, което се свързва с IgE. Впоследствие се получава “регулация надолу” на IgE рецепторите върху клетките (FcεRI). Не е напълно ясно, как това води до подобрение на симптомите на ХСУ.

Фармакодинамични ефекти

В клиничните проучвания при пациенти с ХСУ, максимална супресия на свободния IgE се наблюдава 3 дни след прилагане на първата подкожна доза. След повторното приложение, веднъж на всеки 4 седмици, серумните нива на IgE преди прилагане на съответната доза, остават стабилни между 12-та и 24-та седмица от лечението. След спиране на омализумаб, нивата на свободния IgE се повишават, достигайки тези преди започване на лечението за период от 16-седмици без лечение.

Клинична ефикасност и безопасност

Алергична астма

Възрастни и юноши на възраст ≥ 12 години

Ефикасността и безопасността на омализумаб са установени при едно 28-седмично двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване (проучване 1), включващо 419 пациенти с тежка алергична астма, на възраст 12-79 години, които имат намалена белодробна функция (ФЕО₁ 40-80% от предвидения) и лош контрол на симптомите на астмата, независимо от получаването на висока доза инхалаторни кортикостероиди и дългодействащ бета2-агонист. Подходящите за включване пациенти са имали множество астматични екзацербации, налагащи лечение със системни кортикостероиди, или са били хоспитализирани, или са посещавали център за спешна помощ поради тежка астматична екзацербация през последната година, независимо от продължителното лечение с високи дози инхалаторни кортикостероиди и дългодействащ бета2-агонист. Прилагани са подкожно омализумаб или плацебо като допълнителна терапия към >1 000 микрограма беклометазон дипропионат (или еквивалент) плюс дългодействащ бета2-агонист. Позволено е поддържащо лечение с перорални кортикостероиди, теофилин и левкотриенови модулатори (съответно при 22%, 27% и 35% от пациентите).

Първична крайна точка е честотата на астматичните екзацербации, налагащи лечение с пулсове от системни кортикостероиди. Омализумаб намалява честотата на екзацербациите на астмата с 19% ($p = 0,153$). По-нататъшните оценки, които показват статистическа значимост ($p < 0,05$) в полза на омализумаб, включват намаляване на тежките екзацербации (в случаите на намалена белодробна функция на пациента до под 60% от най-добрата собствена и налагаща лечение със системни кортикостероиди) и на свързаните с астмата посещения по спешност (включващи хоспитализации, центрове за спешна помощ и непланирани посещения на лекар) и подобрение на Цялостната оценка на лекаря за ефективността на лечението, Качеството на живот, свързано

с астмата (Asthma-related Quality of Life, AQL), симптомите на астмата и белодробната функция.

При подгруповия анализ пациентите с общ $\text{IgE} \geq 76 \text{ IU/ml}$ преди лечението са с по-голяма вероятност да получат клинично значима полза от омализумаб. При тези пациенти в проучване 1 омализумаб намалява честотата на екзацербациите на астмата с 40% ($p=0,002$). Освен това повече пациенти имат клинично значими отговори в групата с общ $\text{IgE} \geq 76 \text{ IU/ml}$ по време на програмата за изпитване на омализумаб при тежка астма. Таблица 6 включва резултатите от популацията на проучване 1.

Таблица 6 Резултати от проучване 1

	Цяла популация на проучване 1	
	Омализумаб N=209	Плацебо N=210
Екзацербации на астма		
Честота за 28-седмичния период	0,74	0,92
% намаление, р-стойност за съотношението на честотата	19,4%, p=0,153	
Тежки екзацербации на астма		
Честота за 28-седмичния период	0,24	0,48
% намаление, р-стойност за съотношението на честотата	50,1%, p=0,002	
Посещения по спешност		
Честота за 28-седмичния период	0,24	0,43
% намаление, р-стойност за съотношението на честотата	43,9%, p=0,038	
Обща оценка на лекаря		
% отговорили*	60,5%	42,8%
р-стойност**	<0,001	
Подобрение в AQL		
% от пациентите с $\geq 0,5$ подобрение	60,8%	47,8%
р-стойност	0,008	

* значително подобрение или пълен контрол

** р-стойност за цялостното разпределение на оценките

Проучване 2 оценява ефикасността и безопасността на омализумаб в група от 312 пациенти с тежка алергична астма, които съответстват на популацията от проучване 1. Лечението с омализумаб в това отворено проучване води до 61% понижение на честотата на клинично значимите екзацербации на астмата в сравнение с настоящата антиастматична терапия като самостоятелно лечение.

Четири други големи плацебо-контролирани допълнителни проучвания с продължителност от 28 до 52 седмици при 1 722 възрастни и юноши (проучвания 3, 4, 5, 6) оценяват ефикасността и безопасността на омализумаб при пациенти с тежка персистираща астма. Повечето пациенти са с недостатъчен контрол, но са получавали по-слаба терапия за астмата от пациентите по проучвания 1 и 2. Проучвания 3-5 използват екзацербациите като първичен краен показател, докато проучване 6 оценява предимно ограничаването на кортикостероидите.

При проучвания 3, 4 и 5 пациентите, лекувани с омализумаб, имат съответно понижение на честотите на екзацербациите на астмата от 37,5% ($p=0,027$), 40,3% ($p<0,001$) и 57,6% ($p<0,001$) в сравнение с плацебо.

При проучване 6 значително повече пациенти с тежка алергична астма, лекувани с омализумаб, успяват да понижат дозата на флутиказон до ≤ 500 микрограма/ден без влошаване на контрола на астмата си (60,3%) в сравнение с плацебо групата (45,8%, $p<0,05$).

Скорове за качеството на живот са измерени с използване на въпросника Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire. За всичките шест проучвания има статистически значимо подобрене спрямо изходното ниво на оценките за качеството на живот за пациентите на омализумаб спрямо тези на плацебо или в контролната група.

Цялостна оценка на лекаря за ефективността на лечението:

Цялостна оценка на лекаря е осъществена при пет от горните проучвания като обща мярка за контрола на астмата, извършена от лекуващия лекар. Лекарят е имал възможност да оцени ВЕД (върхов експираторен дебит), дневните и нощните симптоми, употребата на спасителен лекарствен продукт, спирометрията и екзацербациите. При всичките пет проучвания е преценено, че значимо по-голяма част от пациентите на омализумаб са постигнали или изразено подобрене или пълен контрол на своята астма в сравнение с пациентите на плацебо.

Деца на възраст от 6 до <12 години

Първите доказателства за безопасността и ефикасността на омализумаб в групата на възраст от 6 до <12 години произхождат от едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано, многоцентрово изпитване (проучване 7).

Проучване 7 е плацебо-контролирано клинично изпитване, в което е включена специфична подгрупа пациенти ($N=235$), определена според настоящото показание, които се лекуват с високи дози инхалаторни кортикостероиди (≥ 500 μg /ден флутиказон или еквивалент) плюс дългодействащ бета агонист.

Клинично значима екзацербация се дефинира като влошаване на симптомите на астмата, установено при клиничен преглед, което изисква удвояване на изходната доза на инхалаторния кортикостероид за поне 3 дни и/или прилагане на спасителна терапия със системни (перорални или интравенозни) кортикостероиди за поне 3 дни.

В специфичната подгрупа пациенти на терапия с високи дози инхалаторни кортикостероиди, групата на омализумаб има статистически значимо по-ниска честота на клинично значими екзацербации на астма спрямо групата на плацебо. На 24-та седмица разликата в честотите между терапевтичните групи съответства на 34% (съотношение на честотата 0,662, $p=0,047$) понижение на честотата за пациентите на омализумаб спрямо плацебо. Във втория 28-седмичен двойно-сляп период на лечение разликата в честотите между терапевтичните групи съответства на 63% (съотношение на честотата 0,37, $p<0,001$) понижение на честотата за пациентите на омализумаб спрямо плацебо.

В хода на 52-седмичния двойно-сляп период на лечение (включващ 24-седмичен период на лечение с фиксирана доза кортикостероид и 28-седмичен период на коригиране на дозата на кортикостероида) разликата в честотите между терапевтичните групи съответства на 50% (съотношение на честотата 0,504, $p<0,001$) относително понижение на честотата на екзацербациите за пациентите на омализумаб.

В края на 52-седмичния период на лечение групата на омализумаб показва по-голямо понижение в употребата на бета-агонисти като спасително лечение, отколкото плацебо групата, въпреки че разликата между двете терапевтични групи не е статистически значима. По отношение на цялостната оценка на ефективността от лечението в края на 52-седмичния двойно-сляп период в подгрупата на “тежките” пациенти, на високи дози инхалаторен

кортикостероид плюс дългодействащ бета-агонист, процентът пациенти с “отлична” ефективност от лечението е по-висок, а процентът пациенти със “средна” или “лоша” ефективност от лечението е по-нисък в групата на омализумаб спрямо групата на плацебо; разликата между групите е статистически значима ($p<0,001$), същевременно по отношение на субективната оценка за качеството на живот няма разлика между пациентите в групата на омализумаб и на плацебо.

Хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

Безопасността и ефикасността на омализумаб са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани изпитвания при пациенти с CRSwNP (Таблица 8). Пациентите са получавали подкожно омализумаб или плацебо на всеки 2 или 4 седмици (вж. точка 4.2). Всички пациенти са получавали съпътстваща интраназална терапия с мометазон през цялото проучване. За включване в проучванията не се е изисквала предходна сино-назална хирургия или предшестваш прием на системни кортикостероиди. Пациентите са получавали омализумаб или плацебо 24 седмици, последвани от 4-седмичен период на проследяване. Демографските и характеристиките на изходно ниво, включително съпътстващи алергични заболявания, са описани в Таблица 7.

Таблица 7 Демографски и характеристики на изходно ниво в проучванията за назална полипоза

Параметър	Назална полипоза проучване 1 N=138	Назална полипоза проучване 2 N=127
Средна възраст (години) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% Мъже	63,8	65,4
Пациенти със системна употреба на кортикостероиди в предходната година (%)	18,8	26,0
Скор за ендоскопска оценка на двустранна назална полипоза (Bilateral nasal polyp score, NPS): средно (SD), диапазон 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Скор за назална конгестия (Nasal congestion score, NCS): средно (SD), диапазон 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Скор за обоняние: средно (SD), диапазон 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Общ скор SNOT-22: средно (SD) диапазон 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Еозинофили в кръвта (клетки/ μ l): средно (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Общ IgE IU/ml: средно (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Астма (%)	53,6	60,6
Лека (%)	37,8	32,5
Умерена (%)	58,1	58,4
Тежка (%)	4,1	9,1
Аспирин-обострено респираторно заболяване (%)	19,6	35,4
Алергичен ринит	43,5	42,5

SD = стандартно отклонение; SNOT-22 = Въпросник за сино-назален резултат от тест 22 (Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire); IgE = Имунoglobулин Е; IU = международни единици. По-високите скорове за NPS, NCS и SNOT-22 показват по-голяма тежест на заболяването.

Първичните съставни крайни точки са скор за двустранна назална полипоза (NPS) и скор за средна дневна назална конгестия (NCS) на Седмица 24. И в двете проучвания за назална полипоза 1 и 2, пациентите, които са получавали омализумаб, са имали статистически значими по-големи подобрения спрямо изходното ниво на Седмица 24 за NPS и средна седмична NCS, за разлика от пациентите, получавали плацебо. Резултатите от проучвания 1 и 2 за назална полипоза са посочени в Таблица 8.

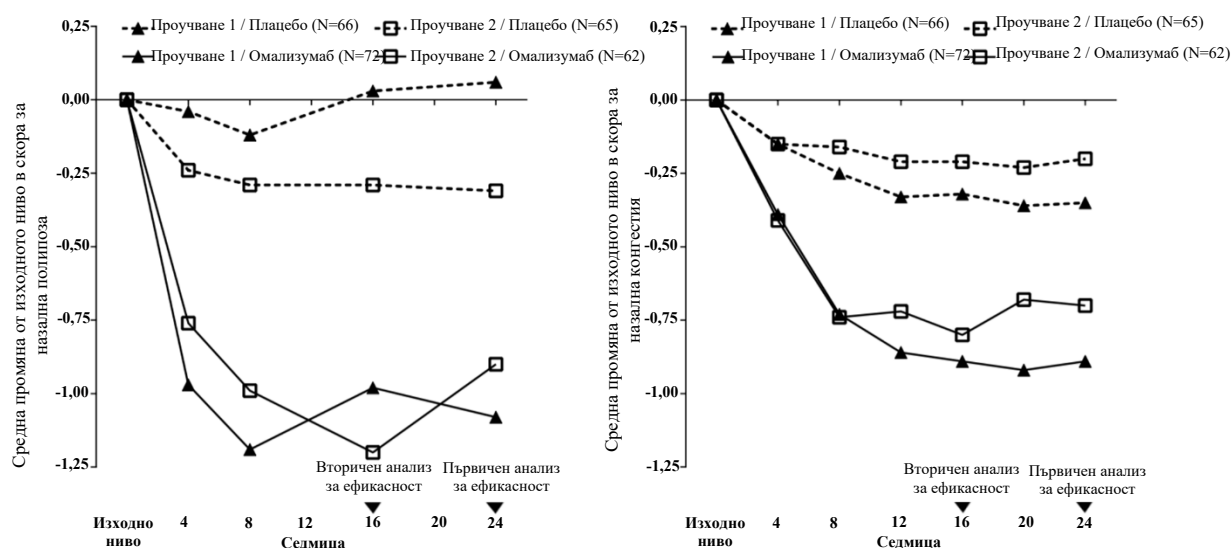
Таблица 8 **Промяна от изходното ниво на Седмица 24 в клиничните скорове от проучване за назална полипоза 1, проучване за назална полипоза 2 и обобщените данни**

	Назална полипоза проучване 1		Назална полипоза проучване 2		Назална полипоза сборни резултати	
	Плацебо	Омализумаб	Плацебо	Омализумаб	Плацебо	Омализумаб
N	66	72	65	62	131	134
Скор за назална полипоза						
Средна изходна стойност	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
LS средна промяна на Седмица 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Разлика (95% CI) р-стойност	-1,14 (-1,59, -0,69) <0,0001		-0,59 (-1,05, -0,12) 0,0140		-0,86 (-1,18, -0,54) <0,0001	
7-дневен среден скор за дневна назална конгестия						
Средна изходна стойност	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
LS средна промяна на Седмица 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Разлика (95% CI) р-стойност	-0,55 (-0,84, -0,25) 0,0004		-0,50 (-0,80, -0,19) 0,0017		-0,52 (-0,73, -0,31) <0,0001	
TNSS						
Средна изходна стойност	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
LS средна промяна на Седмица 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Разлика (95% CI) р-стойност	-1,91 (-2,85, -0,96) 0,0001		-2,09 (-3,00, -1,18) <0,0001		-1,98 (-2,63, -1,33) <0,0001	
SNOT-22						
Средна изходна стойност	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
LS средна промяна на Седмица 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Разлика (95% CI) р-стойност (MID = 8,9)	-16,12 (-21,86, -10,38) <0,0001		-15,04 (-21,26, -8,82) <0,0001		-15,36 (-19,57, -11,16) <0,0001	

UPSIT						
Средна изходна стойност	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
LS средна промяна на Седмица 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Разлика (95% CI)	3,81 (1,38, 6,24)		3,86 (1,57, 6,15)		3,84 (2,17, 5,51)	
p-стойност	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=метод на най-малките квадрати; CI = доверителен интервал; TNSS = общ скор за назални симптоми; SNOT-22 = Въпросник за сино-назален резултат от тест 22 (Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire); UPSIT = Тест на Университета в Пенсилвания за идентификация на миризма; MID = минимална важна разлика.

Фигура 1 Средна промяна от изходното ниво в скор за назална конгестия и средна промяна от изходното ниво в скор за назална полипоза според групата за лечение в проучване 1 и проучване 2 за назална полипоза



В предварително определен сборен анализ за спасителна терапия (системни кортикостероиди за ≥ 3 последователни дни или назална полипектомия) по време на 24-седмичния период на лечение, процентът пациенти, нуждаещи се от спасително лечение, е по-нисък при омализумаб, в сравнение с плацебо (съответно 2,3% в сравнение с 6,2%). Съотношението на шансовете за прием на спасително лечение при омализумаб в сравнение с плацебо е 0,38 (95% CI: 0,10, 1,49). В нито едно от проучванията не се съобщава за сино-назална хирургия.

Дългосрочната ефикасност и безопасност на омализумаб при пациенти с CRSwNP, които са участвали в проучвания 1 и 2 за назална полипоза, е оценена в открито продължение на проучване. Данните за ефикасност от това проучване показват, че клиничната полза, получена на 24-та седмица, се запазила до 52-ра седмица. Данните за безопасност като цяло съответстват на известния профил на безопасност на омализумаб.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Ефикасността и безопасността на омализумаб е демонстрирана в две рандомизирани, плацебо контролирани, фаза III проучвания (проучване 1 и 2) при пациенти с ХСУ, които продължават да имат симптоми, въпреки прилагането на H1 антихистамини в съответната одобрена доза. Трето проучване (проучване 3) основно оценява безопасността на омализумаб при пациенти с ХСУ, които продължават да имат симптоми, въпреки лечението с H1 антихистамини в доза, превишаваща до четири пъти одобрената, и H2 антихистамини и/или LTRA. Трите проучвания

включват 975 пациенти на възраст между 12 и 75 години (средна възраст 42,3 години; 39 пациенти 12-17 години, 54 пациенти ≥ 65 години; 259 мъже и 716 жени). Всички пациенти е трябвало да имат незадоволителен контрол на симптомите, оценен чрез седмичния скор за активност на уртикарията (UAS7, интервал 0-42) на ≥ 16 и седмичния скор за тежест на сърбежа (който е част от UAS7; интервал 0-21) на ≥ 8 в продължение на 7 дни преди рандомизацията, въпреки че са използвали антихистамини в продължение на поне 2 седмици преди това.

В проучвания 1 и 2, пациентите са имали средна стойност на скор за тежест на сърбежа между 13,7 и 14,5 на изходно ниво и средна стойност на UAS7 скор 29,5 и 31,7 съответно. Пациентите в проучването за безопасност 3 са имали средна стойност на скор за тежест на сърбежа 13,8 и средна стойност на UAS7 скор 31,2 на изходно ниво. И в трите проучвания пациентите са съобщили, че са приемали средно 4 до 6 лекарствени продукти (включително H1 антихистамини) за симптомите на ХСУ преди да бъдат включени в проучването. Пациентите приемат омализумаб в доза 75 mg, 150 mg или 300 mg или плацебо чрез подкожна инжекция на всеки 4 седмици в продължение на 24 и 12 седмици съответно в проучвания 1 и 2, и 300 mg или плацебо чрез подкожна инжекция на всеки 4 седмици в продължение на 24 седмици в проучване 3. Всички проучвания са имали 16-седмичен период на проследяване без лечение.

Първична крайна точка е била промяната в седмичния скор за тежест на сърбежа на 12-та седмица спрямо изходното ниво. Омализумаб, приложен в доза 300 mg, намалява седмичния скор за тежест на сърбежа с 8,55 до 9,77 ($p < 0,0001$) сравнено с постигнатото понижение от 3,63 до 5,14 за плацебо (вж. Таблица 9). Статистически значими резултати са наблюдавани освен това по отношение на степента на повлияване на UAS7 ≤ 6 (на 12-та седмица), които са били по-силно изразени в терапевтичните групи на омализумаб 300 mg, в интервала 52-66% ($p < 0,0001$) сравнено с наблюдаваните 11-19% в плацебо групите, като пълен терапевтичен отговор (UAS7=0) е постигнат при 34-44% ($p < 0,0001$) от пациентите, лекувани с омализумаб 300 mg спрямо 5-9% от пациентите в плацебо групите. Пациентите в терапевтичните групи на омализумаб 300 mg постигат най-висок процент свободни от ангиоедем дни от 4-та до 12-та седмица (91,0-96,1%; $p < 0,001$) при сравнение с плацебо групите (88,1-89,2%). Средната промяна на 12-та седмица спрямо изходното ниво в общия дерматологичен индекс за качество на живот (DLQI) в терапевтичните групи на омализумаб 300 mg е била по-голяма ($p < 0,001$), отколкото при плацебо, показвайки подобрене в интервала 9,7-10,3 точки спрямо 5,1-6,1 точки за съответните плацебо групи.

Таблица 9 **Промяна от изходното ниво до 12-та седмица, в седмичния скор за тежест на сърбежа, проучвания 1,2 и 3 (mITT популация*)**

	Плацебо	Омализумаб 300 mg
Проучване 1		
N	80	81
Средно (SD)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Разлика в средните стойности по метода на най-малките квадрати спрямо плацебо ¹	-	-5,80
95% CI за разлика	-	-7,49,-4,10
P-стойност спрямо плацебо ²	-	<0,0001
Проучване 2		
N	79	79
Средно (SD)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Разлика в средните стойности по метода на най-малките квадрати спрямо плацебо ¹	-	-4,81

95% CI за разлика	-	-6,49, -3,13
Р-стойност спрямо плацебо ²	-	<0,0001

Проучване 3

N	83	252
Средно (SD)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Разлика в средните стойности по метода на най-малките квадрати спрямо плацебо ¹	-	-4,52
95% CI за разлика	-	-5,97, -3,08
Р-стойност спрямо плацебо ²	-	<0,0001

*Модифицирана intent-to-treat (mITT) популация: включва всички пациенти, които са рандомизирани и са получили поне една доза от изпитваният лекарствен продукт. Последното направено наблюдение [BOCF (Baseline Observation Carried Forward)] е използвано, за да се попълнят липсващите данни.

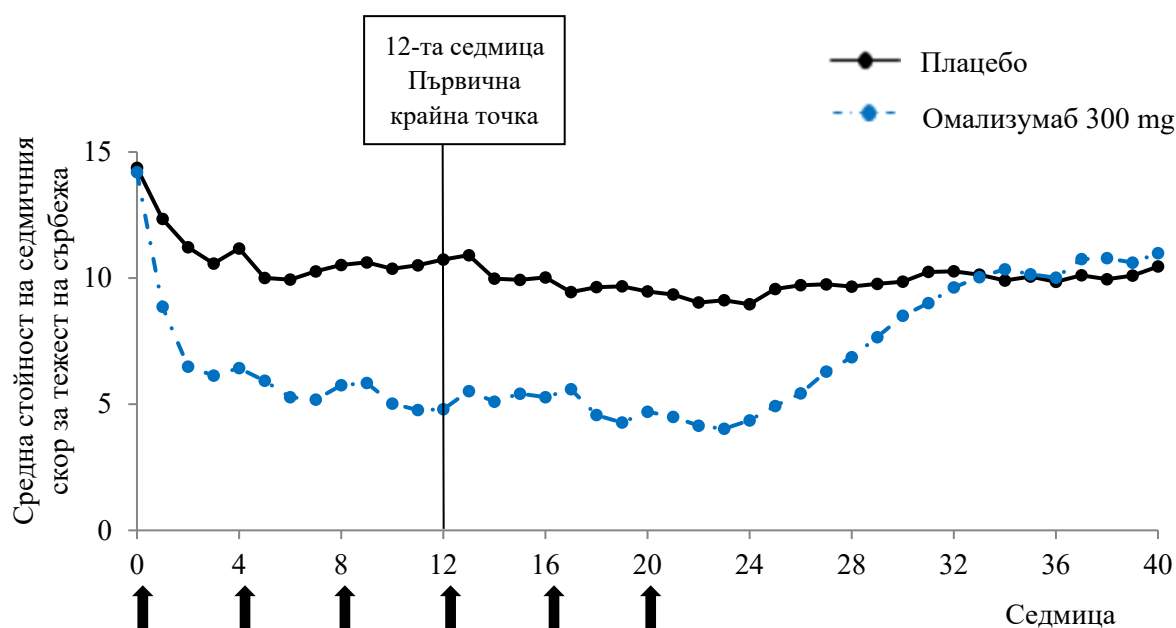
¹ Средната стойност по метода на най-малките квадрати е определена, като е използван ANCOVA модел. Променливите са изходната стойност на седмичния скор за тежест на сърбежа (<13 спрямо ≥13) и изходното тегло (<80 kg спрямо ≥80 kg).

² р-стойността е получена чрез ANCOVA t-тест.

Фигура 2 показва средната стойност на седмичния скор за тежест на сърбежа в течение на времето в проучване 1. Средната стойност на седмичния скор за тежест на сърбежа намалява сигнификантно и в двете терапевтични групи с максимален ефект около 12-та седмица, който се задържа през 24-седмичния период на лечение. Резултатите са подобни в проучване 3.

И в трите проучвания средната стойност на седмичния скор за тежест на сърбежа се повишава постепенно по време на 16-седмичния период на проследяване без лечение, в съответствие с повторната поява на симптомите. Средните стойности в края на периода на проследяване са подобни на тези в плацебо групата, но по-ниски отколкото съответните изходни стойности.

Фигура 2 Средна стойност на седмичния скор за тежест на сърбежа в течение на времето проучване 1 (mITT популация)



Приложение на омализумаб или плацебо

BOCF=изходно направено наблюдение; mITT= модифицирана intention-to-treat популация

Резултатите по отношение на ефикасността, наблюдавани на 24-та седмица от лечението са сравними с тези, наблюдавани на 12-та седмица:

При 300 mg в проучвания 1 и 3, средното понижение спрямо изходната стойност в седмичния скор за тежест на сърбежа е било 9,8 и 8,6, процентът на пациентите с $UAS7 \leq 6$ е 61,7% и 55,6%, а процентът на пациентите с пълен отговор ($UAS7=0$) е бил 48,1% и 42,5%, съответно, (всички $p < 0,0001$, при сравнение с плацебо).

Данните от клинични изпитвания при юноши (от 12 до 17 години) включват общо 39 пациенти, 11 от които получават доза 300 mg. По отношение на приложената доза 300 mg има налични резултати при 9 пациенти на 12-та седмица и при 6 пациенти на 24-та седмица, които показват подобен терапевтичен отговор към лечението с омализумаб, както при популацията на възрастните пациенти. Средната промяна в седмичния скор за тежест на сърбежа показва понижение 8,25 на 12-та седмица и от 8,95 на 24-та седмица. Процентът на повлияните се е: 33% на 12-та седмица и 67% на 24-та седмица за $UAS7=0$, и 56% на 12-та седмица и 67% на 24-та седмица за $UAS7 \leq 6$.

В едно 48 седмично проучване 206 пациенти на възраст между 12 и 75 години са включени за 24 седмици в открит период на лечение с омализумаб 300 mg на всеки 4 седмици. Пациентите с отговор към лечението в открития период след това са рандомизирани да получават омализумаб 300 mg (81 пациенти) или плацебо (51 пациенти) на всеки 4 седмици за допълнителни 24 седмици.

От пациентите, които остават на лечение с омализумаб за 48 седмици, при 21% се наблюдава влошаване на клиничното състояние (скор $UAS7 \geq 12$ за най-малко 2 последователни седмици след рандомизирането между седмица 24 и 48), спрямо 60,4% от тези, получаващи плацебо на седмица 48 (разлика -39,4%, $p < 0,0001$, 95% CI: -54,5%, -22,5%).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на омализумаб е изследвана при възрастни пациенти и юноши с алергична астма, както и при възрастни пациенти с CRSwNP, и възрастни и юноши с ХСУ. Общите фармакокинетични характеристики на омализумаб са подобни в тези популации пациенти.

Абсорбция

След подкожно приложение омализумаб се абсорбира със средна абсолютна бионаличност 62%. След подкожно прилагане на еднократна доза при възрастни пациенти и юноши с астма или ХСУ омализумаб се абсорбира бавно и достига пикови серумни концентрации след средно 6-8 дни. При пациентите с астма след многократно прилагане на омализумаб площта под кривата на серумната концентрация във времето от Ден 0 до Ден 14 в стационарно състояние е до 6 пъти по-голяма от тази след първата доза.

Фармакокинетиката на омализумаб е линейна при дози над 0,5 mg/kg. При прилагане на дози 75 mg, 150 mg или 300 mg на всеки 4 седмици при пациенти с ХСУ, серумната концентрация на омализумаб в края на дозовия интервал се повишава пропорционално на дозата.

Приложението на Холair, произведен в лиофилизирана или течна форма, води до подобни профили на серумната концентрация във времето за омализумаб.

Разпределение

In vitro омализумаб образува с IgE комплекси с малък размер. Преципитиращи комплекси и комплекси с молекулно тегло над 1 милион далтона не се наблюдават *in vitro* или *in vivo*. Въз основа на популационната фармакокинетика, разпределението на омализумаб е подобно при

пациентите с алергична астма и пациентите с ХСУ. Привидният обем на разпределение при пациентите с астма след подкожно приложение е 78 ± 32 ml/kg.

Елиминиране

Клирънсът на омализумаб включва IgG процеси на клирънс, както и клирънс чрез специфично свързване и образуване на комплекси с таргетния му лиганд IgE. Елиминирането чрез черния дроб на IgG включва разграждане в ретикуло-ендотелната система и ендотелните клетки. Интактен IgG се екскретира също с жлъчката. При астматици крайният полуживот на омализумаб в серума е средно 26 дни като привидният клирънс е средно $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/ден. Удвояването на телесното тегло почти удвоява привидния клирънс. При пациенти с ХСУ, въз основа на популационни фармакокинетични симулации, елиминационният полуживот на омализумаб в серума в стационарно състояние е средно 24 дни и привидният клирънс в стационарно състояние при пациент с тегло 80 kg е 3,0 ml/kg/ден.

Характеристики на пациентите

Възраст, расов/етнически произход, пол, индекс на телесна маса

Пациенти с алергична астма и хроничен риносинуит с назална полипоза (CRSwNP)

Анализирана е популационната фармакокинетика на омализумаб, за да се оценят ефектите на демографските характеристики. Анализите на тези ограничени данни предполагат, че не са необходими промени в дозата според възрастта (6-76 години за пациенти с алергична астма; 18 до 75 години за пациенти с CRSwNP), расата/етническия произход, пола или индекса на телесна маса (вж. точка 4.2).

Пациенти с ХСУ

Ефектите на демографските характеристики и другите фактори върху експозицията на омализумаб са оценени въз основа на популационната фармакокинетика. В допълнение, ефектите на ковариатите са оценени чрез анализиране на връзката между концентрацията на омализумаб и клиничния отговор. Тези анализи предполагат, че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с ХСУ в зависимост от възрастта (12-75 години), расата/етническата принадлежност, пола, телесното тегло, индекса на телесна маса, изходният IgE, анти-FcεRI антителата или едновременната употреба на H2 антихистамини или LTRAs.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Липсват данни за фармакокинетиката или фармакодинамиката при пациенти с алергична астма или ХСУ с бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Безопасността на омализумаб е проучвана при дългоопашати макаци, тъй като омализумаб се свързва с IgE на дългоопашатия макак и на човека със сходен афинитет. Антитела към омализумаб се откриват при някои маймуни след повторно подкожно или интравенозно приложение. Въпреки това не се наблюдават явна токсичност като имунокомплексна болест или комплемент-зависима цитотоксичност. Липсват доказателства за анафилактичен отговор поради дегранулация на мастоцитите при дългоопашати макаци.

Продължителното приложение на омализумаб при дози до 250 mg/kg (надвишаващи поне 14 пъти най-високата препоръчителна клинична доза в mg/kg, според таблицата с препоръчителни дози) е с добра поносимост при нечовекоподобни примати (възрастни индивиди и малки) с изключение на дозозависимото и възрастовозависимото понижаване на тромбоцитите в кръвта, с по-висока чувствителност при младите животни. Серумната концентрация, необходима за постигане на 50% спадане на тромбоцитите спрямо изходното ниво при възрастни дългоопашати макаци, е грубо 4-до 20-пъти по-висока от очакваните максимални серумни концентрации в клинични условия. Освен това при дългоопашати макаци се наблюдават остър кръвоизлив и възпаление на местата на инжектиране.

Не са провеждани официални проучвания с омализумаб за канцерогенност.

В проучванията за репродуктивна токсичност при дългоопашати макаци подкожните дози до 75 mg/kg седмично (надвишаващи поне 8 пъти най-високата препоръчителна клинична доза в mg/kg за период от 4 седмици) не показват токсичност за майката, ембриотоксичност или тератогенност, ако се прилагат по време на органогенезата, и не показват нежелани ефекти върху феталния и неонаталния растеж, ако се прилагат по време на късната бременност, раждането и кърменето.

Омализумаб се екскретира в млякото при дългоопашати макаци. Нивата на омализумаб в млякото са 0,15% от серумната концентрация при майката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Аргининов хидрохлорид
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Хистидин
Полисорбат 20
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

18 месеца

Продуктът може да се съхранява за общо време до 48 часа при 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Xolair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (прикрепена игла 26G, лилав предпазител на спринцовката)

Xolair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка се доставя като 1 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с прикрепена игла 26G (неръждаема стомана), бутало (тип I) и капачка на иглата.

Видове опаковки: опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка и групови опаковки, съдържащи 4 (4 x 1), 6 (6 x 1) или 10 (10 x 1) предварително напълнени спринцовки.

Holair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (прикрепена игла 27G, лилаво бутало)

Holair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка се доставя като 1 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с прикрепена игла 27G (неръждаема стомана), бутало (тип I) и капачка на иглата.

Видове опаковки: опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка и групови опаковки, съдържащи 3 (3 x 1) или 6 (6 x 1) предварително напълнени спринцовки.

Holair 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Holair 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка се доставя като 2 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с прикрепена игла 27G (неръждаема стомана), бутало (тип I) и капачка на иглата.

Видове опаковки: опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка и групови опаковки, съдържащи 3 (3 x 1) или 6 (6 x 1) предварително напълнени спринцовки.

Holair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Holair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се доставя като 1 ml разтвор в предварително напълнена писалка (стъкло тип I) с прикрепена игла 27G (неръждаема стомана), бутало (тип I) и капачка на иглата.

Видове опаковки: опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена писалка и групови опаковки, съдържащи 3 (3 x 1), 6 (6 x 1) или 10 (10 x 1) предварително напълнени писалки.

Holair 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Holair 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се доставя като 2 ml разтвор в предварително напълнена писалка (стъкло тип I) с прикрепена игла 27G (неръждаема стомана), бутало (тип I) и капачка на иглата.

Видове опаковки: опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена писалка и групови опаковки, съдържащи 3 (3 x 1) или 6 (6 x 1) предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнена спринцовка

Предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба е за индивидуална употреба. Тя трябва да се извади от хладилника 30 минути преди да се постави инжекцията, за да може да достигне стайна температура.

Предварително напълнена писалка

Предварително напълнената писалка за еднократна употреба е за индивидуална употреба. Тя трябва да се извади от хладилника 30 минути преди да се постави инжекцията, за да може да достигне стайна температура.

Инструкции за изхвърляне

Незабавно изхвърлете използваната спринцовка или писалка в контейнер за остри предмети.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Xolair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/05/319/008
EU/1/05/319/009
EU/1/05/319/010
EU/1/05/319/011
EU/1/05/319/024
EU/1/05/319/025
EU/1/05/319/026
EU/1/05/319/033
EU/1/05/319/034
EU/1/05/319/035

Xolair 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/05/319/012
EU/1/05/319/013
EU/1/05/319/014
EU/1/05/319/036
EU/1/05/319/037

Xolair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/05/319/027
EU/1/05/319/028
EU/1/05/319/029
EU/1/05/319/030

Xolair 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/05/319/015
EU/1/05/319/016
EU/1/05/319/017

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 октомври 2005 г.
Дата на последно подновяване: 22 юни 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 75 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 75 mg омализумаб (omalizumab)*.

След реконституиране един флакон съдържа 125 mg/ml омализумаб (75 mg в 0,6 ml).

*Омализумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, получено в клетъчна линия от яйчник на бозайник – китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах: бял до почти бял лиофилизат

Разтворител: бистър и безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Алергична астма

Xolair е показан при възрастни, юноши и деца (на възраст от 6 до <12 години).

Лечение с Xolair трябва да се обмисля само при пациенти с убедителни данни за IgE (имуноглобулин Е) медирана астма (вж. точка 4.2).

Възрастни и юноши (на възраст 12 години и по-големи)

Xolair е показан като допълнителна терапия за подобряване на контрола на астмата при пациенти с тежка персистираща алергична астма, които имат положителен кожен тест или *in vitro* реактивност към целогодишни въздушни алергени и редуцирана белодробна функция (ФЕО₁ <80%), както и чести дневни симптоми или събуждания през нощта и множество документирани тежки екзацербации на астмата, независимо от високата дневна доза на прилаганите инхалаторни кортикостероиди плюс дългодействащ инхалаторен бета2-агонист.

Деца (на възраст от 6 до <12 години)

Xolair е показан като допълнителна терапия за подобряване на контрола на астмата при пациенти с тежка персистираща алергична астма, които имат положителен кожен тест или *in vitro* реактивност към целогодишни въздушни алергени, чести дневни симптоми или събуждания през нощта и множество документирани тежки екзацербации на астмата, независимо от високата дневна доза на прилаганите инхалаторни кортикостероиди плюс дългодействащ инхалаторен бета2-агонист.

Хроничен риносинусит с назална полипоза (Chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)

Xolair е показан като допълваща терапия с интраназални кортикостероиди (ИНК) за лечение на възрастни пациенти (на и над 18 години) с тежък CRSwNP, при който терапията с ИНК не предоставя адекватен контрол на заболяването.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от лекари с опит в диагнозата и лечението на тежка персистираща астма или хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP).

Дозировка

Прилагането при алергична астма и CRSwNP следва едни и същи принципи на прилагане. Подходящата доза и честотата на прилагане на омализумаб при тези състояния се определят от изходното ниво на IgE (IU/ml), измерено преди започване на лечението, и телесното тегло (kg). Нивото на IgE на пациентите се определя преди прилагането на първата доза чрез някой от наличните търговски тестове за определяне на общ IgE в серума. Въз основа на получените резултати при всяко прилагане могат да са необходими от 75 до 600 mg омализумаб в 1 до 4 инжекции.

При пациентите с алергична астма и IgE на изходно ниво под 76 IU/ml вероятността за полза от лечението е по-малка (вж. точка 5.1). Лекарите, предписващи лекарствения продукт, трябва да бъдат сигурни, че възрастните пациенти и юношите с IgE под 76 IU/ml, както и децата (на възраст от 6 до <12 години) с IgE под 200 IU/ml имат несъмнена *in vitro* реактивност (RAST) към целогодишен алерген преди започване на терапията.

Вижте Таблица 1 за схемата за преизчисляване и Таблици 2 и 3 за схемите за определяне на дозата.

Пациентите, чиито изходни нива на IgE или телесно тегло в килограми са извън границите на таблицата за дозите, не трябва да получават омализумаб.

Максималната препоръчвана доза е 600 mg омализумаб на всеки две седмици.

Таблица 1 Преизчисляване от доза към брой флакони, брой инжекции и общ инжекционен обем за всяко прилагане

Доза (mg)	Брой флакони		Брой инжекции	Общ инжекционен обем (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = максимален получен обем на флакон (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = максимален получен обем на флакон (Xolair 150 mg).

^c или да се използва 0,6 ml от 150 mg флакона.

Таблица 2 ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 4 СЕДМИЦИ. Дози на омализумаб (милиграма на доза), прилагани чрез подкожна инжекция на всеки 4 седмици

Изходно ниво на IgE (IU/ml)	Телесно тегло (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1 000										
>1 000-1 100										

ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 2 СЕДМИЦИ
ВЖ. ТАБЛИЦА 3

*Пациенти с телесно тегло под 30 kg не са проучвани в основните изпитвания за CRSwNP.

Таблица 3 ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 2 СЕДМИЦИ. Дози на омализумаб (милиграма на доза), прилагани чрез подкожна инжекция на всеки 2 седмици

Изходно ниво на IgE (IU/ml)	Телесно тегло (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 4 СЕДМИЦИ ВЖ. ТАБЛИЦА 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225				375	450	450	525	
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1 000	225	300	375	450	525	600				
>1 000-1 100	225	300	375	450	600					
>1 100-1 200	300	300	450	525	600	Недостатъчни данни, за да се препоръча доза				
>1 200-1 300	300	375	450	525						
>1 300-1 500	300	375	525	600						

*Пациенти с телесно тегло под 30 kg не са проучвани в основните изпитвания за CRSwNP.

Продължителност на лечението, проследяване и адаптиране на дозата

Алергична астма

Xolair е показан за дългосрочно лечение. Клиничните изпитвания показват, че са необходими поне 12-16 седмици, за да има ефект от лечението. 16 седмици след започване на лечението с Xolair пациентите трябва да бъдат прегледани от своя лекар за оценка на ефективността на лечението преди да се прилагат по-нататъшни инжекции. Решението да се продължи лечението след 16-тата седмица или при следващи случаи трябва да се основава на това дали се наблюдава значително подобрение на цялостния контрол на астмата (вж. точка 5.1; Цялостна оценка на лекаря за ефективността на лечението).

Хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

В клинични изпитвания за CRSwNP, промени в скората за назална полипоза (nasal polyps score, NPS) и скората за назална конгестия (nasal congestion score, NCS) са наблюдавани на седмица 4. Необходимостта от продължителна терапия трябва да се оценява периодично въз основа на тежестта на заболяването на пациента и нивото на контрол на симптоматиката.

Алергична астма и хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

Прекратяването на лечението обикновено води до възстановяване на повишените нива на свободен IgE и свързаните с тях симптоми. Нивата на общия IgE са повишени по време на лечението и остават повишени до една година след прекратяване на лечението. Поради тази причина повторното изследване на нивата на IgE по време на лечението не може да се използва като критерий за определяне на дозата. Определянето на дозата след прекъсвания на лечението с продължителност под една година трябва да се основава на серумните нива на IgE, получени при първоначалното определяне на дозата. Серумни нива на общия IgE могат да се изследват повторно за определяне на дозата, ако лечението е било прекъснато за една година или повече.

Дозите трябва да се адаптират при значителни промени в телесното тегло (вж. Таблицы 2 и 3).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (на 65 години и по-възрастни)

Има ограничени данни за употребата на омализумаб при пациенти на възраст над 65 години, но няма доказателства, че пациентите в старческа възраст изискват по-различна доза от останалите възрастни пациенти.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания за ефекта на нарушената бъбречна или чернодробна функция върху фармакокинетиката на омализумаб. Тъй като клирънсът на омализумаб в клинични дози се осъществява предимно от ретикуло-ендотелната система (РЕС), има малка вероятност да бъде повлиян от бъбречно или чернодробно увреждане. Въпреки че при такива пациенти не се препоръчва специално коригиране на дозата, омализумаб трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

При алергична астма, безопасността и ефикасността на омализумаб при пациенти на възраст под 6 години не са установени. Липсват данни.

При CRSwNP, безопасността и ефикасността на омализумаб при пациенти на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Само за подкожно приложение. Омализумаб не трябва да се прилага интравенозно или интрамускулно.

Приложението на дози, надвишаващи 150 mg (Таблица 1), трябва да бъде разделено между две или повече места на инжектиране.

Xolair прах и разтворител за инжекционен разтвор е предназначен да се прилага само от медицински специалист.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6 и раздел “Информация за медицинските специалисти” от листовката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи

Омализумаб не е показан за лечение на остри екзацербации на астма, остър бронхоспазм или status asthmaticus.

Омализумаб не е проучван при пациенти с хиперимуноглобулин Е синдром или алергична бронхопулмонална аспергилоза или за превенция на анафилактични реакции, включително провокираните от хранителна алергия, атопичен дерматит или алергичен ринит. Омализумаб не е показан за лечение на тези състояния.

Лечението с омализумаб не е проучвано при пациенти с автоимунни заболявания, имуно-комплексни болести или предхождащо бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Трябва да се подхожда предпазливо при прилагане на омализумаб при тези групи пациенти.

Не се препоръчва внезапното спиране на системните или инхалаторните кортикостероиди след започване на терапия с омализумаб при алергична астма и CRSwNP. Намаляването на дозите на кортикостероидите трябва да се извършва под строгия контрол на лекар и може да се налага да се осъществява постепенно.

Нарушения на имунната система

Алергични реакции тип I

При приема на омализумаб могат да се появят локални или системни алергични реакции тип I, включително анафилаксия и анафилактичен шок, дори и след дълъг период на лечение. Повечето от тези реакции са настъпили в рамките на 2 часа след първата и следващите инжекции омализумаб, но някои са настъпили след повече от 2 часа и дори повече от 24 часа след инжекцията. В повечето случаи анафилактичните реакции настъпват при приложение на първите 3 дози омализумаб. Наличието на анамнеза за анафилаксия, несвързана с лечението с омализумаб, може да бъде рисков фактор за възникване на анафилаксия след приложение на омализумаб. Затова винаги трябва да има в наличност лекарствени продукти за незабавно лечение на анафилактични реакции след прилагане на омализумаб. При поява на анафилактични или други сериозни нежелани реакции, приложението на омализумаб трябва да се спре незабавно и да се започне подходящо лечение. Пациентите трябва да са информирани, че такива реакции са възможни и трябва да се търси бърз контакт с медицинско лице, ако възникнат алергични реакции.

В хода на клиничните изпитвания при малък брой пациенти се установяват антитела към омализумаб (вж. точка 4.8). Клиничното значение на анти-омализумаб антителата все още не е добре изяснено.

Серумна болест

Серумната болест и реакциите, наподобяващи серумна болест, представляващи тип III алергични реакции от забавен тип, се наблюдават при пациенти, лекувани с хуманизирани моноклонални антитела, в това число и омализумаб. Предполагаемият патофизиологичен механизъм включва образуването и отлагането на имунни комплекси вследствие на образуването на антитела срещу омализумаб. Появяват се обикновено 1-5 дни след прилагане на първата или следващите инжекции, а също така и след продължително лечение. Симптомите, подсказващи развитието на серумна болест, включват артрит/артралгия, обрив (уртикария или други видове), повишена температура и лимфаденопатия. Антихистамините и кортикостероидите може да се използват за превенция и лечение на този вид нарушение на

имунната система и пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават при поява на суспектни симптоми.

Синдром на Churg-Strauss и хиперезинофилен синдром

Пациенти с тежка астма може рядко да имат системен хиперезинофилен синдром или алергичен еозинофилен грануломатозен васкулит (синдром на Churg-Strauss), като и двете състояния обикновено се лекуват със системни кортикостероиди.

В редки случаи пациентите, лекувани с антиастматични лекарствени продукти, включително омализумаб, може да имат или да развият системна еозинофилия и васкулит. Тези събития често са свързани с намаляване на дозата на пероралната кортикостероидна терапия.

При тези пациенти лекарите трябва да бъдат нащрек за развитие на изразена еозинофилия, васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, аномалии на околоносните синуси, сърдечни усложнения и/или невропатия.

Преустановяване на терапията с омализумаб трябва да се има предвид при всички тежки случаи на изброените по-горе нарушения на имунната система.

Паразитози (хелминтози)

IgE може да участва в имунологичния отговор при някои хелминтози. При пациентите с хроничен висок риск от хелминтоза едно плацебо-контролирано изпитване показва леко повишение на честота на тези инфекции при употреба на омализумаб, въпреки че хода, тежестта и отговора към лечението на инфекцията не се променят. Честотата на хелминтозите в цялата програма на клинични изпитвания, която не е била планирана да открива такива инфекции, е по-малко от 1 на 1 000 пациенти. Въпреки това е необходимо повишено внимание при пациентите с висок риск от хелминтози, особено при пътуване в райони, където хелминтозите са ендемични заболявания. Ако пациентите не отговарят на препоръчаното антихелминтно лечение, трябва да се обсъди спирането на омализумаб.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като IgE може да участва в имунния отговор към някои хелминтни инфекции, омализумаб може индиректно да намали ефикасността на лекарствени продукти за лечение на инфекции, предизвикани от хелминти или други паразити (вж. точка 4.4).

Цитохром Р450 ензимите, ефлуксните помпи и протеин-свързващите механизми не участват в клирънса на омализумаб; следователно съществува малка вероятност за взаимодействия. Не са провеждани проучвания за взаимодействия на омализумаб с лекарствени продукти или ваксини. Няма фармакологични основания да се очаква, че обичайно предписваните лекарствени продукти, използвани при лечението на астмата или CRSwNP, ще взаимодействат с омализумаб.

Алергична астма

При клиничните проучвания омализумаб се използва обикновено заедно с инхалаторни или перорални кортикостероиди, инхалаторни краткодействащи или дългодействащи бета агонисти, левкотриенови модулатори, теофилини и перорални антихистаминови средства. Няма данни, че безопасността на омализумаб се променя с тези обичайно използвани антиастматични лекарствени продукти. Известни са ограничени данни за употребата на омализумаб в комбинация със специфична имунотерапия (хипосенсибилизация). В клинично изпитване, при което омализумаб е прилаган едновременно с имунотерапия, е установено, че безопасността и ефикасността на омализумаб, прилаган в комбинация със специфична имунотерапия, не се различават от тези на омализумаб, прилаган самостоятелно.

Хроничен риносинуит с назална полипоза (CRSwNP)

В клиничните проучвания омализумаб се използва заедно с мометазон спрей за интраназално приложение съгласно протокола. Други често използвани съпътстващи лекарствени продукти включват други интраназални кортикостероиди, бронходилататори, антихистамини, антагонисти на левкотриеновия рецептор, адренергични средства/симпатомиметици и локални назални анестетици. Няма данни, показващи, че безопасността на омализумаб е променена при съпътстваща употреба на тези други често използвани лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Неголям обем данни за бременни жени (за изхода от 300 до 1 000 случая на бременност), базирани на регистър на бременността и постмаркетингови спонтанни съобщения, не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност. Проспективно проучване по регистър на бременността (EXPEST) при 250 бременни жени с астма, с експозиция на омализумаб, показва, че честотата на големите вродени аномалии е подобна (8,1% спрямо 8,9%) при EXPEST и съответстващи по заболяване (умерено тежка и тежка астма) пациенти. Интерпретацията на данните може да бъде повлияна в резултат на методологични ограничения на проучването, включително малък размер на извадката и нерандомизиран дизайн.

Омализумаб преминава плацентарната бариера. Независимо от това проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Омализумаб е свързан с възрастово зависимо понижение на тромбоцитите в кръвта при нечовекоподобни примати, с по-висока относителна чувствителност при младите животни (вж. точка 5.3).

При клинична необходимост може да се обмисли употребата на омализумаб по време на бременност.

Кърмене

Имуноглобулините от клас G (IgG) се екскретират в кърмата и поради тази причина се очаква, че и омализумаб ще се екскретира в кърмата. Наличните данни при нечовекоподобни примати показват екскреция на омализумаб в млякото (вж. точка 5.3).

Проучването EXPEST, включващо 154 кърмачета с експозиция на омализумаб по време на бременността и по време на кърменето, не показва нежелани ефекти върху кърмачето. Интерпретацията на данните може да бъде повлияна в резултат на методологични ограничения на проучването, включително малък размер на извадката и нерандомизиран дизайн.

Приложени перорално, имуноглобулините от клас G претърпяват протеолиза в червата и имат ниска бионаличност. Не се очакват ефекти върху новородените/кърмачетата. Следователно, при клинична необходимост, може да се обмисли употреба на омализумаб по време на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни относно влиянието на омализумаб върху фертилитета при хора. При специално предназначени неклинични проучвания за фертилитета при нечовекоподобни примати, включително проучвания по време на размножаване, не са наблюдавани нарушения на фертилитета при мъжките и женските животни след многократно приложение на омализумаб при дози до 75 mg/kg. Освен това, не са наблюдавани генотоксични ефекти в отделно неклинично проучване за генотоксичност.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Омализумаб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Алергична астма и хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

Обобщение на профила на безопасност

По време на клиничните изпитвания за алергична астма при възрастни и юноши на възраст 12 години и по-големи най-често съобщаваните нежелани реакции са главоболие и реакция на мястото на инжектиране, включително болка на мястото на инжектиране, подуване, еритем и пруритус. В клиничните изпитвания при деца на възраст от 6 до <12 години най-често съобщаваните нежелани реакции са главоболие, пирексия и болка в горната част на коремната област. Повечето реакции са леки до умерени по тежест. В клиничните изпитвания при пациенти на възраст ≥ 18 години с CRSwNP най-често съобщаваните нежелани реакции са главоболие, замаяност, артралгия, болка в горната част на корема и реакции на мястото на инжектиране.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при клиничните проучвания в общата група за безопасност при алергична астма и CRSwNP, лекувана с Xolair, са изброени в таблица 4 по системно-органични класове, съгласно MedDRA, и по честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Категориите по честота са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$). Реакциите, докладвани след пускането на продукта на пазара, са изброени с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 4 Нежелани реакции при алергична астма и CRSwNP

Инфекции и инфестации	
Нечести	Фарингит
Редки	Паразитози
Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота	Идиопатична тромбоцитопения, включително тежки случаи
Нарушения на имунната система	
Редки	Анафилактична реакция, други сериозни алергични състояния, образуване на антитела срещу омализумаб
С неизвестна честота	Серумна болест, може да включва повишена температура и лимфаденопатия
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие*
Нечести	Синкоп, парестезии, сънливост, замаяност [#]
Съдови нарушения	
Нечести	Постурална хипотония, зачервяване на лицето
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Алергичен бронхоспазм, кашлица
Редки	Оток на ларинкса
С неизвестна честота	Алергичен грануломатозен васкулит (т.е. синдром на Churg-Strauss)
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Болка в горната част на коремната област** [#]
Нечести	Диспептични признаци и симптоми, диария, гадене

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Фоточувствителност, уртикария, обрив, сърбеж
Редки	Ангиоедем
С неизвестна честота	Алоpecia
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Артралгия†
Редки	Системен лупус еритематодес (СЛЕ)
С неизвестна честота	Миалгия, подуване на ставите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Пирексия**
Чести	Реакции на мястото на инжектиране като подуване, еритем, болка, сърбеж
Нечести	Грипоподобни симптоми, подуване на ръцете, наддаване на тегло, умора

*: Много чести при деца на възраст от 6 до <12 години

**: При деца на възраст от 6 до <12 години

#: Чести в изпитвания за назална полипоза

†: С неизвестна честота в изпитвания за алергична астма

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушения на имунната система

За допълнителна информация вижте точка 4.4.

Анафилаксия

В клиничните изпитвания анафилактичните реакции са редки. Въпреки това, след кумулативно търсене в постмаркетинговата база данни, свързани с безопасността, се установяват общо 898 случая на анафилаксия. На базата на изчислена експозиция при 566 923 пациентогодини лечение, това води до честота на съобщаване приблизително 0,20%.

Артериални тромбоемболични събития (АТС)

В контролираните клинични изпитвания и в междинните анализи на обсервационно проучване е наблюдавана числена разлика в броя на възникналите АТС. Дефиницията на съставната крайна точка АТС включва инсулт, транзиторни исхемични атаки, миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия и смърт поради сърдечно-съдова причина (включително смърт поради неизвестна причина). Във финалния анализ на обсервационното проучване честотата на АТС на 1 000 пациентогодини е 7,52 (115/15 286 пациентогодини) при пациентите, лекувани с Xolair, и 5,12 (51/9 963 пациентогодини) при контролите. В мултивариабилан анализ, разглеждащ наличието на изходни сърдечно-съдови фактори, коефициентът на риска е 1,32 (95% доверителен интервал 0,91-1,91). В отделен сборен анализ на клинични изпитвания, включващ всички рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания с продължителност 8 или повече седмици, честотата на АТС на 1 000 пациентогодини е 2,69 (5/1 856 пациентогодини) при пациентите, лекувани с Xolair, и 2,38 (4/1 680 пациентогодини) при пациентите на плацебо (процентно съотношение 1,13, 95% доверителен интервал 0,24-5,71).

Тромбоцити

В клиничните изпитвания малък брой пациенти имат тромбоцитен брой под долната граница на нормалните лабораторни показатели. След пускането на продукта на пазара, са докладвани изолирани случаи на идиопатична тромбоцитопения, включително тежки случаи.

Паразитози

При пациенти с хроничен висок риск от хелминтоза едно плацебо-контролирано изпитване показва леко числено повишение на честота на тези инфекции при употреба на омализумаб, което не е статистически значимо. Ходът, тежестта и отговорът към лечението на инфекцията не се променят (вж. точка 4.4).

Системен лупус еритематодес

Съобщават се случаи на системен лупус еритематодес (СЛЕ) по време на клиничните изпитвания и постмаркетинговия опит при пациенти с умерена до тежка астма и ХСУ. Точната патогенеза на СЛЕ не е изяснена.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция **чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Не е определена максималната поносима доза на Xolair. На пациенти са прилагани единични интравенозни дози до 4 000 mg без доказателства за дозолимитираща токсичност. Най-високата кумулативна доза, прилагана на пациенти, е 44 000 mg за период от 20 седмици и тази доза не води до никакви нежелани остри ефекти.

При съмнение за предозиране, пациентът трябва да се наблюдава за поява на необичайни признаци и симптоми. Трябва да се потърси и започне подходящо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за обструктивни заболявания на дихателните пътища, други системни лекарства за обструктивни заболявания на дихателните пътища, АТС код: R03DX05

Механизъм на действие

Омализумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, получено чрез рекомбинантна ДНК технология, което се свързва избирателно към човешкия имуноглобулин Е (IgE) и предотвратява свързването на IgE към FcεRI (високоафинитетен IgE рецептор) върху базофилите и мастоцитите, като по този начин намалява количеството на свободния IgE, който е в наличност за отключване на алергичната каскада. Антитялото е IgG1 каппа и съдържа човешки рамкови региони, а определящите комплементарността участъци са от родителското мише антитяло, което се свързва с IgE.

Лечението на лица с атопия с омализумаб води до изразена регулация-надолу на FcεRI рецепторите върху базофилите. Омализумаб инхибира IgE-медираното възпаление, което се доказва от намалените еозинофили в кръвта и тъканите и от намалените медиатори на възпалението, включително IL-4, IL-5 и IL-13 чрез естествените, адаптивни и неимунни клетки.

Фармакодинамични ефекти

Алергична астма

In vitro освобождаването на хистамин от базофилите, изолирани от лекувани с омализумаб лица, е намалено с приблизително 90% след стимулация с алерген в сравнение със стойностите преди лечението.

В клиничните проучвания при пациенти с алергична астма серумните нива на свободния IgE намаляват дозозависимо в рамките на един час след първата доза и се запазват между

отделните дози. Една година след прекратяване на приложението на омализумаб, IgE се връща до нивата от преди лечението без да се наблюдава рикошетен ефект за нивата на IgE след отмиване на лекарствения продукт.

Хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

В клинични проучвания при пациенти с CRSwNP, лечението с омализумаб е довело до понижение на серумните нива на свободния IgE (приблизително 95%) и повишение нивото на общия серумен IgE до подобна степен, както се наблюдава при пациенти с алергична астма. Общите нива на IgE в серума са повишени поради образуването на омализумаб-IgE комплекси, които имат по-бавно елиминиране, в сравнение със свободния IgE.

Клинична ефикасност и безопасност

Алергична астма

Възрастни и юноши на възраст ≥ 12 години

Ефикасността и безопасността на омализумаб са установени при едно 28-седмично двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване (проучване 1), включващо 419 пациенти с тежка алергична астма, на възраст 12-79 години, които имат намалена белодробна функция (ФЕО₁ 40-80% от предвидения) и лош контрол на симптомите на астмата, независимо от получаването на висока доза инхалаторни кортикостероиди и дългодействащ бета2-агонист. Подходящите за включване пациенти са имали множество астматични екзацербации, налагащи лечение със системни кортикостероиди, или са били хоспитализирани, или са посещавали център за спешна помощ поради тежка астматична екзацербация през последната година, независимо от продължителното лечение с високи дози инхалаторни кортикостероиди и дългодействащ бета2-агонист. Прилагани са подкожно омализумаб или плацебо като допълнителна терапия към >1 000 микрограма беклометазон дипропионат (или еквивалент) плюс дългодействащ бета2-агонист. Позволено е поддържащо лечение с перорални кортикостероиди, теофилин и левкотриенови модулатори (съответно при 22%, 27% и 35% от пациентите).

Първична крайна точка е честотата на астматичните екзацербации, налагащи лечение с пулсове от системни кортикостероиди. Омализумаб намалява честотата на екзацербациите на астмата с 19% ($p = 0,153$). По-нататъшните оценки, които показват статистическа значимост ($p < 0,05$) в полза на омализумаб, включват намаляване на тежките екзацербации (в случаите на намалена белодробна функция на пациента до под 60% от най-добрата собствена и налагаща лечение със системни кортикостероиди) и на свързаните с астмата посещения по спешност (включващи хоспитализации, центрове за спешна помощ и непланирани посещения на лекар) и подобрение на Цялостната оценка на лекаря за ефективността на лечението, Качеството на живот, свързано с астмата (Asthma-related Quality of Life, AQL), симптомите на астмата и белодробната функция.

При подгруповия анализ пациентите с общ $\text{IgE} \geq 76 \text{ IU/ml}$ преди лечението са с по-голяма вероятност да получат клинично значима полза от омализумаб. При тези пациенти в проучване 1 омализумаб намалява честотата на екзацербациите на астмата с 40% ($p = 0,002$). Освен това повече пациенти имат клинично значими отговори в групата с общ $\text{IgE} \geq 76 \text{ IU/ml}$ по време на програмата за изпитване на омализумаб при тежка астма. Таблица 5 включва резултатите от популацията на проучване 1.

Таблица 5 Резултати от проучване 1

	Цяла популация на проучване 1	
	Омализумаб N=209	Плацебо N=210
Екзацербации на астма		
Честота за 28-седмичния период	0,74	0,92
% намаление, р-стойност за съотношението на честотата	19,4%, p=0,153	
Тежки екзацербации на астма		
Честота за 28-седмичния период	0,24	0,48
% намаление, р-стойност за съотношението на честотата	50,1%, p=0,002	
Посещения по спешност		
Честота за 28-седмичния период	0,24	0,43
% намаление, р-стойност за съотношението на честотата	43,9%, p=0,038	
Обща оценка на лекаря		
% отговорили*	60,5%	42,8%
р-стойност**	<0,001	
Подобрение в AQL		
% от пациентите с ≥0,5 подобрение	60,8%	47,8%
р-стойност	0,008	

* значително подобрение или пълен контрол

** р-стойност за цялостното разпределение на оценките

Проучване 2 оценява ефикасността и безопасността на омализумаб в група от 312 пациенти с тежка алергична астма, които съответстват на популацията от проучване 1. Лечението с омализумаб в това отворено проучване води до 61% понижение на честотата на клинично значимите екзацербации на астмата в сравнение с настоящата антиастматична терапия като самостоятелно лечение.

Четири други големи плацебо-контролирани допълнителни проучвания с продължителност от 28 до 52 седмици при 1 722 възрастни и юноши (проучвания 3, 4, 5, 6) оценяват ефикасността и безопасността на омализумаб при пациенти с тежка персистираща астма. Повечето пациенти са с недостатъчен контрол, но са получавали по-слаба терапия за астмата от пациентите по проучвания 1 и 2. Проучвания 3-5 използват екзацербациите като първичен краен показател, докато проучване 6 оценява предимно ограничаването на кортикостероидите.

При проучвания 3, 4 и 5 пациентите, лекувани с омализумаб, имат съответно понижение на честотите на екзацербациите на астмата от 37,5% (p=0,027), 40,3% (p<0,001) и 57,6% (p<0,001) в сравнение с плацебо.

При проучване 6 значително повече пациенти с тежка алергична астма, лекувани с омализумаб, успяват да понижат дозата на флутиказон до ≤ 500 микрограма/ден без влошаване на контрола на астмата си (60,3%) в сравнение с плацебо групата (45,8%, p<0,05).

Скорове за качеството на живот са измерени с използване на въпросника Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire. За всичките шест проучвания има статистически значимо подобрение спрямо изходното ниво на оценките за качеството на живот за пациентите на омализумаб спрямо тези на плацебо или в контролната група.

Цялостна оценка на лекаря за ефективността на лечението:

Цялостна оценка на лекаря е осъществена при пет от горните проучвания като обща мярка за контрола на астмата, извършена от лекуващия лекар. Лекарят е имал възможност да оцени ВЕД (върхов експираторен дебит), дневните и нощните симптоми, употребата на спасителен лекарствен продукт, спирометрията и екзацербациите. При всичките пет проучвания е преценено, че значимо по-голяма част от пациентите на омализумаб са постигнали или изразено подобрене или пълен контрол на своята астма в сравнение с пациентите на плацебо.

Деца на възраст от 6 до <12 години

Първите доказателства за безопасността и ефикасността на омализумаб в групата на възраст от 6 до <12 години произхождат от едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано, многоцентрово изпитване (проучване 7).

Проучване 7 е плацебо-контролирано клинично изпитване, в което е включена специфична подгрупа пациенти (N=235), определена според настоящото показание, които се лекуват с високи дози инхалаторни кортикостероиди (≥ 500 μg /ден флутиказон или еквивалент) плюс дългодействащ бета агонист.

Клинично значима екзацербация се дефинира като влошаване на симптомите на астмата, установено при клиничен преглед, което изисква удвояване на изходната доза на инхалаторния кортикостероид за поне 3 дни и/или прилагане на спасителна терапия със системни (перорални или интравенозни) кортикостероиди за поне 3 дни.

В специфичната подгрупа пациенти на терапия с високи дози инхалаторни кортикостероиди, групата на омализумаб има статистически значимо по-ниска честота на клинично значими екзацербации на астма спрямо групата на плацебо. На 24-та седмица разликата в честотите между терапевтичните групи съответства на 34% (съотношение на честотата 0,662, $p=0,047$) понижение на честотата за пациентите на омализумаб спрямо плацебо. Във втория 28-седмичен двойно-сляп период на лечение разликата в честотите между терапевтичните групи съответства на 63% (съотношение на честотата 0,37, $p<0,001$) понижение на честотата за пациентите на омализумаб спрямо плацебо.

В хода на 52-седмичния двойно-сляп период на лечение (включващ 24-седмичен период на лечение с фиксирана доза кортикостероид и 28-седмичен период на коригиране на дозата на кортикостероида) разликата в честотите между терапевтичните групи съответства на 50% (съотношение на честотата 0,504, $p<0,001$) относително понижение на честотата на екзацербациите за пациентите на омализумаб.

В края на 52-седмичния период на лечение групата на омализумаб показва по-голямо понижение в употребата на бета-агонисти като спасително лечение, отколкото плацебо групата, въпреки че разликата между двете терапевтични групи не е статистически значима. По отношение на цялостната оценка на ефективността от лечението в края на 52-седмичния двойно-сляп период в подгрупата на “тежките” пациенти, на високи дози инхалаторен кортикостероид плюс дългодействащ бета-агонист, процентът пациенти с “отлична” ефективност от лечението е по-висок, а процентът пациенти със “средна” или “лоша” ефективност от лечението е по-нисък в групата на омализумаб спрямо групата на плацебо; разликата между групите е статистически значима ($p<0,001$), същевременно по отношение на субективната оценка за качеството на живот няма разлика между пациентите в групата на омализумаб и на плацебо.

Хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

Безопасността и ефикасността на омализумаб са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани изпитвания при пациенти с CRSwNP (Таблица 7). Пациентите са получавали подкожно омализумаб или плацебо на всеки 2 или 4 седмици (вж. точка 4.2). Всички пациенти са получавали съпътстваща интраназална терапия с мометазон през цялото

проучване. За включване в проучванията не се е изисквала предходна сино-назална хирургия или предшестваш прием на системни кортикостероиди. Пациентите са получавали омализумаб или плацебо 24 седмици, последвани от 4-седмичен период на проследяване. Демографските и характеристиките на изходно ниво, включително съпътстващи алергични заболявания, са описани в Таблица 6.

Таблица 6 Демографски и характеристики на изходно ниво в проучванията за назална полипоза

Параметър	Назална полипоза проучване 1 N=138	Назална полипоза проучване 2 N=127
Средна възраст (години) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% Мъже	63,8	65,4
Пациенти със системна употреба на кортикостероиди в предходната година (%)	18,8	26,0
Скор за ендоскопска оценка на двустранна назална полипоза (Bilateral nasal polyp score, NPS): средно (SD), диапазон 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Скор за назална конгестия (Nasal congestion score, NCS): средно (SD), диапазон 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Скор за обоняние: средно (SD), диапазон 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Общ скор SNOT-22: средно (SD) диапазон 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Еозинофили в кръвта (клетки/ μ l): средно (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Общ IgE IU/ml: средно (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Астма (%)	53,6	60,6
Лека (%)	37,8	32,5
Умерена (%)	58,1	58,4
Тежка (%)	4,1	9,1
Аспирин-обострено респираторно заболяване (%)	19,6	35,4
Алергичен ринит	43,5	42,5

SD = стандартно отклонение; SNOT-22 = Въпросник за сино-назален резултат от тест 22 (Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire); IgE = Иммуноглобулин Е; IU = международни единици. По-високите скорове за NPS, NCS и SNOT-22 показват по-голяма тежест на заболяването.

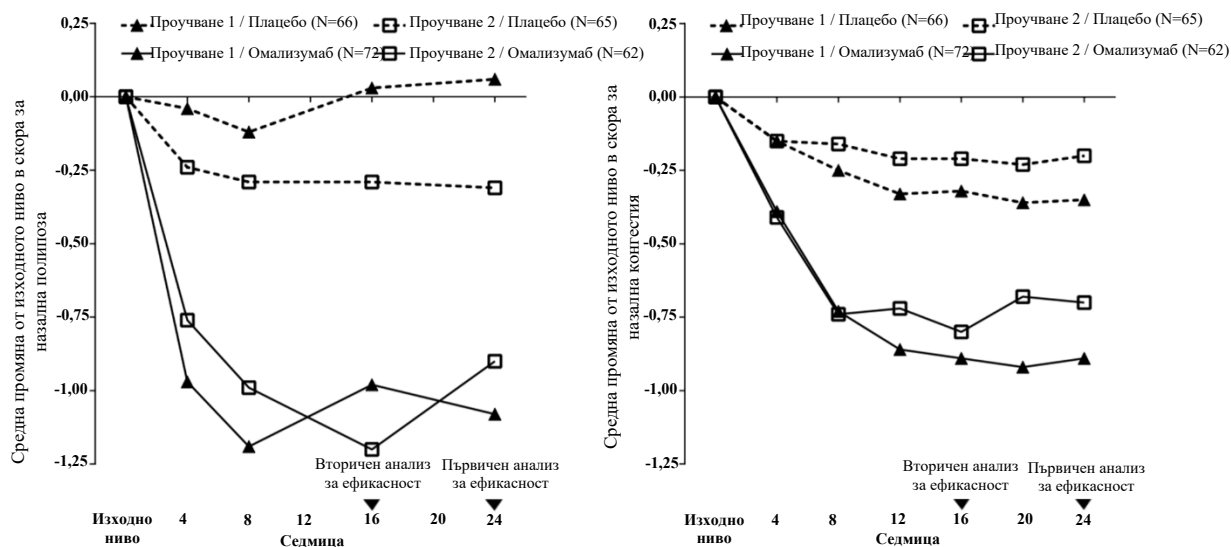
Първичните съставни крайни точки са скор за двустранна назална полипоза (NPS) и скор за средна дневна назална конгестия (NCS) на Седмица 24. И в двете проучвания за назална полипоза 1 и 2, пациентите, които са получавали омализумаб, са имали статистически значими по-големи подобрения спрямо изходното ниво на Седмица 24 за NPS и средна седмична NCS, за разлика от пациентите, получавали плацебо. Резултатите от проучвания 1 и 2 за назална полипоза са посочени в Таблица 7.

Таблица 7 Промяна от изходното ниво на Седмица 24 в клиничните скорове от проучване за назална полипоза 1, проучване за назална полипоза 2 и обобщените данни

	Назална полипоза проучване 1		Назална полипоза проучване 2		Назална полипоза сборни резултати	
	Плацебо	Омализумаб	Плацебо	Омализумаб	Плацебо	Омализумаб
N	66	72	65	62	131	134
Скор за назална полипоза						
Средна изходна стойност	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
LS средна промяна на Седмица 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Разлика (95% CI) р-стойност	-1,14 (-1,59, -0,69) <0,0001		-0,59 (-1,05, -0,12) 0,0140		-0,86 (-1,18, -0,54) <0,0001	
7-дневен среден скор за дневна назална конгестия						
Средна изходна стойност	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
LS средна промяна на Седмица 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Разлика (95% CI) р-стойност	-0,55 (-0,84, -0,25) 0,0004		-0,50 (-0,80, -0,19) 0,0017		-0,52 (-0,73, -0,31) <0,0001	
TNSS						
Средна изходна стойност	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
LS средна промяна на Седмица 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Разлика (95% CI) р-стойност	-1,91 (-2,85, -0,96) 0,0001		-2,09 (-3,00, -1,18) <0,0001		-1,98 (-2,63, -1,33) <0,0001	
SNOT-22						
Средна изходна стойност	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
LS средна промяна на Седмица 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Разлика (95% CI) р-стойност (MID = 8,9)	-16,12 (-21,86, -10,38) <0,0001		-15,04 (-21,26, -8,82) <0,0001		-15,36 (-19,57, -11,16) <0,0001	
UPSIT						
Средна изходна стойност	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
LS средна промяна на Седмица 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Разлика (95% CI) р-стойност	3,81 (1,38, 6,24) 0,0024		3,86 (1,57, 6,15) 0,0011		3,84 (2,17, 5,51) <0,0001	

LS=метод на най-малките квадрати; CI = доверителен интервал; TNSS = общ скор за назални симптоми; SNOT-22 = Въпросник за сино-назален резултат от тест 22 (Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire); UPSIT = Тест на Университета в Пенсилвания за идентификация на миризма; MID = минимална важна разлика.

Фигура 1 Средна промяна от изходното ниво в скората за назална конгестия и средна промяна от изходното ниво в скората за назална полипоза според групата за лечение в проучване 1 и проучване 2 за назална полипоза



В предварително определен сборен анализ за спасителна терапия (системни кортикостероиди за ≥ 3 последователни дни или назална полипектомия) по време на 24-седмичния период на лечение, процентът пациенти, нуждаещи се от спасително лечение, е по-нисък при омализумаб, в сравнение с плацебо (съответно 2,3% в сравнение с 6,2%). Съотношението на шансовете за прием на спасително лечение при омализумаб в сравнение с плацебо е 0,38 (95% CI: 0,10, 1,49). В нито едно от проучванията не се съобщава за сино-назална хирургия.

Дългосрочната ефикасност и безопасност на омализумаб при пациенти с CRSwNP, които са участвали в проучвания 1 и 2 за назална полипоза, е оценена в открито продължение на проучване. Данните за ефикасност от това проучване показват, че клиничната полза, получена на 24-та седмица, се запазва до 52-ра седмица. Данните за безопасност като цяло съответстват на известния профил на безопасност на омализумаб.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на омализумаб е изследвана при възрастни пациенти и юноши с алергична астма, както и при възрастни пациенти с CRSwNP. Общите фармакокинетични характеристики на омализумаб са подобни в тези популации пациенти.

Абсорбция

След подкожно приложение омализумаб се абсорбира със средна абсолютна бионаличност 62%. След подкожно прилагане на еднократна доза при възрастни пациенти и юноши с астма омализумаб се абсорбира бавно и достига пикови серумни концентрации след средно 7-8 дни. Фармакокинетиката на омализумаб е линейна при дози над 0,5 mg/kg. След многократно прилагане на омализумаб площта под кривата на серумната концентрация във времето от Ден 0 до Ден 14 в стационарно състояние е до 6 пъти по-голяма от тази след първата доза.

Приложението на Xolair, произведен в лиофилизирана или течна форма, води до подобни профили на серумната концентрация във времето за омализумаб.

Разпределение

In vitro омализумаб образува с IgE комплекси с малък размер. Преципитиращи комплекси и комплекси с молекулно тегло над 1 милион далтона не се наблюдават *in vitro* или *in vivo*. Привидният обем на разпределение при пациентите след подкожно приложение е 78 ± 32 ml/kg.

Елиминиране

Клирънсът на омализумаб включва IgG процеси на клирънс, както и клирънс чрез специфично свързване и образуване на комплекси с таргетния му лиганд IgE. Елиминирането чрез черния дроб на IgG включва разграждане в ретикуло-ендотелната система и ендотелните клетки. Интактен IgG се екскретира също с жлъчката. При астматици крайният полуживот на омализумаб в серума е средно 26 дни като привидният клирънс е средно $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/ден. Освен това удвояването на телесното тегло почти удвоява привидния клирънс.

Характеристики на пациентите

Възраст, расов/етнически произход, пол, индекс на телесна маса

Анализирана е популационната фармакокинетика на омализумаб, за да се оценят ефектите на демографските характеристики. Анализите на тези ограничени данни предполагат, че не са необходими промени в дозата според възрастта (6-76 години за пациенти с алергична астма; 18 до 75 години за пациенти с CRSwNP), расата/етническия произход, пола или индекса на телесна маса (вж. точка 4.2).

Бъбречно и чернодробно увреждане

Липсват данни за фармакокинетиката или фармакодинамиката при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Безопасността на омализумаб е проучвана при дългоопашати макаци, тъй като омализумаб се свързва с IgE на дългоопашатия макак и на човека със сходен афинитет. Антитела към омализумаб се откриват при някои маймуни след повторно подкожно или интравенозно приложение. Въпреки това не се наблюдават явна токсичност като имунокомплексна болест или комплемент-зависима цитотоксичност. Липсват доказателства за анафилактичен отговор поради дегранулация на мастоцитите при дългоопашати макаци.

Продължителното приложение на омализумаб при дози до 250 mg/kg (надвишаващи поне 14 пъти най-високата препоръчителна клинична доза в mg/kg, според таблицата с препоръчителни дози) е с добра поносимост при нечовекоподобни примати (възрастни индивиди и малки) с изключение на дозозависимото и възрастовозависимото понижение на тромбоцитите в кръвта, с по-висока чувствителност при младите животни. Серумната концентрация, необходима за постигане на 50% спадане на тромбоцитите спрямо изходното ниво при възрастни дългоопашати макаци, е грубо 4-до 20-пъти по-висока от очакваните максимални серумни концентрации в клинични условия. Освен това при дългоопашати макаци се наблюдават остър кръвоизлив и възпаление на местата на инжектиране.

Не са провеждани официални проучвания с омализумаб за канцерогенност.

В проучванията за репродуктивна токсичност при дългоопашати макаци подкожните дози до 75 mg/kg седмично (надвишаващи поне 8 пъти най-високата препоръчителна клинична доза в mg/kg за период от 4 седмици) не показват токсичност за майката, ембриотоксичност или тератогенност, ако се прилагат по време на органогенезата, и не показват нежелани ефекти върху феталния и неонаталния растеж, ако се прилагат по време на късната бременност, раждането и кърменето.

Омализумаб се екскретира в млякото при дългопашати макаци. Нивата на омализумаб в млякото са 0,15% от серумната концентрация при майката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Захароза
Хистидин
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Полисорбат 20

Разтворител

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

4 години

След реконституиране

Химичната и физичната стабилност на реконституирания лекарствен продукт е доказана за 8 часа на 2°C до 8°C и за 4 часа на 30°C.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва непосредствено след реконституиране. Ако не се използва веднага, то времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на използващия го и нормално не би трябвало да са повече от 8 часа на 2°C до 8°C или 2 часа на 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон с прах: Флакон от прозрачно безцветно стъкло тип I с бутилова гумена запушалка и синя обкатка.

Ампула с разтворител: Ампула от прозрачно безцветно стъкло тип I, съдържаща 2 ml вода за инжекции.

Опаковка, съдържаща един флакон с прах за инжекционен разтвор и една ампула с вода за инжекции.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Xolair 75 mg прах за инжекционен разтвор се доставя във флакон за еднократна употреба.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва непосредствено след реконституиране (вж. точка 6.3).

Лиофилизираният лекарствен продукт изисква 15-20 минути за разтваряне, въпреки че в някои случаи това може да отнеме повече време. Напълно реконституираният лекарствен продукт ще изглежда бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледо кафяво-жълтеникав и може да има няколко малки мехурчета или пяна по ръба на флакона. Поради вискозитета на разтворения лекарствен продукт трябва да се внимава да се изтегли цялото количество лекарствен продукт от флакона преди да се изгони въздуха или излишния разтвор от спринцовката, за да се получат 0,6 ml.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 октомври 2005 г.

Дата на последно подновяване: 22 юни 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 150 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 150 mg омализумаб (omalizumab)*.

След реконституиране един флакон съдържа 125 mg/ml омализумаб (150 mg в 1,2 ml).

*Омализумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, получено в клетъчна линия от яйчник на бозайник – китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах: бял до почти бял лиофилизат

Разтворител: бистър и безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Алергична астма

Xolair е показан при възрастни, юноши и деца (на възраст от 6 до <12 години).

Лечение с Xolair трябва да се обмисля само при пациенти с убедителни данни за IgE (имуноглобулин Е) медирана астма (вж. точка 4.2).

Възрастни и юноши (на възраст 12 години и по-големи)

Xolair е показан като допълнителна терапия за подобряване на контрола на астмата при пациенти с тежка персистираща алергична астма, които имат положителен кожен тест или *in vitro* реактивност към целогодишни въздушни алергени и редуцирана белодробна функция (ФЕО₁ <80%), както и чести дневни симптоми или събуждания през нощта и множество документирани тежки екзацербации на астмата, независимо от високата дневна доза на прилаганите инхалаторни кортикостероиди плюс дългодействащ инхалаторен бета2-агонист.

Деца (на възраст от 6 до <12 години)

Xolair е показан като допълнителна терапия за подобряване на контрола на астмата при пациенти с тежка персистираща алергична астма, които имат положителен кожен тест или *in vitro* реактивност към целогодишни въздушни алергени, чести дневни симптоми или събуждания през нощта и множество документирани тежки екзацербации на астмата, независимо от високата дневна доза на прилаганите инхалаторни кортикостероиди плюс дългодействащ инхалаторен бета2-агонист.

Хроничен риносинусит с назална полипоза (Chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)

Холгайр е показан като допълваща терапия с интраназални кортикостероиди (ИНК) за лечение на възрастни пациенти (на и над 18 години) с тежък CRSwNP, при който терапията с ИНК не предоставя адекватен контрол на заболяването.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Холгайр е показан като допълнителна терапия за лечение на хронична спонтанна уртикария при възрастни и юноши (на и над 12 години) с незадоволителен отговор към H1 антихистаминово лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от лекари с опит в диагнозата и лечението на тежка персистираща астма, хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP) или хронична спонтанна уртикария.

Дозировка

Алергична астма и хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

Прилагането при алергична астма и CRSwNP следва едни и същи принципи на прилагане. Подходящата доза и честотата на прилагане на омализумаб при тези състояния се определят от изходното ниво на IgE (IU/ml), измерено преди започване на лечението, и телесното тегло (kg). Нивото на IgE на пациентите се определя преди прилагането на първата доза чрез някой от наличните търговски тестове за определяне на общ IgE в серума. Въз основа на получените резултати при всяко прилагане могат да са необходими от 75 до 600 mg омализумаб в 1 до 4 инжекции.

При пациентите с алергична астма и IgE на изходно ниво под 76 IU/ml вероятността за полза от лечението е по-малка (вж. точка 5.1). Лекарите, предписващи лекарствения продукт, трябва да бъдат сигурни, че възрастните пациенти и юношите с IgE под 76 IU/ml, както и децата (на възраст от 6 до <12 години) с IgE под 200 IU/ml имат несъмнена *in vitro* реактивност (RAST) към целогодишен алерген преди започване на терапията.

Вижте Таблица 1 за схемата за преизчисляване и Таблицы 2 и 3 за схемите за определяне на дозата.

Пациентите, чиито изходни нива на IgE или телесно тегло в килограми са извън границите на таблицата за дозите, не трябва да получават омализумаб.

Максималната препоръчвана доза е 600 mg омализумаб на всеки две седмици.

Таблица 1 Преизчисляване от доза към брой флакони, брой инжекции и общ инжекционен обем за всяко прилагане

Доза (mg)	Брой флакони		Брой инжекции	Общ инжекционен обем (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = максимален получен обем на флакон (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = максимален получен обем на флакон (Xolair 150 mg).

^c или да се използва 0,6 ml от 150 mg флакона.

Таблица 2 ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 4 СЕДМИЦИ. Дози на омализумаб (милиграма на доза), прилагани чрез подкожна инжекция на всеки 4 седмици

Изходно ниво на IgE (IU/ml)	Телесно тегло (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1 000										
>1 000-1 100										

ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 2 СЕДМИЦИ
ВЖ. ТАБЛИЦА 3

*Пациенти с телесно тегло под 30 kg не са проучвани в основните изпитвания за CRSwNP.

Таблица 3 ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 2 СЕДМИЦИ. Дози на омализумаб (милиграма на доза), прилагани чрез подкожна инжекция на всеки 2 седмици

Изходно ниво на IgE (IU/ml)	Телесно тегло (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 4 СЕДМИЦИ ВЖ. ТАБЛИЦА 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225				375	450	450	525	
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1 000	225	300	375	450	525	600				
>1 000-1 100	225	300	375	450	600					
>1 100-1 200	300	300	450	525	600	Недостатъчни данни, за да се препоръча доза				
>1 200-1 300	300	375	450	525						
>1 300-1 500	300	375	525	600						

*Пациенти с телесно тегло под 30 kg не са проучвани в основните изпитвания за CRSwNP.

Продължителност на лечението, проследяване и адаптиране на дозата

Алергична астма

Xolair е показан за дългосрочно лечение. Клиничните изпитвания показват, че са необходими поне 12-16 седмици, за да има ефект от лечението. 16 седмици след започване на лечението с Xolair пациентите трябва да бъдат прегледани от своя лекар за оценка на ефективността на лечението преди да се прилагат по-нататъшни инжекции. Решението да се продължи лечението след 16-тата седмица или при следващи случаи трябва да се основава на това дали се наблюдава значително подобрене на цялостния контрол на астмата (вж. точка 5.1; Цялостна оценка на лекаря за ефективността на лечението).

Хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

В клинични изпитвания за CRSwNP, промени в скората за назална полипоза (nasal polyps score, NPS) и скората за назална конгестия (nasal congestion score, NCS) са наблюдавани на седмица 4. Необходимостта от продължителна терапия трябва да се оценява периодично въз основа на тежестта на заболяването на пациента и нивото на контрол на симптоматиката.

Алергична астма и хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

Прекратяването на лечението обикновено води до възстановяване на повишените нива на свободен IgE и свързаните с тях симптоми. Нивата на общия IgE са повишени по време на лечението и остават повишени до една година след прекратяване на лечението. Поради тази причина повторното изследване на нивата на IgE по време на лечението не може да се използва като критерий за определяне на дозата. Определянето на дозата след прекъсвания на лечението с продължителност под една година трябва да се основава на серумните нива на IgE, получени при първоначалното определяне на дозата. Серумни нива на общия IgE могат да се изследват повторно за определяне на дозата, ако лечението е било прекъснато за една година или повече.

Дозите трябва да се адаптират при значителни промени в телесното тегло (вж. Таблицы 2 и 3).

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Препоръчителната доза е 300 mg, приложени чрез подкожна инжекция на всеки четири седмици.

Предписващите лекарството се съветват периодично да преоценяват необходимостта от продължаване на терапията.

Клиничният опит за дългосрочно лечение при тази индикация е описан в точка 5.1.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (на 65 години и по-възрастни)

Има ограничени данни за употребата на омализумаб при пациенти на възраст над 65 години, но няма доказателства, че пациентите в старческа възраст изискват по-различна доза от останалите възрастни пациенти.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания за ефекта на нарушената бъбречна или чернодробна функция върху фармакокинетиката на омализумаб. Тъй като клирънсът на омализумаб в клинични дози се осъществява предимно от ретикуло-ендотелната система (РЕС), има малка вероятност да бъде повлиян от бъбречно или чернодробно увреждане. Въпреки че при такива пациенти не се препоръчва специално коригиране на дозата, омализумаб трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

При алергична астма, безопасността и ефикасността на омализумаб при пациенти на възраст под 6 години не са установени. Липсват данни.

При CRSwNP, безопасността и ефикасността на омализумаб при пациенти на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

При ХСУ, безопасността и ефикасността на омализумаб при пациенти на възраст под 12 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Само за подкожно приложение. Омализумаб не трябва да се прилага интравенозно или интрамускулно.

Приложението на дози, надвишаващи 150 mg (Таблица 1), трябва да бъде разделено между две или повече места на инжектиране.

Xolair прах и разтворител за инжекционен разтвор е предназначен за приложение само от медицински специалист.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6 и раздел “Информация за медицинските специалисти” от листовката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи

Омализумаб не е показан за лечение на остри екзацербации на астма, остър бронхоспазм или status asthmaticus.

Омализумаб не е проучван при пациенти с хиперимуноглобулин Е синдром или алергична бронхопулмонална аспергилоза или за превенция на анафилактични реакции, включително провокираните от хранителна алергия, атопичен дерматит или алергичен ринит. Омализумаб не е показан за лечение на тези състояния.

Лечението с омализумаб не е проучвано при пациенти с автоимунни заболявания, имуно-комплексни болести или предхождащо бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Трябва да се подхожда предпазливо при прилагане на омализумаб при тези групи пациенти.

Не се препоръчва внезапното спиране на системните или инхалаторните кортикостероиди след започване на терапия с омализумаб при алергична астма и CRSwNP. Намаляването на дозите на кортикостероидите трябва да се извършва под строгия контрол на лекар и може да се налага да се осъществява постепенно.

Нарушения на имунната система

Алергични реакции тип I

При приема на омализумаб могат да се появят локални или системни алергични реакции тип I, включително анафилаксия и анафилактичен шок, дори и след дълъг период на лечение. Повечето от тези реакции са настъпили в рамките на 2 часа след първата и следващите инжекции омализумаб, но някои са настъпили след повече от 2 часа и дори повече от 24 часа след инжекцията. В повечето случаи анафилактичните реакции настъпват при приложение на първите 3 дози омализумаб. Наличието на анамнеза за анафилаксия, несвързана с лечението с омализумаб, може да бъде рисков фактор за възникване на анафилаксия след приложение на омализумаб. Затова винаги трябва да има в наличност лекарствени продукти за незабавно лечение на анафилактични реакции след прилагане на омализумаб. При поява на анафилактични или други сериозни нежелани реакции, приложението на омализумаб трябва да се спре незабавно и да се започне подходящо лечение. Пациентите трябва да са информирани, че такива реакции са възможни и трябва да се търси бърз контакт с медицинско лице, ако възникнат алергични реакции.

В хода на клиничните изпитвания при малък брой пациенти се установяват антитела към омализумаб (вж. точка 4.8). Клиничното значение на анти-омализумаб антителата все още не е добре изяснено.

Серумна болест

Серумната болест и реакциите, наподобяващи серумна болест, представляващи тип III алергични реакции от забавен тип, се наблюдават при пациенти, лекувани с хуманизирани моноклонални антитела, в това число и омализумаб. Предполагаемият патофизиологичен механизъм включва образуването и отлагането на имунни комплекси вследствие на образуването на антитела срещу омализумаб. Появяват се обикновено 1-5 дни след прилагане на първата или следващите инжекции, а също така и след продължително лечение.

Симптомите, подсказващи развитието на серумна болест, включват артрит/артралгия, обрив (уртикария или други видове), повишена температура и лимфаденопатия. Антихистамините и кортикостероидите може да се използват за превенция и лечение на този вид нарушение на имунната система и пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават при поява на суспектни симптоми.

Синдром на Churg-Strauss и хиперееозинофилен синдром

Пациенти с тежка астма може рядко да имат системен хиперееозинофилен синдром или алергичен еозинофилен грануломатозен васкулит (синдром на Churg-Strauss), като и двете състояния обикновено се лекуват със системни кортикостероиди.

В редки случаи пациентите, лекувани с антиастматични лекарствени продукти, включително омализумаб, може да имат или да развият системна еозинофилия и васкулит. Тези събития често са свързани с намаляване на дозата на пероралната кортикостероидна терапия.

При тези пациенти лекарите трябва да бъдат нащрек за развитие на изразена еозинофилия, васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, аномалии на околоносните синуси, сърдечни усложнения и/или невропатия.

Преустановяване на терапията с омализумаб трябва да се има предвид при всички тежки случаи на изброените по-горе нарушения на имунната система.

Паразитози (хелминтози)

IgE може да участва в имунологичния отговор при някои хелминтози. При пациентите с хроничен висок риск от хелминтоза едно плацебо-контролирано изпитване при алергични пациенти показва леко повишение на честота на тези инфекции при употреба на омализумаб, въпреки че хода, тежестта и отговора към лечението на инфекцията не се променят. Честотата на хелминтозите в цялата програма на клинични изпитвания, която не е била планирана да открива такива инфекции, е по-малко от 1 на 1 000 пациенти. Въпреки това е необходимо повишено внимание при пациентите с висок риск от хелминтози, особено при пътуване в райони, където хелминтозите са ендемични заболявания. Ако пациентите не отговарят на препоръчаното антихелминтно лечение, трябва да се обсъди спирането на омализумаб.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като IgE може да участва в имунния отговор към някои хелминтни инфекции, омализумаб може индиректно да намали ефикасността на лекарствени продукти за лечение на инфекции, предизвикани от хелминти или други паразити (вж. точка 4.4).

Цитохром P450 ензимите, ефлуксните помпи и протеин-свързващите механизми не участват в клирънса на омализумаб; следователно съществува малка вероятност за взаимодействия. Не са провеждани проучвания за взаимодействия на омализумаб с лекарствени продукти или ваксини. Няма фармакологични основания да се очаква, че обичайно предписваните лекарствени продукти, използвани при лечението на астмата, CRSwNP или ХСЧ, ще взаимодействат с омализумаб.

Алергична астма

При клиничните проучвания омализумаб се използва обикновено заедно с инхалаторни или перорални кортикостероиди, инхалаторни краткодействащи или дългодействащи бета агонисти, левкотриенови модулатори, теофилини и перорални антихистаминови средства. Няма данни, че безопасността на омализумаб се променя с тези обичайно използвани антиастматични лекарствени продукти. Известни са ограничени данни за употребата на омализумаб в комбинация със специфична имунотерапия (хипосенсибилизация). В клинично изпитване, при което омализумаб е прилаган едновременно с имунотерапия, е установено, че безопасността и ефикасността на омализумаб, прилаган в комбинация със специфична имунотерапия, не се различават от тези на омализумаб, прилаган самостоятелно.

Хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

В клиничните проучвания омализумаб се използва заедно с мометазон спрей за интраназално приложение съгласно протокола. Други често използвани съпътстващи лекарствени продукти включват други интраназални кортикостероиди, бронходилататори, антихистамини, антагонисти на левкотриеновия рецептор, адренергични средства/симпатомиметици и локални назални анестетици. Няма данни, показващи, че безопасността на омализумаб е променена при съпътстваща употреба на тези други често използвани лекарствени продукти.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

В клиничните проучвания при ХСУ, омализумаб е използван заедно с антихистамини (анти-Н1, анти-Н2) и левкотриен рецепторни антагонисти (LTRAs). Няма доказателства, че безопасността на омализумаб се променя, когато се използва заедно с тези лекарствени продукти, спрямо познатия негов профил на безопасност при алергична астма. В допълнение, популационен фармакокинетичен анализ показва липса на значимо влияние на Н2 антихистамините и LTRAs върху фармакокинетиката на омализумаб (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Клиничните проучвания при ХСУ включват някои пациенти на възраст от 12 до 17 години, приемащи омализумаб заедно с антихистамини (анти-Н1, анти-Н2) и LTRAs. Не са провеждани проучвания при деца на възраст под 12 години.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Неголям обем данни за бременни жени (за изхода от 300 до 1 000 случая на бременност), базирани на регистър на бременността и постмаркетингови спонтанни съобщения, не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност. Проспективно проучване по регистър на бременността (ЕХРЕСТ) при 250 бременни жени с астма, с експозиция на омализумаб, показва, че честотата на големите вродени аномалии е подобна (8,1% спрямо 8,9%) при ЕХРЕСТ и съответстващи по заболяване (умерено тежка и тежка астма) пациенти. Интерпретацията на данните може да бъде повлияна в резултат на методологични ограничения на проучването, включително малък размер на извадката и нерандомизиран дизайн.

Омализумаб преминава плацентарната бариера. Независимо от това проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Омализумаб е свързан с възрастово зависимо понижение на тромбоцитите в кръвта при нечовекоподобни примати, с по-висока относителна чувствителност при младите животни (вж. точка 5.3).

При клинична необходимост може да се обмисли употребата на омализумаб по време на бременност.

Кърмене

Имуноглобулините от клас G (IgG) се екскретират в кърмата и поради тази причина се очаква, че и омализумаб ще се екскретира в кърмата. Наличните данни при нечовекоподобни примати показват екскреция на омализумаб в млякото (вж. точка 5.3).

Проучването ЕХРЕСТ, включващо 154 кърмачета с експозиция на омализумаб по време на бременността и по време на кърменето, не показва нежелани ефекти върху кърмачето. Интерпретацията на данните може да бъде повлияна в резултат на методологични ограничения на проучването, включително малък размер на извадката и нерандомизиран дизайн.

Приложени перорално, имуноглобулините от клас G претърпяват протеолиза в червата и имат ниска бионаличност. Не се очакват ефекти върху новородените/кърмачетата. Следователно, при клинична необходимост, може да се обмисли употреба на омализумаб по време на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни относно влиянието на омализумаб върху фертилитета при хора. При специално предназначени неклинични проучвания за фертилитета при нечовекоподобни примати, включително проучвания по време на размножаване, не са наблюдавани нарушения на фертилитета при мъжките и женските животни след многократно приложение на омализумаб при дози до 75 mg/kg. Освен това, не са наблюдавани генотоксични ефекти в отделно неклинично проучване за генотоксичност.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Омализумаб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Алергична астма и хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

Обобщение на профила на безопасност

По време на клиничните изпитвания за алергична астма при възрастни и юноши на възраст 12 години и по-големи най-често съобщаваните нежелани реакции са главоболие и реакция на мястото на инжектиране, включително болка на мястото на инжектиране, подуване, еритем и пруритус. В клиничните изпитвания при деца на възраст от 6 до <12 години най-често съобщаваните нежелани реакции са главоболие, пирексия и болка в горната част на коремната област. Повечето реакции са леки до умерени по тежест. В клиничните изпитвания при пациенти на възраст ≥ 18 години с CRSwNP най-често съобщаваните нежелани реакции са главоболие, замаяност, артралгия, болка в горната част на корема и реакции на мястото на инжектиране.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при клиничните проучвания в общата група за безопасност при алергична астма и CRSwNP, лекувана с Xolair, са изброени в таблица 4 по системно-органични класове, съгласно MedDRA, и по честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Категориите по честота са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$). Реакциите, докладвани след пускането на продукта на пазара, са изброени с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 4 Нежелани реакции при алергична астма и CRSwNP

Инфекции и инфестации	
Нечести	Фарингит
Редки	Паразитози
Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота	Идиопатична тромбоцитопения, включително тежки случаи
Нарушения на имунната система	
Редки	Анафилактична реакция, други сериозни алергични състояния, образуване на антитела срещу омализумаб
С неизвестна честота	Серумна болест, може да включва повишена температура и лимфаденопатия
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие*
Нечести	Синкоп, парестезии, сънливост, замаяност [#]
Съдови нарушения	
Нечести	Постурална хипотония, зачервяване на лицето
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Алергичен бронхоспазм, кашлица
Редки	Оток на ларинкса
С неизвестна честота	Алергичен грануломатозен васкулит (т.е. синдром на Churg-Strauss)
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Болка в горната част на коремната област** [#]
Нечести	Диспептични признаци и симптоми, диария, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Фоточувствителност, уртикария, обрив, сърбеж
Редки	Ангиоедем
С неизвестна честота	Алоpecia
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Артралгия†
Редки	Системен лупус еритематодес (СЛЕ)
С неизвестна честота	Миалгия, подуване на ставите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Пирексия**
Чести	Реакции на мястото на инжектиране като подуване, еритем, болка, сърбеж
Нечести	Грипоподобни симптоми, подуване на ръцете, наддаване на тегло, умора

*: Много чести при деца на възраст от 6 до <12 години

** : При деца на възраст от 6 до <12 години

[#]: Чести в изпитвания за назална полипоза

†: С неизвестна честота в изпитвания за алергична астма

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността и поносимостта на омализумаб са изследвани с дози от 75 mg, 150 mg и 300 mg, приложени на всеки четири седмици, при 975 пациенти с ХСУ, 242 от които са приемали плацебо. Общо 733 пациенти са лекувани с омализумаб в продължение на 12 седмици, а 490 пациенти в продължение на 24 седмици. От тях 412 пациенти са лекувани в продължение на 12 седмици, а 333 пациенти в продължение на 24 седмици с доза от 300 mg.

Табличен списък на нежеланите реакции

Отделна таблица (Таблица 5) показва нежеланите реакции при ХСУ, получени при различните дози и терапевтични популации (при сигнификантно различни рискови фактори, коморбидност, съпътстващи лекарствени продукти и възраст [напр. изпитванията при астма включват деца на възраст 6-12 години]).

Таблица 5 изброява нежеланите реакции (събития, възникващи при $\geq 1\%$ от пациентите в някоя терапевтична група и $\geq 2\%$ по-често в някоя от терапевтичните групи на омализумаб, отколкото при плацебо (след медицински преглед)), съобщени при доза от 300 mg в три обобщени фаза III проучвания. Представените нежелани реакции са разделени на две групи: такива установени по време на 12-седмичния и на 24-седмичния период на лечение.

Нежеланите реакции са изброени съгласно MedDRA по системо-органни класове. В рамките на всеки системо-органен клас нежеланите реакции са изброени по честота, като най-честите са първи. Съответната категория честота за всяка нежелана реакция се базира на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 5 Нежелани реакции от сборната база данни за безопасност при ХСУ
(1-ви ден до 24- та седмица) на омализумаб 300 mg**

12-та седмица	Обобщени проучвания на омализумаб 1, 2 и 3		Категория честота
	Плацебо N=242	300 mg N=412	
Инфекции и инфестации			
Синузит	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Чести
Нарушения на нервната система			
Главоболие	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Артралгия	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Реакция на мястото на инжектиране*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Чести

24- та седмица	Обобщени проучвания на омализумаб 1, 2 и 3		Категория честота
	Плацебо N=163	300 mg N=333	
Инфекции и инфестации			
Инфекция на горни дихателни пътища	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Чести

*Въпреки че не показват повече от 2% разлика спрямо плацебо, реакциите на мястото на инжектиране са включени, тъй като при всички случаи е доказана причинно-следствена връзка с лечението в хода на проучването.

В едно 48-седмично проучване 81 пациенти с ХСУ получават омализумаб 300 mg на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1). Профилът на безопасност при дългосрочна употреба е подобен на профила на безопасност, наблюдаван в 24-седмичните проучвания при ХСУ.

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушения на имунната система

За допълнителна информация вижте точка 4.4.

Анафилаксия

В клиничните изпитвания анафилактичните реакции са редки. Въпреки това, след кумулативно търсене в постмаркетинговата база данни, свързани с безопасността, се установяват общо 898 случая на анафилаксия. На базата на изчислена експозиция при 566 923 пациентогодини лечение, това води до честота на съобщаване приблизително 0,20%.

Артериални тромбоемболични събития (АТС)

В контролираните клинични изпитвания и в междинните анализи на обсервационно проучване е наблюдавана числена разлика в броя на възникналите АТС. Дефиницията на съставната крайна точка АТС включва инсулт, транзиторни исхемични атаки, миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия и смърт поради сърдечно-съдова причина (включително смърт поради неизвестна причина). Във финалния анализ на обсервационното проучване честотата на АТС на 1 000 пациентогодини е 7,52 (115/15 286 пациентогодини) при пациентите, лекувани с Xolair, и 5,12 (51/9 963 пациентогодини) при контролите. В мултивариабилан анализ, разглеждащ наличието на изходни сърдечно-съдови фактори, коефициентът на риска е 1,32 (95% доверителен интервал 0,91-1,91). В отделен сборен анализ на клинични изпитвания, включващ всички рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания с продължителност 8 или повече седмици, честотата на АТС на 1 000 пациентогодини е 2,69 (5/1 856 пациентогодини) при пациентите, лекувани с Xolair, и 2,38 (4/1 680 пациентогодини) при пациентите на плацебо (процентно съотношение 1,13, 95% доверителен интервал 0,24-5,71).

Тромбоцити

В клиничните изпитвания малък брой пациенти имат тромбоцитен брой под долната граница на нормалните лабораторни показатели. След пускането на продукта на пазара, са докладвани изолирани случаи на идиопатична тромбоцитопения, включително тежки случаи.

Паразитози

При алергични пациенти с хроничен висок риск от хелминтоза едно плацебо-контролирано изпитване показва леко числено повишение на честота на тези инфекции при употреба на омализумаб, което не е статистически значимо. Ходът, тежестта и отговорът към лечението на инфекцията не се променят (вж. точка 4.4).

Системен лупус еритематодес

Съобщават се случаи на системен лупус еритематодес (СЛЕ) по време на клиничните изпитвания и постмаркетинговият опит при пациенти с умерена до тежка астма и ХСУ. Точната патогенеза на СЛЕ не е изяснена.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция **чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Не е определена максималната поносима доза на Xolair. На пациенти са прилагани единични интравенозни дози до 4 000 mg без доказателства за дозолимитираща токсичност. Най-високата кумулативна доза, прилагана на пациенти, е 44 000 mg за период от 20 седмици и тази доза не води до никакви нежелани остри ефекти.

При съмнение за предозиране, пациентът трябва да се наблюдава за поява на необичайни признаци и симптоми. Трябва да се потърси и започне подходящо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за обструктивни заболявания на дихателните пътища, други системни лекарства за обструктивни заболявания на дихателните пътища, АТС код: R03DX05

Алергична астма и хроничен риносинуит с назална полипоза (CRSwNP)

Механизъм на действие

Омализумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, получено чрез рекомбинантна ДНК технология, което се свързва избирателно към човешкия имуноглобулин Е (IgE) и предотвратява свързването на IgE към FcεRI (високоафинитетен IgE рецептор) върху базофилите и мастоцитите, като по този начин намалява количеството на свободния IgE, който е в наличност за отключване на алергичната каскада. Антитялото е IgG1 каппа и съдържа човешки рамкови региони, а определящите комплементарността участъци са от родителското мише антитяло, което се свързва с IgE.

Лечението на лица с атопия с омализумаб води до изразена регулация-надолу на FcεRI рецепторите върху базофилите. Омализумаб инхибира IgE-медираното възпаление, което се доказва от намалените еозинофили в кръвта и тъканите и от намалените медиатори на възпалението, включително IL-4, IL-5 и IL-13 чрез естествените, адаптивни и неимунни клетки.

Фармакодинамични ефекти

Алергична астма

In vitro освобождаването на хистамин от базофилите, изолирани от лекувани с омализумаб лица, е намалено с приблизително 90% след стимулация с алерген в сравнение със стойностите преди лечението.

В клиничните проучвания при пациенти с алергична астма серумните нива на свободния IgE намаляват дозозависимо в рамките на един час след първата доза и се запазват между отделните дози. Една година след прекратяване на приложението на омализумаб, IgE се връща до нивата от преди лечението без да се наблюдава рикошетен ефект за нивата на IgE след отмиване на лекарствения продукт.

Хроничен риносинуит с назална полипоза (CRSwNP)

В клинични проучвания при пациенти с CRSwNP, лечението с омализумаб е довело до понижение на серумните нива на свободния IgE (приблизително 95%) и повишение нивото на общия серумен IgE до подобна степен, както се наблюдава при пациенти с алергична астма. Общите нива на IgE в серума са повишени поради образуването на омализумаб-IgE комплекси, които имат по-бавно елиминиране, в сравнение със свободния IgE.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Механизъм на действие

Омализумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, получено чрез рекомбинантна ДНК технология, което се свързва избирателно към човешкия имуноглобулин Е (IgE) и понижава нивата на свободния IgE. Антитялото е от тип IgG1 каппа и съдържа рамкиращи човешки участъци, а определящите комплементарността участъци са от родителското мише антитяло, което се свързва с IgE. Впоследствие се получава “регулация надолу” на IgE рецепторите върху клетките (FcεRI). Не е напълно ясно, как това води до подобрение на симптомите на ХСУ.

Фармакодинамични ефекти

В клиничните проучвания при пациенти с ХСУ, максимална супресия на свободния IgE се наблюдава 3 дни след прилагане на първата подкожна доза. След повторното приложение, веднъж на всеки 4 седмици, серумните нива на IgE преди прилагане на съответната доза, остават стабилни между 12-та и 24-та седмица от лечението. След спиране на омализумаб, нивата на свободния IgE се повишават, достигайки тези преди започване на лечението за период от 16-седмици без лечение.

Клинична ефикасност и безопасност

Алергична астма

Възрастни и юноши на възраст ≥ 12 години

Ефикасността и безопасността на омализумаб са установени при едно 28-седмично двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване (проучване 1), включващо 419 пациенти с тежка алергична астма, на възраст 12-79 години, които имат намалена белодробна функция (ФЕО₁ 40-80% от предвидения) и лош контрол на симптомите на астмата, независимо от получаването на висока доза инхалаторни кортикостероиди и дългодействащ бета2-агонист. Подходящите за включване пациенти са имали множество астматични екзацербации, налагащи лечение със системни кортикостероиди, или са били хоспитализирани, или са посещавали център за спешна помощ поради тежка астматична екзацербация през последната година, независимо от продължителното лечение с високи дози инхалаторни кортикостероиди и дългодействащ бета2-агонист. Прилагани са подкожно омализумаб или плацебо като допълнителна терапия към >1 000 микрограма беклометазон дипропионат (или еквивалент) плюс дългодействащ бета2-агонист. Позволено е поддържащо лечение с перорални кортикостероиди, теофилин и левкотриенови модулатори (съответно при 22%, 27% и 35% от пациентите).

Първична крайна точка е честотата на астматичните екзацербации, налагащи лечение с пулсове от системни кортикостероиди. Омализумаб намалява честотата на екзацербациите на астмата с 19% ($p = 0,153$). По-нататъшните оценки, които показват статистическа значимост ($p < 0,05$) в полза на омализумаб, включват намаляване на тежките екзацербации (в случаите на намалена белодробна функция на пациента до под 60% от най-добрата собствена и налагаща лечение със системни кортикостероиди) и на свързаните с астмата посещения по спешност (включващи хоспитализации, центрове за спешна помощ и непланирани посещения на лекар) и подобрение на Цялостната оценка на лекаря за ефективността на лечението, Качеството на живот, свързано с астмата (Asthma-related Quality of Life, AQL), симптомите на астмата и белодробната функция.

При подгруповия анализ пациентите с общ IgE ≥ 76 IU/ml преди лечението са с по-голяма вероятност да получат клинично значима полза от омализумаб. При тези пациенти в проучване 1 омализумаб намалява честотата на екзацербациите на астмата с 40% ($p = 0,002$). Освен това повече пациенти имат клинично значими отговори в групата с общ IgE ≥ 76 IU/ml по време на програмата за изпитване на омализумаб при тежка астма. Таблица 6 включва резултатите от популацията на проучване 1.

Таблица 6 Резултати от проучване 1

	Цяла популация на проучване 1	
	Омализумаб N=209	Плацебо N=210
Екзацербации на астма		
Честота за 28-седмичния период	0,74	0,92
% намаление, р-стойност за съотношението на честотата	19,4%, p=0,153	
Тежки екзацербации на астма		
Честота за 28-седмичния период	0,24	0,48
% намаление, р-стойност за съотношението на честотата	50,1%, p=0,002	
Посещения по спешност		
Честота за 28-седмичния период	0,24	0,43
% намаление, р-стойност за съотношението на честотата	43,9%, p=0,038	
Обща оценка на лекаря		
% отговорили*	60,5%	42,8%
р-стойност**	<0,001	
Подобрение в AQL		
% от пациентите с ≥0,5 подобрение	60,8%	47,8%
р-стойност	0,008	

* значително подобрение или пълен контрол

** р-стойност за цялостното разпределение на оценките

Проучване 2 оценява ефикасността и безопасността на омализумаб в група от 312 пациенти с тежка алергична астма, които съответстват на популацията от проучване 1. Лечението с омализумаб в това отворено проучване води до 61% понижение на честотата на клинично значимите екзацербации на астмата в сравнение с настоящата антиастматична терапия като самостоятелно лечение.

Четири други големи плацебо-контролирани допълнителни проучвания с продължителност от 28 до 52 седмици при 1 722 възрастни и юноши (проучвания 3, 4, 5, 6) оценяват ефикасността и безопасността на омализумаб при пациенти с тежка персистираща астма. Повечето пациенти са с недостатъчен контрол, но са получавали по-слаба терапия за астмата от пациентите по проучвания 1 и 2. Проучвания 3-5 използват екзацербациите като първичен краен показател, докато проучване 6 оценява предимно ограничаването на кортикостероидите.

При проучвания 3, 4 и 5 пациентите, лекувани с омализумаб, имат съответно понижение на честотите на екзацербациите на астмата от 37,5% (p=0,027), 40,3% (p<0,001) и 57,6% (p<0,001) в сравнение с плацебо.

При проучване 6 значително повече пациенти с тежка алергична астма, лекувани с омализумаб, успяват да понижат дозата на флутиказон до ≤ 500 микрограма/ден без влошаване на контрола на астмата си (60,3%) в сравнение с плацебо групата (45,8%, p<0,05).

Скорове за качеството на живот са измерени с използване на въпросника Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire. За всичките шест проучвания има статистически значимо

подобрене спрямо изходното ниво на оценките за качеството на живот за пациентите на омализумаб спрямо тези на плацебо или в контролната група.

Цялостна оценка на лекаря за ефективността на лечението:

Цялостна оценка на лекаря е осъществена при пет от горните проучвания като обща мярка за контрола на астмата, извършена от лекуващия лекар. Лекарят е имал възможност да оцени ВЕД (върхов експираторен дебит), дневните и нощните симптоми, употребата на спасителен лекарствен продукт, спирометрията и екзацербациите. При всичките пет проучвания е преценено, че значимо по-голяма част от пациентите на омализумаб са постигнали или изразено подобрене или пълен контрол на своята астма в сравнение с пациентите на плацебо.

Деца на възраст от 6 до <12 години

Първите доказателства за безопасността и ефикасността на омализумаб в групата на възраст от 6 до <12 години произхождат от едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано, многоцентрово изпитване (проучване 7).

Проучване 7 е плацебо-контролирано клинично изпитване, в което е включена специфична подгрупа пациенти (N=235), определена според настоящото показание, които се лекуват с високи дози инхалаторни кортикостероиди (≥ 500 μg /ден флутиказон или еквивалент) плюс дългодействащ бета агонист.

Клинично значима екзацербация се дефинира като влошаване на симптомите на астмата, установено при клиничен преглед, което изисква удвояване на изходната доза на инхалаторния кортикостероид за поне 3 дни и/или прилагане на спасителна терапия със системни (перорални или интравенозни) кортикостероиди за поне 3 дни.

В специфичната подгрупа пациенти на терапия с високи дози инхалаторни кортикостероиди, групата на омализумаб има статистически значимо по-ниска честота на клинично значими екзацербации на астма спрямо групата на плацебо. На 24-та седмица разликата в честотите между терапевтичните групи съответства на 34% (съотношение на честотата 0,662, $p=0,047$) понижение на честотата за пациентите на омализумаб спрямо плацебо. Във втория 28-седмичен двойно-сляп период на лечение разликата в честотите между терапевтичните групи съответства на 63% (съотношение на честотата 0,37, $p<0,001$) понижение на честотата за пациентите на омализумаб спрямо плацебо.

В хода на 52-седмичния двойно-сляп период на лечение (включващ 24-седмичен период на лечение с фиксирана доза кортикостероид и 28-седмичен период на коригиране на дозата на кортикостероида) разликата в честотите между терапевтичните групи съответства на 50% (съотношение на честотата 0,504, $p<0,001$) относително понижение на честотата на екзацербациите за пациентите на омализумаб.

В края на 52-седмичния период на лечение групата на омализумаб показва по-голямо понижение в употребата на бета-агонисти като спасително лечение, отколкото плацебо групата, въпреки че разликата между двете терапевтични групи не е статистически значима. По отношение на цялостната оценка на ефективността от лечението в края на 52-седмичния двойно-сляп период в подгрупата на “тежките” пациенти, на високи дози инхалаторен кортикостероид плюс дългодействащ бета-агонист, процентът пациенти с “отлична” ефективност от лечението е по-висок, а процентът пациенти със “средна” или “лоша” ефективност от лечението е по-нисък в групата на омализумаб спрямо групата на плацебо; разликата между групите е статистически значима ($p<0,001$), същевременно по отношение на субективната оценка за качеството на живот няма разлика между пациентите в групата на омализумаб и на плацебо.

Хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

Безопасността и ефикасността на омализумаб са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани изпитвания при пациенти с CRSwNP (Таблица 8). Пациентите са

получавали подкожно омализумаб или плацебо на всеки 2 или 4 седмици (вж. точка 4.2). Всички пациенти са получавали съпътстваща интраназална терапия с мометазон през цялото проучване. За включване в проучванията не се е изисквала предходна сино-назална хирургия или предшестваш прием на системни кортикостероиди. Пациентите са получавали омализумаб или плацебо 24 седмици, последвани от 4-седмичен период на проследяване. Демографските и характеристиките на изходно ниво, включително съпътстващи алергични заболявания, са описани в Таблица 7.

Таблица 7 Демографски и характеристики на изходно ниво в проучванията за назална полипоза

Параметър	Назална полипоза проучване 1 N=138	Назална полипоза проучване 2 N=127
Средна възраст (години) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% Мъже	63,8	65,4
Пациенти със системна употреба на кортикостероиди в предходната година (%)	18,8	26,0
Скор за ендоскопска оценка на двустранна назална полипоза (Bilateral nasal polyp score, NPS): средно (SD), диапазон 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Скор за назална конгестия (Nasal congestion score, NCS): средно (SD), диапазон 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Скор за обоняние: средно (SD), диапазон 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Общ скор SNOT-22: средно (SD) диапазон 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Еозинофили в кръвта (клетки/ μ l): средно (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Общ IgE IU/ml: средно (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Астма (%)	53,6	60,6
Лека (%)	37,8	32,5
Умерена (%)	58,1	58,4
Тежка (%)	4,1	9,1
Аспирин-обострено респираторно заболяване (%)	19,6	35,4
Алергичен ринит	43,5	42,5

SD = стандартно отклонение; SNOT-22 = Въпросник за сино-назален резултат от тест 22 (Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire); IgE = Имуноглобулин Е; IU = международни единици. По-високите скорове за NPS, NCS и SNOT-22 показват по-голяма тежест на заболяването.

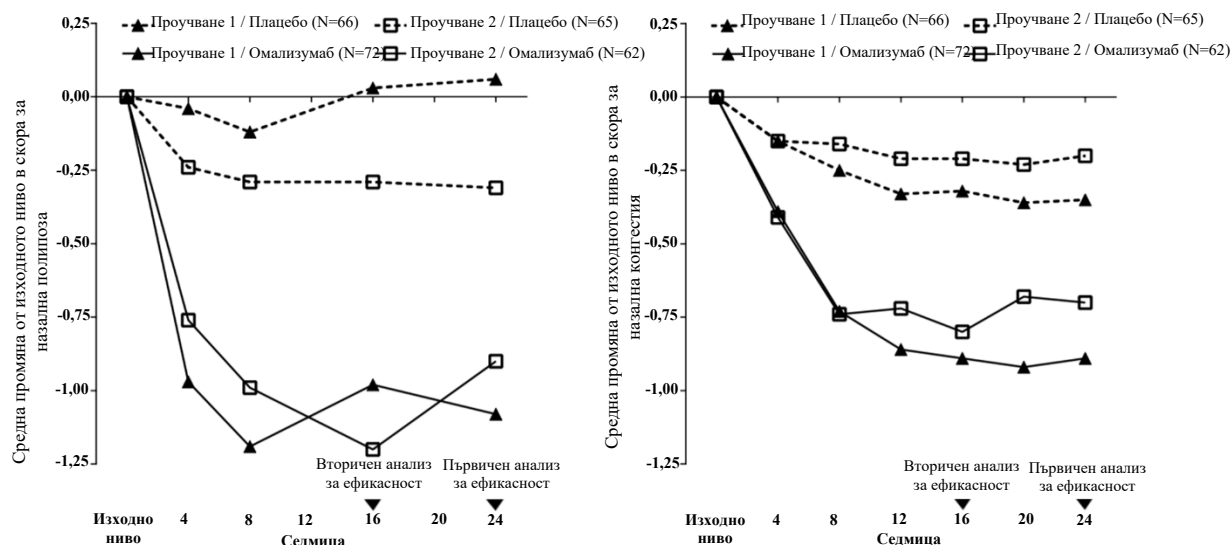
Първичните съставни крайни точки са скор за двустранна назална полипоза (NPS) и скор за средна дневна назална конгестия (NCS) на Седмица 24. И в двете проучвания за назална полипоза 1 и 2, пациентите, които са получавали омализумаб, са имали статистически значими по-големи подобрения спрямо изходното ниво на Седмица 24 за NPS и средна седмична NCS, за разлика от пациентите, получавали плацебо. Резултатите от проучвания 1 и 2 за назална полипоза са посочени в Таблица 8.

Таблица 8 Промяна от изходното ниво на Седмица 24 в клиничните скорове от проучване за назална полипоза 1, проучване за назална полипоза 2 и обобщените данни

	Назална полипоза проучване 1		Назална полипоза проучване 2		Назална полипоза сборни резултати	
	Плацебо	Омализумаб	Плацебо	Омализумаб	Плацебо	Омализумаб
N	66	72	65	62	131	134
Скор за назална полипоза						
Средна изходна стойност	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
LS средна промяна на Седмица 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Разлика (95% CI) p-стойност	-1,14 (-1,59, -0,69) <0,0001		-0,59 (-1,05, -0,12) 0,0140		-0,86 (-1,18, -0,54) <0,0001	
7-дневен среден скор за дневна назална конгестия						
Средна изходна стойност	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
LS средна промяна на Седмица 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Разлика (95% CI) p-стойност	-0,55 (-0,84, -0,25) 0,0004		-0,50 (-0,80, -0,19) 0,0017		-0,52 (-0,73, -0,31) <0,0001	
TNSS						
Средна изходна стойност	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
LS средна промяна на Седмица 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Разлика (95% CI) p-стойност	-1,91 (-2,85, -0,96) 0,0001		-2,09 (-3,00, -1,18) <0,0001		-1,98 (-2,63, -1,33) <0,0001	
SNOT-22						
Средна изходна стойност	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
LS средна промяна на Седмица 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Разлика (95% CI) p-стойност (MID = 8,9)	-16,12 (-21,86, -10,38) <0,0001		-15,04 (-21,26, -8,82) <0,0001		-15,36 (-19,57, -11,16) <0,0001	
UPSIT						
Средна изходна стойност	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
LS средна промяна на Седмица 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Разлика (95% CI) p-стойност	3,81 (1,38, 6,24) 0,0024		3,86 (1,57, 6,15) 0,0011		3,84 (2,17, 5,51) <0,0001	

LS=метод на най-малките квадрати; CI = доверителен интервал; TNSS = общ скор за назални симптоми; SNOT-22 = Въпросник за сино-назален резултат от тест 22 (Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire); UPSIT = Тест на Университета в Пенсилвания за идентификация на миризма; MID = минимална важна разлика.

Фигура 1 Средна промяна от изходното ниво в скората за назална конгестия и средна промяна от изходното ниво в скората за назална полипоза според групата за лечение в проучване 1 и проучване 2 за назална полипоза



В предварително определен сборен анализ за спасителна терапия (системни кортикостероиди за ≥ 3 последователни дни или назална полипектомия) по време на 24-седмичния период на лечение, процентът пациенти, нуждаещи се от спасително лечение, е по-нисък при омализумаб, в сравнение с плацебо (съответно 2,3% в сравнение с 6,2%). Съотношението на шансовете за прием на спасително лечение при омализумаб в сравнение с плацебо е 0,38 (95% CI: 0,10, 1,49). В нито едно от проучванията не се съобщава за сино-назална хирургия.

Дългосрочната ефикасност и безопасност на омализумаб при пациенти с CRSwNP, които са участвали в проучвания 1 и 2 за назална полипоза, е оценена в открито продължение на проучване. Данните за ефикасност от това проучване показват, че клиничната полза, получена на 24-та седмица, се е запазила до 52-ра седмица. Данните за безопасност като цяло съответстват на известния профил на безопасност на омализумаб.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Ефикасността и безопасността на омализумаб е демонстрирана в две рандомизирани, плацебо контролирани, фаза III проучвания (проучване 1 и 2) при пациенти с ХСУ, които продължават да имат симптоми, въпреки прилагането на H1 антихистамини в съответната одобрена доза. Трето проучване (проучване 3) основно оценява безопасността на омализумаб при пациенти с ХСУ, които продължават да имат симптоми, въпреки лечението с H1 антихистамини в доза, превишаваща до четири пъти одобрената, и H2 антихистамини и/или LTRA. Трите проучвания включват 975 пациенти на възраст между 12 и 75 години (средна възраст 42,3 години; 39 пациенти 12-17 години, 54 пациенти ≥ 65 години; 259 мъже и 716 жени). Всички пациенти е трябвало да имат незадоволителен контрол на симптомите, оценен чрез седмичния скор за активност на уртикарията (UAS7, интервал 0-42) на ≥ 16 и седмичния скор за тежест на сърбежа (който е част от UAS7; интервал 0-21) на ≥ 8 в продължение на 7 дни преди рандомизацията, въпреки че са използвали антихистамини в продължение на поне 2 седмици преди това.

В проучвания 1 и 2, пациентите са имали средна стойност на скората за тежест на сърбежа между 13,7 и 14,5 на изходно ниво и средна стойност на UAS7 скората 29,5 и 31,7 съответно. Пациентите в проучването за безопасност 3 са имали средна стойност на скората за тежест на сърбежа 13,8 и средна стойност на UAS7 скората 31,2 на изходно ниво. И в трите проучвания пациентите са съобщили, че са приемали средно 4 до 6 лекарствени продукти (включително H1 антихистамини) за симптомите на ХСУ преди да бъдат включени в проучването. Пациентите

приемат омализумаб в доза 75 mg, 150 mg или 300 mg или плацебо чрез подкожна инжекция на всеки 4 седмици в продължение на 24 и 12 седмици съответно в проучвания 1 и 2, и 300 mg или плацебо чрез подкожна инжекция на всеки 4 седмици в продължение на 24 седмици в проучване 3. Всички проучвания са имали 16-седмичен период на проследяване без лечение.

Първична крайна точка е била промяната в седмичния скор за тежест на сърбежа на 12-та седмица спрямо изходното ниво. Омализумаб, приложен в доза 300 mg, намалява седмичния скор за тежест на сърбежа с 8,55 до 9,77 ($p < 0,0001$) сравнено с постигнатото понижение от 3,63 до 5,14 за плацебо (вж. Таблица 9). Статистически значими резултати са наблюдавани освен това по отношение на степента на повлияване на UAS7 $\leq$ 6 (на 12-та седмица), които са били по-силно изразени в терапевтичните групи на омализумаб 300 mg, в интервала 52-66% ($p < 0,0001$) сравнено с наблюдаваните 11-19% в плацебо групите, като пълен терапевтичен отговор (UAS7=0) е постигнат при 34-44% ($p < 0,0001$) от пациентите, лекувани с омализумаб 300 mg спрямо 5-9% от пациентите в плацебо групите. Пациентите в терапевтичните групи на омализумаб 300 mg постигат най-висок процент свободни от ангиоедем дни от 4-та до 12-та седмица (91,0-96,1%; $p < 0,001$) при сравнение с плацебо групите (88,1-89,2%). Средната промяна на 12-та седмица спрямо изходното ниво в общия дерматологичен индекс за качество на живот (DLQI) в терапевтичните групи на омализумаб 300 mg е била по-голяма ($p < 0,001$), отколкото при плацебо, показвайки подобрене в интервала 9,7-10,3 точки спрямо 5,1-6,1 точки за съответните плацебо групи.

Таблица 9 **Промяна от изходното ниво до 12-та седмица, в седмичния скор за тежест на сърбежа, проучвания 1,2 и 3 (mITT популация*)**

	Плацебо	Омализумаб 300 mg
Проучване 1		
N	80	81
Средно (SD)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Разлика в средните стойности по метода на най-малките квадрати спрямо плацебо ¹	-	-5,80
95% CI за разлика	-	-7,49, -4,10
P-стойност спрямо плацебо ²	-	<0,0001
Проучване 2		
N	79	79
Средно (SD)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Разлика в средните стойности по метода на най-малките квадрати спрямо плацебо ¹	-	-4,81
95% CI за разлика	-	-6,49, -3,13
P-стойност спрямо плацебо ²	-	<0,0001
Проучване 3		
N	83	252
Средно (SD)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Разлика в средните стойности по метода на най-малките квадрати спрямо плацебо ¹	-	-4,52
95% CI за разлика	-	-5,97, -3,08
P-стойност спрямо плацебо ²	-	<0,0001

*Модифицирана intent-to-treat (mITT) популация: включва всички пациенти, които са рандомизирани и са получили поне една доза от изпитваният лекарствен продукт.

Последното направено наблюдение [BOCF (Baseline Observation Carried Forward)] е използвано, за да се попълнят липсващите данни.

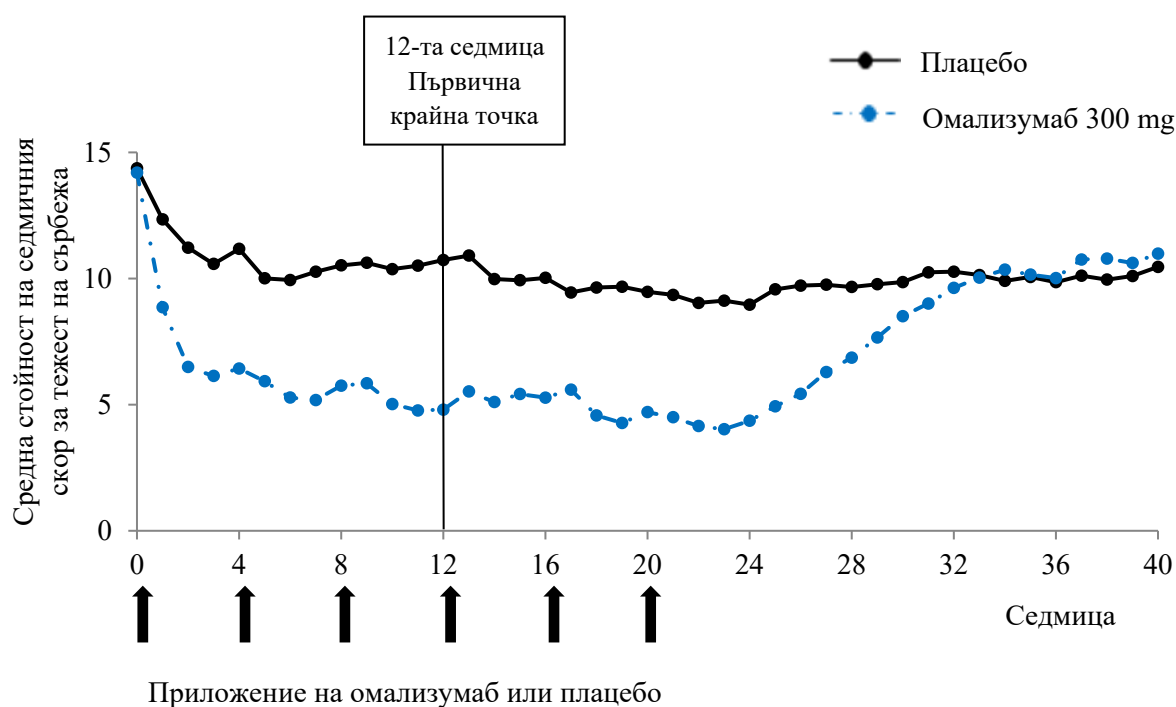
¹ Средната стойност по метода на най-малките квадрати е определена, като е използван ANCOVA модел. Променливите са изходната стойност на седмичния скор за тежест на сърбежа (<13 спрямо ≥ 13) и изходното тегло (<80 kg спрямо ≥ 80 kg).

² p-стойността е получена чрез ANCOVA t-тест.

Фигура 2 показва средната стойност на седмичния скор за тежест на сърбежа в течение на времето в проучване 1. Средната стойност на седмичния скор за тежест на сърбежа намалява сигнификантно и в двете терапевтични групи с максимален ефект около 12-та седмица, който се задържа през 24-седмичния период на лечение. Резултатите са подобни в проучване 3.

И в трите проучвания средната стойност на седмичния скор за тежест на сърбежа се повишава постепенно по време на 16-седмичния период на проследяване без лечение, в съответствие с повторната поява на симптомите. Средните стойности в края на периода на проследяване са подобни на тези в плацебо групата, но по-ниски отколкото съответните изходни стойности.

Фигура 2 Средна стойност на седмичния скор за тежест на сърбежа в течение на времето проучване 1 (mITT популация)



BOCF=изходно направено наблюдение; mITT= модифицирана intention-to-treat популация

Резултатите по отношение на ефикасността, наблюдавани на 24-та седмица от лечението са сравними с тези, наблюдавани на 12-та седмица:

При 300 mg в проучвания 1 и 3, средното понижение спрямо изходната стойност в седмичния скор за тежест на сърбежа е било 9,8 и 8,6, процентът на пациентите с $UAS7 \leq 6$ е 61,7% и 55,6%, а процентът на пациентите с пълен отговор ($UAS7=0$) е бил 48,1% и 42,5%, съответно, (всички $p < 0,0001$, при сравнение с плацебо).

Данните от клинични изпитвания при юноши (от 12 до 17 години) включват общо 39 пациенти, 11 от които получават доза 300 mg. По отношение на приложената доза 300 mg има налични резултати при 9 пациенти на 12-та седмица и при 6 пациенти на 24-та седмица, които показват подобен терапевтичен отговор към лечението с омализумаб, както при популацията на възрастните пациенти. Средната промяна в седмичния скор за тежест на сърбежа показва понижение 8,25 на 12-та седмица и от 8,95 на 24-та седмица. Процентът на повлияните се е:

33% на 12-та седмица и 67% на 24-та седмица за $UAS7=0$, и 56% на 12-та седмица и 67% на 24-та седмица за $UAS7\leq 6$.

В едно 48 седмично проучване 206 пациенти на възраст между 12 и 75 години са включени за 24 седмици в открит период на лечение с омализумаб 300 mg на всеки 4 седмици. Пациентите с отговор към лечението в открития период след това са рандомизирани да получават омализумаб 300 mg (81 пациенти) или плацебо (51 пациенти) на всеки 4 седмици за допълнителни 24 седмици.

От пациентите, които остават на лечение с омализумаб за 48 седмици, при 21% се наблюдава влошаване на клиничното състояние (скор $UAS7 \geq 12$ за най-малко 2 последователни седмици след рандомизирането между седмица 24 и 48), спрямо 60,4% от тези, получаващи плацебо на седмица 48 (разлика -39,4%, $p<0,0001$, 95% CI: -54,5%, -22,5%).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на омализумаб е изследвана при възрастни пациенти и юноши с алергична астма, както и при възрастни пациенти с CRSwNP, и възрастни и юноши с ХСУ. Общите фармакокинетични характеристики на омализумаб са подобни в тези популации пациенти.

Абсорбция

След подкожно приложение омализумаб се абсорбира със средна абсолютна бионаличност 62%. След подкожно прилагане на еднократна доза при възрастни пациенти и юноши с астма или ХСУ омализумаб се абсорбира бавно и достига пикови серумни концентрации след средно 6-8 дни. При пациентите с астма след многократно прилагане на омализумаб площта под кривата на серумната концентрация във времето от Ден 0 до Ден 14 в стационарно състояние е до 6 пъти по-голяма от тази след първата доза.

Фармакокинетиката на омализумаб е линейна при дози над 0,5 mg/kg. При прилагане на дози 75 mg, 150 mg или 300 mg на всеки 4 седмици при пациенти с ХСУ, серумната концентрация на омализумаб в края на дозовия интервал се повишава пропорционално на дозата.

Приложението на Холair, произведен в лиофилизирана или течна форма, води до подобни профили на серумната концентрация във времето за омализумаб.

Разпределение

In vitro омализумаб образува с IgE комплекси с малък размер. Преципитиращи комплекси и комплекси с молекулно тегло над 1 милион далтона не се наблюдават *in vitro* или *in vivo*. Въз основа на популационната фармакокинетика, разпределението на омализумаб е подобно при пациентите с алергична астма и пациентите с ХСУ. Привидният обем на разпределение при пациентите с астма след подкожно приложение е 78 ± 32 ml/kg.

Елиминиране

Клирънсът на омализумаб включва IgG процеси на клирънс, както и клирънс чрез специфично свързване и образуване на комплекси с таргетния му лиганд IgE. Елиминирането чрез черния дроб на IgG включва разграждане в ретикуло-ендотелната система и ендотелните клетки. Интактен IgG се екскретира също с жлъчката. При астматици крайният полуживот на омализумаб в серума е средно 26 дни като привидният клирънс е средно $2,4\pm 1,1$ ml/kg/ден. Удвояването на телесното тегло почти удвоява привидния клирънс. При пациенти с ХСУ, въз основа на популационни фармакокинетични симулации, елиминационният полуживот на омализумаб в серума в стационарно състояние е средно 24 дни и привидният клирънс в стационарно състояние при пациент с тегло 80 kg е 3,0 ml/kg/ден.

Характеристики на пациентите

Възраст, расов/етнически произход, пол, индекс на телесна маса

Пациенти с алергична астма и хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

Анализирана е популационната фармакокинетика на омализумаб, за да се оценят ефектите на демографските характеристики. Анализите на тези ограничени данни предполагат, че не са необходими промени в дозата според възрастта (6-76 години за пациенти с алергична астма; 18 до 75 години за пациенти с CRSwNP), расата/етническия произход, пола или индекса на телесна маса (вж. точка 4.2).

Пациенти с ХСУ

Ефектите на демографските характеристики и другите фактори върху експозицията на омализумаб са оценени въз основа на популационната фармакокинетика. В допълнение, ефектите на ковариатите са оценени чрез анализиране на връзката между концентрацията на омализумаб и клиничния отговор. Тези анализи предполагат, че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с ХСУ в зависимост от възрастта (12-75 години), расата/етническата принадлежност, пола, телесното тегло, индекса на телесна маса, изходният IgE, анти-FcεRI антителата или едновременната употреба на H2 антихистамини или LTRAs.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Липсват данни за фармакокинетиката или фармакодинамиката при пациенти с алергична астма или ХСУ с бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Безопасността на омализумаб е проучвана при дългоопашати макаци, тъй като омализумаб се свързва с IgE на дългоопашатия макак и на човека със сходен афинитет. Антитела към омализумаб се откриват при някои маймуни след повторно подкожно или интравенозно приложение. Въпреки това не се наблюдават явна токсичност като имунокомплексна болест или комплемент-зависима цитотоксичност. Липсват доказателства за анафилактичен отговор поради дегранулация на мастоцитите при дългоопашати макаци.

Продължителното приложение на омализумаб при дози до 250 mg/kg (надвишаващи поне 14 пъти най-високата препоръчителна клинична доза в mg/kg, според таблицата с препоръчителни дози) е с добра поносимост при нечовекоподобни примати (възрастни индивиди и малки) с изключение на дозозависимото и възрастовозависимото понижение на тромбоцитите в кръвта, с по-висока чувствителност при младите животни. Серумната концентрация, необходима за постигане на 50% спадане на тромбоцитите спрямо изходното ниво при възрастни дългоопашати макаци, е грубо 4-до 20-пъти по-висока от очакваните максимални серумни концентрации в клинични условия. Освен това при дългоопашати макаци се наблюдават остър кръвоизлив и възпаление на местата на инжектиране.

Не са провеждани официални проучвания с омализумаб за канцерогенност.

В проучванията за репродуктивна токсичност при дългоопашати макаци подкожните дози до 75 mg/kg седмично (надвишаващи поне 8 пъти най-високата препоръчителна клинична доза в mg/kg за период от 4 седмици) не показват токсичност за майката, ембриотоксичност или тератогенност, ако се прилагат по време на органогенезата, и не показват нежелани ефекти върху феталния и неонаталния растеж, ако се прилагат по време на късната бременност, раждането и кърменето.

Омализумаб се екскретира в млякото при дългоопашати макаци. Нивата на омализумаб в млякото са 0,15% от серумната концентрация при майката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Захароза
Хистидин
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Полисорбат 20

Разтворител

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

4 години

След реконституиране

Химичната и физичната стабилност на реконституирания лекарствен продукт е доказана за 8 часа на 2°C до 8°C и за 4 часа на 30°C.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва непосредствено след реконституиране. Ако не се използва веднага, то времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на използващия го и нормално не би трябвало да са повече от 8 часа на 2°C до 8°C или 2 часа на 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон с прах: Флакон от прозрачно безцветно стъкло тип I с бутилова гумена запушалка и синя обкатка.

Ампула с разтворител: Ампула от прозрачно безцветно стъкло тип I, съдържаща 2 ml вода за инжекции.

Опаковка, съдържаща 1 флакон с прах и 1 ампула с вода за инжекции и групови опаковки, съдържащи 4 (4 x 1) флакони с прах и 4 (4 x 1) ампули с вода за инжекции или 10 (10 x 1) флакони с прах и 10 (10 x 1) ампули с вода за инжекции.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Xolair 150 mg прах за инжекционен разтвор се доставя във флакон за еднократна употреба.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва непосредствено след реконституиране (вж. точка 6.3).

Лиофилизираният лекарствен продукт изисква 15-20 минути за разтваряне, въпреки че в някои случаи това може да отнеме повече време. Напълно реконституираният лекарствен продукт ще изглежда бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледо кафяво-жълтеникав и може да има няколко малки мехурчета или пяна по ръба на флакона. Поради вискозитета на разтворения лекарствен продукт трябва да се внимава да се изтегли цялото количество лекарствен продукт от флакона преди да се изгони въздуха или излишния разтвор от спринцовката, за да се получат 1,2 ml.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 октомври 2005 г.
Дата на последно подновяване: 22 юни 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО
И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА
ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

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

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

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
Ljubljana, 1526
Словения

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с прикрепена игла 26G

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с прикрепена игла 27G

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Австрия

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Словения

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване

на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕДИНИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
омализумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 75 mg омализумаб в 0,5 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/005	75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 26G, син предпазител на спринцовката)
EU/1/05/319/018	75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 27G, синьо бутало, в блистер)
EU/1/05/319/031	75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 27G, синьо бутало, в картонена вложка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
омализумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 75 mg омализумаб в 0,5 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Групова опаковка: 3 (3 x 1) предварително напълнени спринцовки

Групова опаковка: 4 (4 x 1) предварително напълнени спринцовки

Групова опаковка: 6 (6 x 1) предварително напълнени спринцовки

Групова опаковка: 10 (10 x 1) предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/006	75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 26G, син предпазител на спринцовката) (4 x 1)
EU/1/05/319/007	75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 26G, син предпазител на спринцовката) (10 x 1)
EU/1/05/319/019	75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 27G, синьо бутало, в блистер) (3 x 1)
EU/1/05/319/020	75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 27G, синьо бутало, в блистер) (6 x 1)
EU/1/05/319/032	75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 27G, синьо бутало, в картонена вложка) (3 x 1)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
омализумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 75 mg омализумаб в 0,5 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/006	75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 26G, син предпазител на спринцовката) (4 x 1)
EU/1/05/319/007	75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 26G, син предпазител на спринцовката) (10 x 1)
EU/1/05/319/019	75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 27G, синьо бутало, в блистер) (3 x 1)
EU/1/05/319/020	75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 27G, синьо бутало, в блистер) (6 x 1)
EU/1/05/319/032	75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 27G, синьо бутало, в картонена вложка) (3 x 1)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
омализумаб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Подкожно приложение
Еднократна употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Xolair 75 mg инжекция
омализумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕДИНИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
омализумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 75 mg омализумаб в 0,5 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1 предварително напълнена писалка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/021

75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
омализумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 75 mg омализумаб в 0,5 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Групова опаковка: 3 (3 x 1) предварително напълнени писалки

Групова опаковка: 6 (6 x 1) предварително напълнени писалки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/022	75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (3 x 1)
EU/1/05/319/023	75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (6 x 1)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
омализумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 75 mg омализумаб в 0,5 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1 предварително напълнена писалка. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/022	75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (3 x 1)
EU/1/05/319/023	75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (6 x 1)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Xolair 75 mg инжекция
омализумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕДИНИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
омализумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 150 mg омализумаб в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/008	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 26G, лилав предпазител на спринцовката)
EU/1/05/319/024	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 27G, лилаво бутало, в блистер)
EU/1/05/319/033	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 27G, лилаво бутало, в картонена вложка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Holair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
омализумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 150 mg омализумаб в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Групова опаковка: 3 (3 x 1) предварително напълнени спринцовки
Групова опаковка: 4 (4 x 1) предварително напълнени спринцовки
Групова опаковка: 6 (6 x 1) предварително напълнени спринцовки
Групова опаковка: 10 (10 x 1) предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/009	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 26G, лилав предпазител на спринцовката) (4 x 1)
EU/1/05/319/010	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 26G, лилав предпазител на спринцовката) (10 x 1)
EU/1/05/319/011	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 26G, лилав предпазител на спринцовката) (6 x 1)
EU/1/05/319/025	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 27G, лилаво бутало, в блистер) (3 x 1)
EU/1/05/319/026	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 27G, лилаво бутало, в блистер) (6 x 1)
EU/1/05/319/034	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 27G, лилаво бутало, в картонена вложка) (3 x 1)
EU/1/05/319/035	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 27G, лилаво бутало, в картонена вложка) (6 x 1)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
омализумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 150 mg омализумаб в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/009	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 26G, лилав предпазител на спринцовката) (4 x 1)
EU/1/05/319/010	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 26G, лилав предпазител на спринцовката) (10 x 1)
EU/1/05/319/011	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 26G, лилав предпазител на спринцовката) (6 x 1)
EU/1/05/319/025	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 27G, лилаво бутало, в блистер) (3 x 1)
EU/1/05/319/026	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 27G, лилаво бутало, в блистер) (6 x 1)
EU/1/05/319/034	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 27G, лилаво бутало, в картонена вложка) (3 x 1)
EU/1/05/319/035	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (с прикрепена игла 27G, лилаво бутало, в картонена вложка) (6 x 1)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Holair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
омализумаб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Подкожно приложение
Еднократна употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Xolair 150 mg инжекция
омализумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕДИНИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
омализумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 300 mg омализумаб в 2 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/012

300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка в блистер

EU/1/05/319/036

300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка в картонена вложка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 300 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
омализумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 300 mg омализумаб в 2 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Групова опаковка: 3 (3 x 1) предварително напълнени спринцовки

Групова опаковка: 6 (6 x 1) предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/013	300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка в блистер (3 x 1)
EU/1/05/319/014	300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка в блистер (6 x 1)
EU/1/05/319/037	300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка в картонена вложка (3 x 1)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 300 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
омализумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 300 mg омализумаб в 2 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/013	300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка в блистер (3 x 1)
EU/1/05/319/014	300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка в блистер (6 x 1)
EU/1/05/319/037	300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка в картонена вложка (3 x 1)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 300 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
omalizumab

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Подкожно приложение
Еднократна употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Xolair 300 mg injection
omalizumab
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕДИНИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
омализумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 150 mg омализумаб в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1 предварително напълнена писалка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/027

150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
омализумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 150 mg омализумаб в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Групова опаковка: 3 (3 x 1) предварително напълнени писалки

Групова опаковка: 6 (6 x 1) предварително напълнени писалки

Групова опаковка: 10 (10 x 1) предварително напълнени писалки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/028	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (3 x 1)
EU/1/05/319/029	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (6 x 1)
EU/1/05/319/030	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (10 x 1)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
омализумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 150 mg омализумаб в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1 предварително напълнена писалка. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/028	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (3 x 1)
EU/1/05/319/029	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (6 x 1)
EU/1/05/319/030	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (10 x 1)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Xolair 150 mg инжекция
омализумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕДИНИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
омализумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 300 mg омализумаб в 2 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1 предварително напълнена писалка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/015 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 300 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
омализумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 300 mg омализумаб в 2 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Групова опаковка: 3 (3 x 1) предварително напълнени писалки

Групова опаковка: 6 (6 x 1) предварително напълнени писалки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/016	300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (3 x 1)
EU/1/05/319/017	300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (6 x 1)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 300 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
омализумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 300 mg омализумаб в 2 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1 предварително напълнена писалка. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/016	300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (3 x 1)
EU/1/05/319/017	300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (6 x 1)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 300 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Xolair 300 mg инжекция
омализумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 75 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
омализумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 75 mg омализумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: захароза, хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат и полисорбат 20.
Разтворител: вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

1 x флакон от 75 mg
1 x ампула с разтворител от 2 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да се използва незабавно след разтваряне (може да се съхранява при температура от 2°C - 8°C в продължение на 8 часа или до 25°C за 2 часа).

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУК И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Xolair 75 mg прах за инжекционен разтвор
омализумаб
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

75 mg

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА АМПУЛАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУК И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Xolair

Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Използвайте 0,9 ml и изхвърлете остатъка.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА 1 ФЛАКОН И 1 АМПУЛА КАТО
ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Holair 150 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
омализумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 150 mg омализумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: захароза, хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат и полисорбат 20.
Разтворител: вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

1 x флакон от 150 mg
1 x ампула с разтворител от 2 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да се използва незабавно след разтваряне (може да се съхранява при температура от 2°C - 8°C в продължение на 8 часа или до 25°C за 2 часа).

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX) НА ГРУПОВА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Holair 150 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
омализумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 150 mg омализумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: захароза, хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат и полисорбат 20.
Разтворител: вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

1 x флакон от 150 mg
1 x ампула с разтворител от 2 ml
1 флакон и 1 ампула. Част от груповата опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да се използва незабавно след разтваряне (може да се съхранява при температура от 2°C - 8°C в продължение на 8 часа или до 25°C за 2 часа).

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/003	Групова опаковка, включваща 4 опаковки
EU/1/05/319/004	Групова опаковка, включваща 10 опаковки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ОБВИВАЩ ЕТИКЕТ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА, ОБВИТА ВЪВ ФОЛИО (C BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Holair 150 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
омализумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 150 mg омализумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: захароза, хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат и полисорбат 20.
Разтворител: вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Групова опаковка: 4 (4 x 1) флакони и 4 (4 x 1) ампули

Групова опаковка: 10 (10 x 1) флакони и 10 (10 x 1) ампули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да се използва незабавно след разтваряне (може да се съхранява при температура от 2°C - 8°C в продължение на 8 часа или до 25°C за 2 часа).

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/319/003	Групова опаковка, включваща 4 опаковки
EU/1/05/319/004	Групова опаковка, включваща 10 опаковки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУК И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Xolair 150 mg прах за инжекционен разтвор
омализумаб
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

150 mg

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА АМПУЛАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУК И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Xolair

Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Използвайте 1,4 ml и изхвърлете остатъка.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
(предварително напълнена спринцовка с прикрепена игла 26G, син предпазител на спринцовката)
омализумаб (omalizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xolair и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Xolair
3. Как да използвате Xolair
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xolair
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xolair и за какво се използва

Xolair съдържа активното вещество омализумаб. Омализумаб е изкуствено създаден белтък, който наподобява естествените белтъци, произвеждани от организма. Принадлежи към клас лекарства, наречени моноклонални антитела.

Xolair се използва за лечение на:

- алергична астма
- хроничен риносинусит (възпаление на носа и синусите) с назални полипи

Алергична астма

Това лекарство се използва за предпазване от влошаване на астмата чрез контролиране на симптомите на тежка алергична астма при възрастни, юноши и деца (на и над 6 години), които вече получават лекарства за астма, но при които симптомите на астмата не са добре контролирани от получаваните лекарства, като високи дози инхалаторни кортикостероиди или инхалаторни бета-агонисти.

Хроничен риносинусит с назални полипи

Това лекарство се използва за лечение на хроничен риносинусит с назални полипи при възрастни (на и над 18 години), които вече приемат интраназални кортикостероиди (кортикостероиден спрей за нос), но при които симптомите не са добре контролирани от тези лекарства. Назалните полипи представляват малки израстъци по лигавицата на носа. Xolair спомага за намаляване размера на полипите и подобрява симптомите, включващи запушен нос, загуба на обоняние, секрет в задната част на гърлото и течаш нос.

Xolair действа чрез блокиране на едно вещество, наречено имуноглобулин Е (IgE), което се образува в организма. IgE участва във възникване на вид възпаление, което играе ключова роля в причиняването на алергична астма и хроничен риносинусит с назални полипи.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Xolair

Не използвайте Xolair:

- ако сте алергични към омализумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако мислите, че може да сте алергични към някоя от съставките, информирайте Вашия лекар, тъй като тогава не трябва да използвате Xolair.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Xolair:

- ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб;
- ако имате заболяване, при което Вашата имунна система атакува части на собственото Ви тяло (автоимунно заболяване);
- ако пътувате в регион, където са чести инфекциите, причинени от паразити - Xolair може да отслаби Вашата устойчивост към такива инфекции;
- ако преди сте имали тежка алергична реакция (анафилаксия) например към лекарство, ухапване от насекомо или храна;
- ако някога сте имали алергична реакция към латекс. Капачката на иглата на спринцовката може да съдържа естествен каучук (латекс).

Xolair не може да лекува острите симптоми на астма, каквито са внезапните астматични пристъпи. Поради тази причина Xolair не трябва да се използва за лечение на такива симптоми.

Xolair не е предвиден за предпазване или лечение на други заболявания от алергичен тип, каквито са внезапните алергични реакции, синдром на хиперимуноглобулин Е (наследствено имунно заболяване), аспергилоза (белодробно заболяване, свързано с гъбички), хранителна алергия, екзема или уртикария, тъй като Xolair не е проучен при тези заболявания.

Бъдете внимателни за признаци на алергични реакции и други сериозни нежелани реакции

Възможно е Xolair да причини сериозни нежелани реакции. Трябва да внимавате за появата на признаци на подобни състояния, докато използвате Xolair. Потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някакви признаци, показващи наличие на тежка алергична реакция или други сериозни нежелани реакции. Такива признаци са изброени под заглавие „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4.

Важно е да бъдете обучени от Вашия лекар как да разпознавате ранните симптоми на тежките алергични нежелани реакции и как да се справяте с тези реакции, ако настъпят, преди да започнете сами да си поставяте инжекциите Xolair или преди човек без медицинско образование да започне да Ви поставя инжекциите Xolair (вижте точка 3 „Как да използвате Xolair“). Повечето от тежките алергични реакции настъпват при прилагане на първите 3 дози Xolair.

Деца и юноши

Алергична астма

Xolair не се препоръчва при деца на възраст под 6 години. Употребата му при деца под 6 години не е проучена.

Хроничен риносинусит с назални полипи

Xolair не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години. Употребата му при пациенти на възраст под 18 години не е проучена.

Други лекарства и Xolair

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Това е от особена важност, ако приемате:

- лекарства за лечение на инфекции, причинени от паразити, тъй като Xolair може да намали ефекта на Вашите лекарства,
- инхалаторни кортикостероиди и други лекарства за лечение на алергична астма.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас ползите и възможните рискове от употребата на това лекарство по време на бременност.

Ако забременеете, докато се лекувате с Xolair, кажете на Вашия лекар незабавно.

Xolair се отделя в кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Xolair да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как да използвате Xolair

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Как се прилага Xolair

Xolair се прилага като инжекция под кожата (позната като подкожна инжекция).

Инжектиране на Xolair

- Вие и Вашият лекар ще решите дали трябва сами да си поставяте инжекциите Xolair. Първите 3 дози винаги се прилагат под наблюдение от медицински специалист (вижте точка 2).
- Важно е да бъдете добре обучени как да инжектирате лекарството, преди да го инжектирате на себе си.
- Човекът, който полага грижи за Вас (например родител), също може да Ви поставя инжекцията Xolair след съответното обучение.

За подробни указания как се инжектира Xolair вижте „Указания за употреба на Xolair предварително напълнена спринцовка“ в края на листовката.

Обучение за разпознаване на сериозни алергични реакции

Също така е важно да не си инжектирате Xolair, ако не сте били обучени от Вашия лекар или медицинска сестра:

- как да разпознавате ранните признаци и симптоми на сериозните алергични реакции;
- какво да правите, ако възникнат такива симптоми.

За повече информация относно ранните признаци и симптоми на сериозните алергични реакции вижте точка 4.

Какво количество да използвате

Вашият лекар ще реши колко Xolair Ви е необходим и колко често ще Ви се прилага. Това зависи от Вашето телесно тегло и от резултатите от изследване на кръвта, проведено преди започване на лечението, за да се определи количеството на IgE в кръвта Ви.

Ще Ви бъдат нужни 1 до 4 инжекции в определено време. Ще се нуждаете от инжекциите или на всеки две седмици, или на всеки четири седмици.

Продължете да приемате настоящите си лекарства за астма и/или назални полипи по време на лечението с Xolair. Не спирайте приема на което и да е лекарство за астма и/или назални полипи без да сте говорили с Вашия лекар.

Може да не наблюдавате незабавно подобрене след започване на лечението с Xolair. При пациенти с назални полипи действието се наблюдава 4 седмици след началото на лечението. При пациенти с астма обикновено са необходими между 12 и 16 седмици, за да получите пълния ефект.

Употреба при деца и юноши

Алергична астма

Xolair може да се използва при деца и юноши на възраст 6 години и повече, които вече получават лечение за астма, но при които симптомите на астмата не се контролират добре от прилаганите лекарства като високи дози инхалаторни кортикостероиди и бета-агонисти. Вашият лекар ще прецени от колко Xolair се нуждае Вашето дете и колко често трябва да му се прилага. Това ще зависи от теглото на детето и резултатите от изследване на кръвта, проведено преди започване на лечението, с цел определяне на нивата на IgE в неговата кръв.

Не се очаква децата (на възраст от 6 до 11 години) да си поставят сами Xolair. Ако техният лекуващ лекар прецени, че е подходящо, човекът, който полага грижи за тях, може да им поставя инжекциите Xolair след като премине съответното обучение.

Хроничен риносинусит с назални полипи

Xolair не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години.

Ако сте пропуснали доза Xolair

Ако сте пропуснали уговорения час, свържете се с Вашия лекар или болница, колкото се може по-скоро, за да си запазите нов.

Ако сте забравили да си поставите една доза Xolair, инжектирайте я веднага, когато се сетите. След това говорете с Вашия лекар, за да обсъдите, кога да поставите следващата доза.

Ако сте спрели лечението с Xolair

Не спирайте лечението с Xolair, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите. Прекъсването или спирането на лечението с Xolair може да доведе до нова поява на симптомите Ви.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции, причинени от Xolair, обикновено са леки до умерени, но понякога може да бъдат сериозни.

Сериозни нежелани реакции:

Потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някакви признаци на следните нежелани реакции:

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Тежки алергични реакции (включително анафилактични). Симптомите може да включват обрив, сърбеж или уртикария по кожата, подуване на лицето, устните, езика, ларинкса

- (гласните струни), трахеята или други части на тялото, бърз пулс, замаяност, обърканост, недостиг на въздух, хрипене или затруднение при дишане, посиняване на кожата или устните, припадане и загуба на съзнание. Ако имате анамнеза за тежки алергични реакции (анафилаксия), несвързани с употребата на Xolair, е възможно да сте изложени на повишен риск от развитие на тежка алергична реакция след прилагане на Xolair.
- Системен лупус еритематозес (СЛЕ). Симптомите може да включват мускулна болка, ставна болка и оток, обрив, повишена температура, загуба на тегло и умора.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Синдром на Чърг-Щраус или хиперееозинофилен синдром. Симптомите може да включват един или повече от следните: подуване, болка или обрив по хода на кръвоносните или лимфните съдове, повишаване на броя на определен тип бели кръвни клетки (изразена еозинофилия), влошаващи се проблеми с дишането, запушване на носа, проблеми със сърцето, болка, изтръпване, мравучкане по ръцете и краката.
- Нисък брой на тромбоцитите, чийто симптоми са кръвене и синини, възникващи по-лесно от нормално.
- Серумна болест. Симптомите може да включват един или повече от следните: болки в ставите със или без оток или скованост, обрив, повишена температура, подути лимфни възли, мускулни болки.

Други нежелани ефекти включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишена температура (при деца)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- реакции на мястото на инжектиране, включващи болка, подуване, сърбеж и зачервяване
- болка в горната част на корема
- главоболие (много често при деца)
- чувство за замаяност
- болка в ставите (артралгия)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- чувство за сънливост или умора
- мравучкане или изтръпване на ръцете или ходилата
- припадане, ниско кръвно налягане в седнало или изправено положение (постурална хипотония), зачервяване на лицето
- болки в гърлото, кашлица, остри нарушения на дишането
- гадене, диария, нарушено храносмилане
- сърбеж, копривна треска, обрив, повишена чувствителност на кожата към слънцето
- наддаване на тегло
- грипоподобни симптоми
- оток на ръцете

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- паразитни инфекции

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- мускулна болка и оток на ставите
- косопад

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xolair

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Картонената опаковка, съдържаща предварително напълнената спринцовка, може да се съхранява за общо 48 часа при стайна температура (25°C) преди употреба.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
- Не използвайте, ако опаковката е повредена или показва белези на подправяне.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xolair

- Активно вещество: омализумаб. Една спринцовка с разтвор от 0,5 ml съдържа 75 mg омализумаб.
- Други съставки: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, Полисорбат 20 и вода за инжекции.
- Защитната капачка на иглата може да съдържа естествен каучук (латекс).

Как изглежда Xolair и какво съдържа опаковката

Xolair инжекционен разтвор се доставя като бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледо кафяво-жълтеникав разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с прикрепена игла 26G и син предпазител на спринцовката е наличен в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка, и в групови опаковки, съдържащи 4 (4 x 1) или 10 (10 x 1) предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

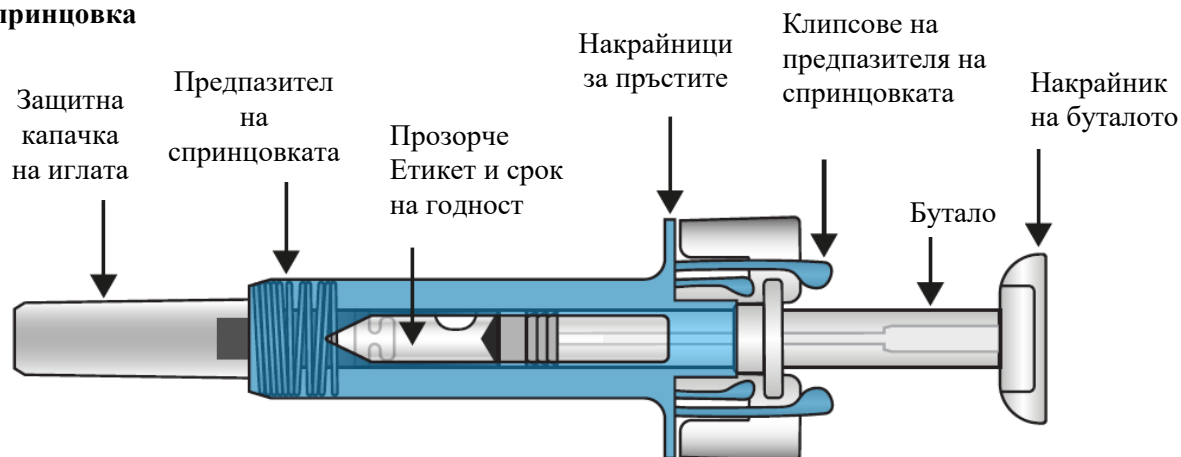
Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА НА XOLAIR ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

Прочетете внимателно указанията ИЗЦЯЛО преди поставяне на инжекцията. Ако Вашият лекар прецени, че Вие или човекът, който полага грижи за Вас, сте в състояние да поставите инжекциите Xolair в домашни условия, трябва да бъдете обучени от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт преди да поставите инжекцията на себе си или на друг. Не се очаква децата (на възраст от 6 до под 12 години) да си поставят сами инжекциите Xolair, ако обаче се прецени от техния лекуващ лекар, че е подходящо, човекът, който полага грижи за тях, може да им поставя инжекциите Xolair след съответно обучение. Кутията съдържа Xolair предварително напълнена(и) спринцовка(и), в отделен запечатан пластмасов блистер.

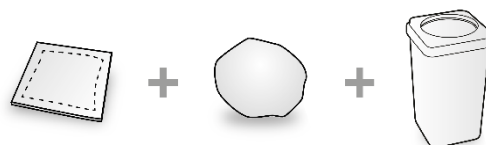
Вашата спринцовка Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка



След инжектиране на лекарството предпазителят на спринцовката се активира и покрива иглата. Това служи като защита от случайно убождане с иглата.

От какво друго се нуждаете при поставяне на инжекцията:

- Тампон, напоен със спирт.
- Късче памук или марля.
- Контейнер за остри предмети.



Важна информация за безопасност

Внимание: Съхранявайте спринцовката на място, недостъпно за деца.

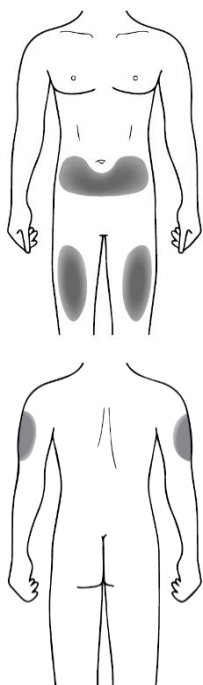
- Защитната капачка на иглата може да съдържа естествен каучук (латекс), с който не трябва да работят хора с чувствителност към това вещество.
- Не отваряйте запечатаната картонена опаковка, докато не сте готови да използвате това лекарство.
- Не използвайте това лекарство, ако целостта на картонената опаковка или на пластмасовия блистер е нарушена, тъй като може да не е безопасно за употреба.
- Не използвайте, ако спринцовката е била изпусната върху твърда повърхност или е изпусната след премахване на защитната капачка на иглата.
- Никога не оставяйте спринцовката на места, където други хора може да имат достъп до нея.
- Не разклащайте спринцовката.
- Внимавайте да не докосвате клипсовете на предпазителя на спринцовката преди употреба. Ако ги докоснете, е възможно предпазителят на спринцовката да се активира преждевременно.

- Не махайте защитната капачка на иглата до момента непосредствено преди прилагане на инжекцията.
- Спринцовката не може да се използва повторно. Изхвърлете използваната спринцовка веднага след употреба в контейнер за остри предмети.

Съхранение на Xolair инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

- Съхранявайте това лекарство, запечатано в неговата картонена опаковка, за да се предпази от светлина. Съхранявайте в хладилник между 2°C и 8°C. **ДА НЕ СЕ ЗАМРАЗЯВА.**
- Не забравяйте да извадите спринцовката от хладилника и да я оставите да достигне стайна температура (25°C) преди да я подготвите за инжектиране (това ще отнеме около 30 минути). Оставете спринцовката в кутията, за да се предпази от светлина. Общото време, за което спринцовката се държи на стайна температура (25°C) преди употреба, не трябва да бъде повече от 48 часа.
- Не използвайте спринцовката след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия и етикета на спринцовката. Ако е изтекъл, върнете цялата опаковка в аптеката.

Място на инжектиране



Мястото на инжектиране е мястото върху тялото, където ще приложите инжекцията.

- Препоръчителното място е предната част на бедрата. Можете също така да използвате долната част на корема, но **не** и областта на 5 сантиметра около пъпа.
- Ако трябва да поставите повече от една инжекция за прилагане на цялата доза, изберете различно място на инжектиране за всяка инжекция.
- Не поставяйте инжекцията в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или е втвърдена. Избягвайте области с белези или стрии.

Ако човекът, който полага грижи за Вас, Ви поставя инжекцията, може да се използва също така и външната страна на горната част на ръката.

Подготовка на Xolair инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за приложение

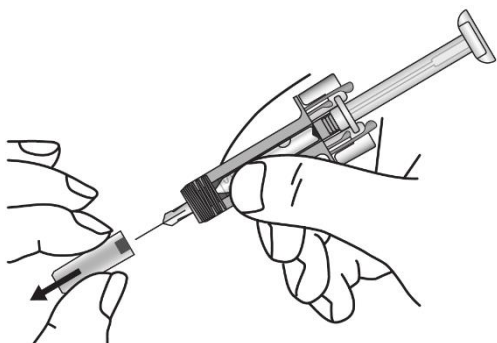
Забележка: В зависимост от дозата, която Ви е предписана от Вашия лекар, може да е необходимо да подготвите една или повече предварително напълнени спринцовки и да инжектирате съдържанието им. Следващата таблица дава примери за това, колко инжекции със съответното количество активно вещество са необходими за определена доза:

Доза	Необходими спринцовки за дозата	
75 mg	1 синя (75 mg)	
150 mg	1 лилава (150 mg)	
225 mg	1 синя (75 mg) + 1 лилава (150 mg)	
300 mg	2 лилави (150 mg)	
375 mg	1 синя (75 mg) + 2 лилави (150 mg)	
450 mg	3 лилави (150 mg)	
525 mg	1 синя (75 mg) + 3 лилави (150 mg)	
600 mg	4 лилави (150 mg)	

1. Извадете кутията, съдържаща спринцовката, от хладилника и я оставете **неотворена** за около 30 минути, така че да достигне стайна температура (оставете спринцовката в кутията, за да се предпази от светлината).
2. Когато сте готови да използвате спринцовката, измийте старателно ръцете си със сапун и вода.
3. Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт.
4. Извадете пластмасовия блистер от кутията, отлепете хартиеното покритие. Извадете спринцовката от блистера като я хванете по средата на синия предпазител на спринцовката.
5. Огледайте спринцовката. Течността трябва да е бистра до леко мътна. На цвят може да варира от безцветна до бледокафеникаво-жълта. Възможно е да видите въздушно мехурче, което е нормално. **НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ**, ако спринцовката е счупена или течността изглежда твърде мътна или твърде кафява, или съдържа видими частици. Във всички тези случаи върнете цялата опаковка в аптеката.
6. Като държите спринцовката хоризонтално, погледнете в прозорчето, за да проверите срока на годност, отпечатан върху етикета. Забележка: Вътрешната част на спринцовката може да се завърти, така че етикетът да може да се прочете през прозорчето. **НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ**, ако продуктът е с изтекъл срок на годност. Ако срокът на годност е изтекъл, върнете цялата опаковка в аптеката.

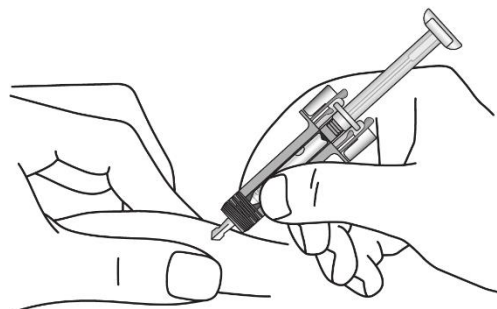
Как да използвате Xolair инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1



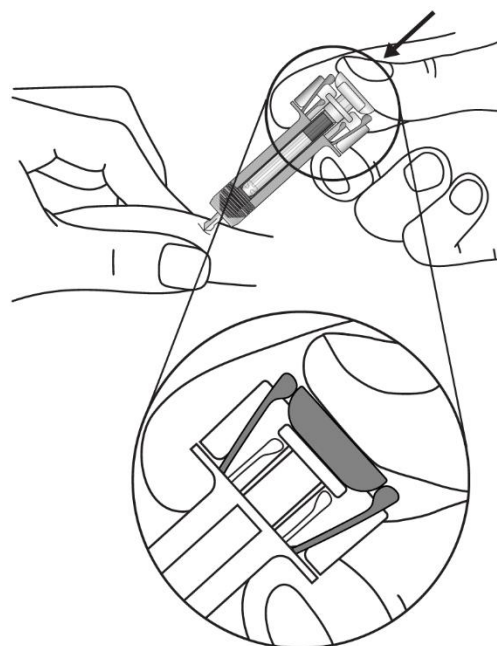
Внимателно отстранете защитната капачка на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачката на иглата. Възможно е да видите капка течност на върха на иглата. Това е нормално.

2



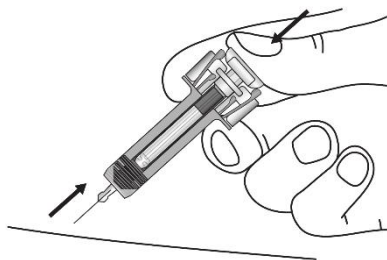
Внимателно захванете кожата на мястото на инжектиране и въведете иглата, както е показано. Въведете иглата докрай, за да осигурите прилагането на цялото количество лекарство.

3



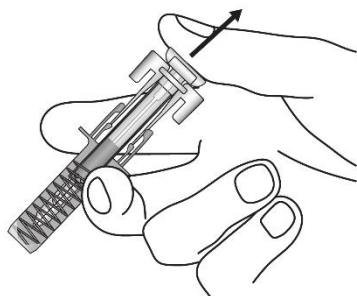
Дръжте спринцовката така, както е показано. **Бавно** натиснете буталото **докрай**, така че накрайникът на буталото да застане изцяло между клипсовете на предпазителя на спринцовката.

4



Дръжте буталото натиснато докрай, докато внимателно отстранявате иглата от мястото на инжектиране.

5



Бавно освободете буталото и позволете на предпазителя на спринцовката автоматично да покрие откритата игла.

Възможно е да има малко количество кръв на мястото на инжектиране. Можете да притиснете късче памук или марля върху мястото на инжектиране и да подържите около 30 секунди. Не разтривайте мястото на инжектиране. Може да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка, ако е необходимо.

Инструкции за изхвърляне



Изхвърлете използваната спринцовка незабавно в контейнера за остри предмети (затварящ се, устойчив на пробиване контейнер). В името на Вашето здраве и безопасност и тези на другите, иглите и използваните спринцовки **никога не трябва** да се използват повторно. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Листовка: информация за потребителя

Holair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (предварително напълнена спринцовка с прикрепена игла 27G, синьо бутало) омализумаб (omalizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Holair и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Holair
3. Как да използвате Holair
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Holair
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Holair и за какво се използва

Holair съдържа активното вещество омализумаб. Омализумаб е изкуствено създаден белтък, който наподобява естествените белтъци, произвеждани от организма. Принадлежи към клас лекарства, наречени моноклонални антитела.

Holair се използва за лечение на:

- алергична астма
- хроничен риносинусит (възпаление на носа и синусите) с назални полипи

Алергична астма

Това лекарство се използва за предпазване от влошаване на астмата чрез контролиране на симптомите на тежка алергична астма при възрастни, юноши и деца (на и над 6 години), които вече получават лекарства за астма, но при които симптомите на астмата не са добре контролирани от получаваните лекарства, като високи дози инхалаторни кортикостероиди или инхалаторни бета-агонисти.

Хроничен риносинусит с назални полипи

Това лекарство се използва за лечение на хроничен риносинусит с назални полипи при възрастни (на и над 18 години), които вече приемат интраназални кортикостероиди (кортикостероиден спрей за нос), но при които симптомите не са добре контролирани от тези лекарства. Назалните полипи представляват малки израстъци по лигавицата на носа. Holair спомага за намаляване размера на полипите и подобрява симптомите, включващи запушен нос, загуба на обоняние, секрет в задната част на гърлото и течаш нос.

Holair действа чрез блокиране на едно вещество, наречено имуноглобулин Е (IgE), което се образува в организма. IgE участва във възникване на вид възпаление, което играе ключова роля в причиняването на алергична астма и хроничен риносинусит с назални полипи.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Xolair

Не използвайте Xolair:

- ако сте алергични към омализумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако мислите, че може да сте алергични към някоя от съставките, информирайте Вашия лекар, тъй като тогава не трябва да използвате Xolair.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Xolair:

- ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб;
- ако имате заболяване, при което Вашата имунна система атакува части на собственото Ви тяло (автоимунно заболяване);
- ако пътувате в регион, където са чести инфекциите, причинени от паразити – Xolair може да отслаби Вашата устойчивост към такива инфекции;
- ако преди сте имали тежка алергична реакция (анафилаксия) например към лекарство, ухапване от насекомо или храна.

Xolair не може да лекува острите симптоми на астма, каквито са внезапните астматични пристъпи. Поради тази причина Xolair не трябва да се използва за лечение на такива симптоми.

Xolair не е предвиден за предпазване или лечение на други заболявания от алергичен тип, каквито са внезапните алергични реакции, синдром на хиперимуноглобулин Е (наследствено имунно заболяване), аспергилоза (белодробно заболяване, свързано с гъбички), хранителна алергия, екзема или уртикария, тъй като Xolair не е проучен при тези заболявания.

Бъдете внимателни за признаци на алергични реакции и други сериозни нежелани реакции

Възможно е Xolair да причини сериозни нежелани реакции. Трябва да внимавате за появата на признаци на подобни състояния, докато използвате Xolair. Потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някакви признаци, показващи наличие на тежка алергична реакция или други сериозни нежелани реакции. Такива признаци са изброени под заглавие „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4.

Важно е да бъдете обучени от Вашия лекар как да разпознавате ранните симптоми на тежките алергични нежелани реакции и как да се справяте с тези реакции, ако настъпят, преди да започнете сами да си поставяте инжекциите Xolair или преди човек без медицинско образование да започне да Ви поставя инжекциите Xolair (вижте точка 3 „Как да използвате Xolair“). Повечето от тежките алергични реакции настъпват при прилагане на първите 3 дози Xolair.

Деца и юноши

Алергична астма

Xolair не се препоръчва при деца на възраст под 6 години. Употребата му при деца под 6 години не е проучена.

Хроничен риносинусит с назални полипи

Xolair не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години. Употребата му при пациенти на възраст под 18 години не е проучена.

Други лекарства и Xolair

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Това е от особена важност, ако приемате:

- лекарства за лечение на инфекции, причинени от паразити, тъй като Xolair може да намали ефекта на Вашите лекарства,
- инхалаторни кортикостероиди и други лекарства за лечение на алергична астма.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас ползите и възможните рискове от употребата на това лекарство по време на бременност.

Ако забременеете, докато се лекувате с Xolair, кажете на Вашия лекар незабавно.

Xolair се отделя в кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Xolair да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как да използвате Xolair

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Как се прилага Xolair

Xolair се прилага като инжекция под кожата (позната като подкожна инжекция).

Инжектиране на Xolair

- Вие и Вашият лекар ще решите дали трябва сами да си поставяте инжекциите Xolair. Първите 3 дози винаги се прилагат под наблюдение от медицински специалист (вижте точка 2).
- Важно е да бъдете добре обучени как да инжектирате лекарството, преди да го инжектирате на себе си.
- Човекът, който полага грижи за Вас (например родител), също може да Ви поставя инжекцията Xolair след съответното обучение.

За подробни указания как се инжектира Xolair вижте „Указания за употреба на Xolair предварително напълнена спринцовка“ в края на листовката.

Обучение за разпознаване на сериозни алергични реакции

Също така е важно да не си инжектирате Xolair, ако не сте били обучени от Вашия лекар или медицинска сестра:

- как да разпознавате ранните признаци и симптоми на сериозните алергични реакции;
- какво да правите, ако възникнат такива симптоми.

За повече информация относно ранните признаци и симптоми на сериозните алергични реакции вижте точка 4.

Какво количество да използвате

Вашият лекар ще реши колко Xolair Ви е необходим и колко често ще Ви се прилага. Това зависи от Вашето телесно тегло и от резултатите от изследване на кръвта, проведено преди започване на лечението, за да се определи количеството на IgE в кръвта Ви.

Ще Ви бъдат нужни 1 до 4 инжекции в определено време. Ще се нуждаете от инжекциите или на всеки две седмици, или на всеки четири седмици.

Продължете да приемате настоящите си лекарства за астма и/или назални полипи по време на лечението с Xolair. Не спирайте приема на което и да е лекарство за астма и/или назални полипи без да сте говорили с Вашия лекар.

Може да не наблюдавате незабавно подобрение след започване на лечението с Xolair. При пациенти с назални полипи действието се наблюдава 4 седмици след началото на лечението. При пациенти с астма обикновено са необходими между 12 и 16 седмици, за да получите пълния ефект.

Употреба при деца и юноши

Алергична астма

Xolair може да се използва при деца и юноши на възраст 6 години и повече, които вече получават лечение за астма, но при които симптомите на астмата не се контролират добре от прилаганите лекарства като високи дози инхалаторни кортикостероиди и бета-агонисти. Вашият лекар ще прецени от колко Xolair се нуждае Вашето дете и колко често трябва да му се прилага. Това ще зависи от теглото на детето и резултатите от изследване на кръвта, проведено преди започване на лечението, с цел определяне на нивата на IgE в неговата кръв.

Не се очаква децата (на възраст от 6 до 11 години) да си поставят сами Xolair. Ако техният лекуващ лекар прецени, че е подходящо, човекът, който полага грижи за тях, може да им поставя инжекциите Xolair след като премине съответното обучение.

Хроничен риносинусит с назални полипи

Xolair не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години.

Ако сте пропуснали доза Xolair

Ако сте пропуснали уговорения час, свържете се с Вашия лекар или болница, колкото се може по-скоро, за да си запазите нов.

Ако сте забравили да си поставите една доза Xolair, инжектирайте я веднага, когато се сетите. След това говорете с Вашия лекар, за да обсъдите, кога да поставите следващата доза.

Ако сте спрели лечението с Xolair

Не спирайте лечението с Xolair, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите. Прекъсването или спирането на лечението с Xolair може да доведе до нова поява на симптомите Ви.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции, причинени от Xolair, обикновено са леки до умерени, но понякога може да бъдат сериозни.

Сериозни нежелани реакции:

Потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някакви признаци на следните нежелани реакции:

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Тежки алергични реакции (включително анафилактични). Симптомите може да включват обрив, сърбеж или уртикария по кожата, подуване на лицето, устните, езика, ларинкса (гласните струни), трахеята или други части на тялото, бърз пулс, замаяност, обърканост, недостиг на въздух, хриптене или затруднение при дишане, посиняване на кожата или устните, припадане и загуба на съзнание. Ако имате анамнеза за тежки алергични

- реакции (анафилаксия), несвързани с употребата на Xolair, е възможно да сте изложени на повишен риск от развитие на тежка алергична реакция след прилагане на Xolair.
- Системен лупус еритематодес (СЛЕ). Симптомите може да включват мускулна болка, ставна болка и оток, обрив, повишена температура, загуба на тегло и умора.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Синдром на Чърг-Щраус или хиперезинофилен синдром. Симптомите може да включват един или повече от следните: подуване, болка или обрив по хода на кръвоносните или лимфните съдове, повишаване на броя на определен тип бели кръвни клетки (изразена еозинофилия), влошаващи се проблеми с дишането, запушване на носа, проблеми със сърцето, болка, изтръпване, мравучкане по ръцете и краката.
- Нисък брой на тромбоцитите, чийто симптоми са кръвене и синини, възникващи по-лесно от нормално.
- Серумна болест. Симптомите може да включват един или повече от следните: болки в ставите със или без оток или скованост, обрив, повишена температура, подути лимфни възли, мускулни болки.

Други нежелани ефекти включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишена температура (при деца)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- реакции на мястото на инжектиране, включващи болка, подуване, сърбеж и зачервяване
- болка в горната част на корема
- главоболие (много често при деца)
- чувство за замаяност
- болка в ставите (артралгия)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- чувство за сънливост или умора
- мравучкане или изтръпване на ръцете или ходилата
- припадане, ниско кръвно налягане в седнало или изправено положение (постурална хипотония), зачервяване на лицето
- болки в гърлото, кашлица, остри нарушения на дишането
- гадене, диария, нарушено храносмилане
- сърбеж, копривна треска, обрив, повишена чувствителност на кожата към слънцето
- наддаване на тегло
- грипозни симптоми
- оток на ръцете

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- паразитни инфекции

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- мускулна болка и оток на ставите
- косопад

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xolair

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Картонената опаковка, съдържаща предварително напълнената спринцовка, може да се съхранява за общо 48 часа при стайна температура (25°C) преди употреба.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
- Не използвайте, ако опаковката е повредена или показва белези на подправяне.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xolair

- Активно вещество: омализумаб. Една спринцовка с разтвор от 0,5 ml съдържа 75 mg омализумаб.
- Други съставки: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, Полисорбат 20 и вода за инжекции.

Как изглежда Xolair и какво съдържа опаковката

Xolair инжекционен разтвор се доставя като бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледо кафяво-жълтеникав разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с прикрепена игла 27G и синьо бутало е наличен в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка, и в групови опаковки, съдържащи 3 (3 x 1) или 6 (6 x 1) предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Австрия

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Словения

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

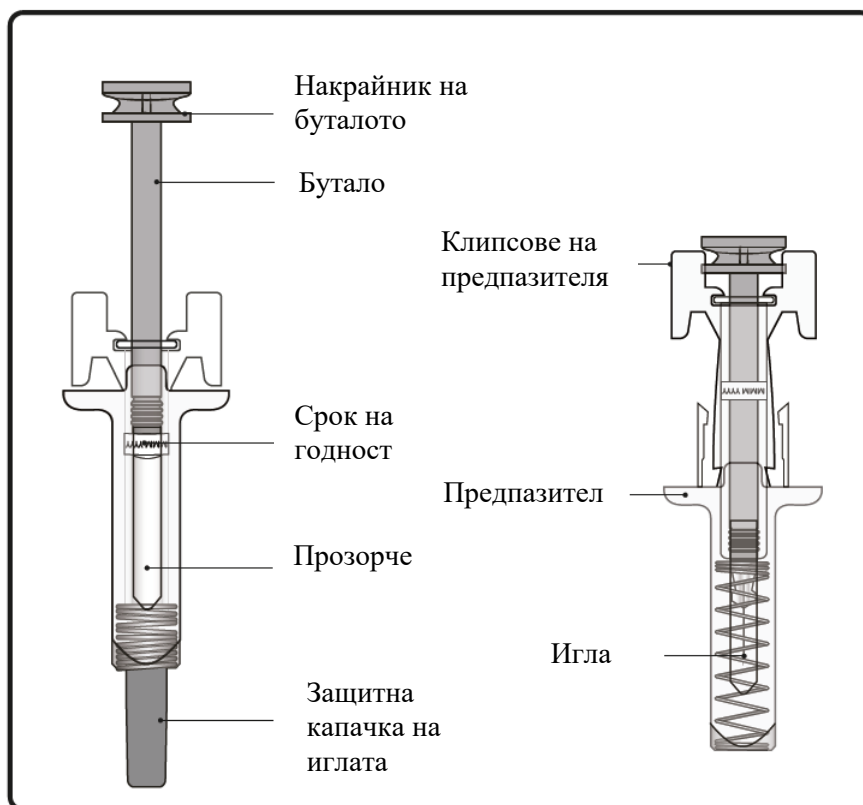
УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА НА XOLAIR ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

Настоящите „Указания за употреба“ съдържат информация как да инжектирате Xolair.

Ако Вашият лекар прецени, че Вие или човекът, който полага грижи за Вас, сте в състояние да поставяте инжекциите Xolair в домашни условия, уверете се, че Вашият лекар или медицинска сестра ще покажат на Вас или на човека, който полага грижи за Вас, как да се подготвите и да се инжектирате с Xolair предварително напълнена спринцовка, преди да я използвате за първи път.

Не се очаква децата на възраст под 12 години да си поставят сами инжекциите Xolair, ако обаче се прецени от техния лекуващ лекар, че е подходящо, човекът, който полага грижи за тях, може да им поставя инжекциите Xolair след съответно обучение.

Уверете се, че сте прочели и разбирате тези „Указания за употреба“ преди да се инжектирате с Xolair предварително напълнена спринцовка. Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси.



Важна информация, която трябва да знаете, преди да си инжектирате Xolair

- Xolair е предназначен само за подкожно инжектиране (инжектиране директно в мастния слой под кожата).
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако целостта на картонената опаковка е нарушена. Ако предварително напълнената спринцовка се доставя с пластмасов блистер, **не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако покритието на пластмасовия блистер е нарушено.
- **Не** използвайте, ако предварително напълнената спринцовка е била изпусната върху твърда повърхност или е изпусната след премахване на защитната капачка на иглата.
- **Не** инжектирайте, ако предварително напълнената спринцовка е била извън хладилник за по-дълго време от общо 48 часа. Изхвърлете я (вижте Стъпка 12) и използвайте нова предварително напълнена спринцовка за Вашата инжекция.

- Предварително напълнената спринцовка има предпазител, който ще се активира, за да покрие иглата, след като инжектирането приключи. Предпазителят ще спомогне за предотвратяване на убождане с иглата на всеки, който борави с предварително напълнената спринцовка след инжектиране.
- **Не** се опитвайте да използвате повторно или да разглобите предварително напълнената спринцовка.
- **Недейте** да изтегляте буталото.

Съхранение на Xolair

- Съхранявайте в хладилник (2°C до 8°C). Картонената опаковка, съдържаща предварително напълнената спринцовка, може да се съхранява преди употреба за общо време до 48 часа при стайна температура (25°C).
- **Да не се** замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в оригиналната картонена опаковка, докато сте готови да я използвате, за да се предпази от светлина.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка на място, недостъпно за деца.

ТАБЛИЦА ЗА ДОЗИРАНЕ

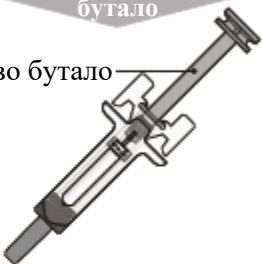
Xolair предварително напълнени спринцовки са налични в 3 варианта с различно количество на активното вещество (по една предварително напълнена спринцовка във всяка опаковка).

Настоящите указания са предназначени за употреба за всичките 3 варианта.

В зависимост от дозата, която Ви е предписана от Вашия лекар, може да е необходимо да подготвите една или повече предварително напълнени спринцовки и да инжектирате съдържанието им с цел да си приложите пълната доза. В Таблицата за дозиране по-долу са показани комбинации от предварително напълнени спринцовки, необходими за прилагане на пълната доза.

	Важно: Ако дозата е за дете на възраст под 12 години, препоръчително е да се използват само сини (75 mg) и лилави (150 mg) предварително напълнени спринцовки. Вижте таблицата за дозиране по-долу относно препоръчителните комбинации предварително напълнени спринцовки за деца на възраст под 12 години.
---	---

Свържете се с Вашия лекар, ако имате въпроси по Таблицата за дозиране.

Xolair 75 mg предварително напълнена спринцовка със синьо бутало		Xolair 150 mg предварително напълнена спринцовка с лилаво бутало		Xolair 300 mg предварително напълнена спринцовка със сиво бутало	
Синьо бутало 		Лилаво бутало 		Сиво бутало 	
ДОЗА	Предварително напълнени спринцовки, необходими за дозата	Синя 75 mg	Лилава 150 mg	Сива 300 mg	
75 mg	1 синя				
150 mg	1 лилава				
225 mg	1 синя + 1 лилава				
300 mg (на и над 12 години)	1 сива				
300 mg (деца под 12 години)	2 лилави				
375 mg (на и над 12 години)	1 синя + 1 сива				
375 mg (деца под 12 години)	1 синя + 2 лилави				
450 mg (на и над 12 години)	1 лилава + 1 сива				
450 mg (деца под 12 години)	3 лилави				
525 mg (на и над 12 години)	1 синя + 1 лилава + 1 сива				
525 mg (деца под 12 години)	1 синя + 3 лилави				
600 mg (на и над 12 години)	2 сиви				
600 mg (деца под 12 години)	4 лилави				

Подготовка за инжектиране на Xolair

Стъпка 1. Оставете на стайна температура

Извадете от хладилника картонената опаковка, съдържаща предварително напълнената спринцовка, **и я оставете неотворена, за да достигне стайна температура (минимум 30 минути).**

Забележка: ако е необходима повече от една предварително напълнена спринцовка (по една предварително напълнена спринцовка в опаковка), за да си доставите пълната доза (вижте Таблицата за дозиране), извадете всички картонени опаковки от хладилника по едно и също време.

Стъпка 2. Съберете необходимите принадлежности

Ще Ви трябват следните принадлежности (не са включени в картонената опаковка):

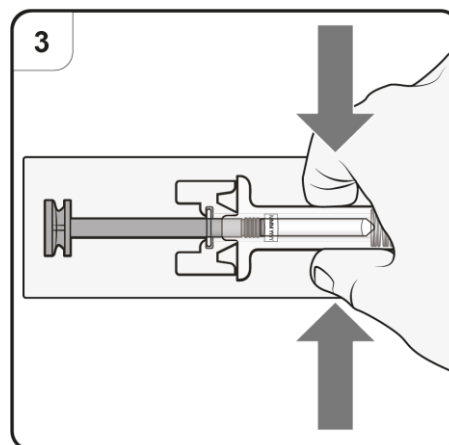
- Тампон, напоен със спирт
- Късче памук или марля
- Контейнер за остри предмети
- Лепенка

Стъпка 3. Разопаковане

Ако предварително напълнената спринцовка се доставя с пластмасов блистер, отворете пластмасовия блистер като отлепите покритието.

Извадете предварително напълнената спринцовка от опаковката като я държите по средата, както е показано.

Не махайте капачката на иглата, докато не сте готови за инжектиране.



Стъпка 4. Огледайте предварително напълнената спринцовка

Погледнете в прозорчето на предварително напълнената спринцовка. Течността вътре трябва да бъде бистра до леко мътна. На цвят може да варира от безцветна до бледокафеникаво-жълта. Възможно е да видите въздушни мехурчета в течността, което е нормално. **Не** се опитвайте да премахнете въздуха.

- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако в течността има частици или ако течността изглежда прекалено мътна, или твърде кафява.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако изглежда повредена или ако тече.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка след изтичане срока на годност („EXP“/„Годен до:“), който е отпечатан върху етикета на предварително напълнената спринцовка и на картонената опаковка.

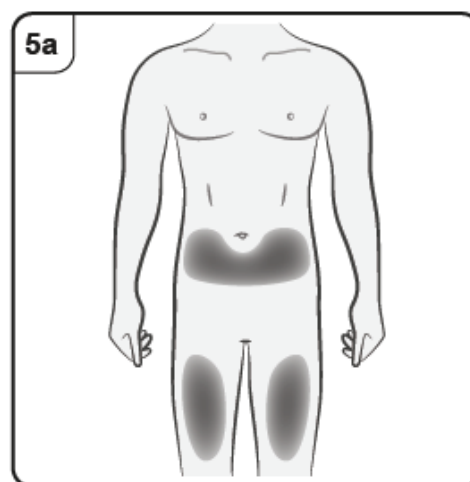
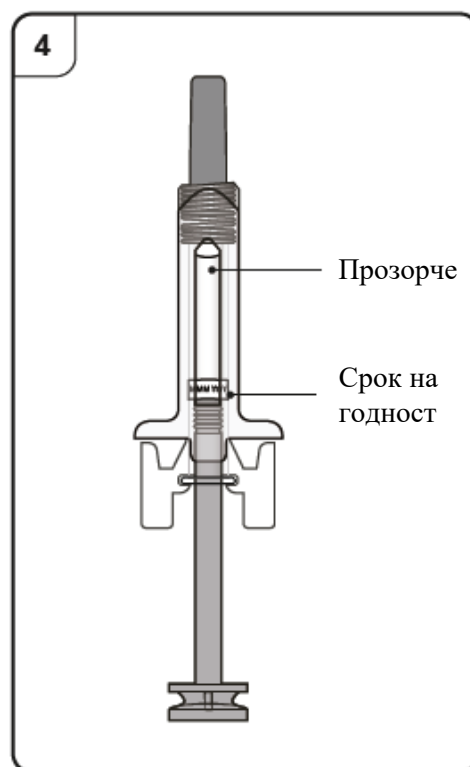
Във всеки от тези случаи се свържете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Стъпка 5. Изберете място на инжектиране

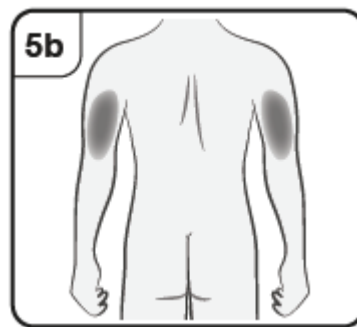
Трябва да поставите инжекцията в предната част на бедрата или долната част на корема, но не и в областта на 5 cm около пъпа.

Не поставяйте инжекцията в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена, бели се или е втвърдена, има белези или стрии.

Забележка: Ако трябва да използвате повече от една предварително напълнена спринцовка за прилагане на цялата доза, уверете се, че инжекциите се поставят на разстояние най-малко 2 cm една от друга.



Ако човекът, който полага грижи за Вас, лекар или медицинска сестра Ви поставят инжекцията, може да инжектират също и в горната част на ръката от външната страна.



Инжектиране с Holair

Стъпка 6. Почистете мястото на инжектиране

Измийте ръцете си.

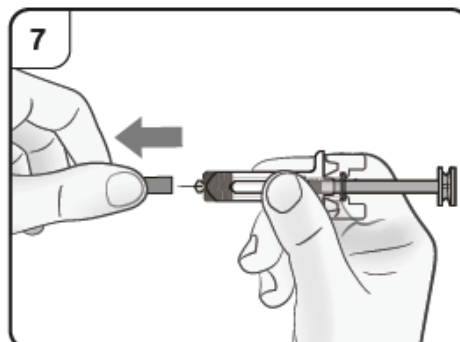
Почистете избраното място на инжектиране с тампон, напоен със спирт. Оставете кожата да изсъхне преди инжектиране.

Не докосвайте и не духайте върху почистената кожа преди инжектиране.

Стъпка 7. Отстранете капачката на иглата

Силно издърпайте право напред, за да отстраните капачката от предварително напълнената спринцовка. Възможно е да видите капка течност на върха на иглата. Това е нормално.

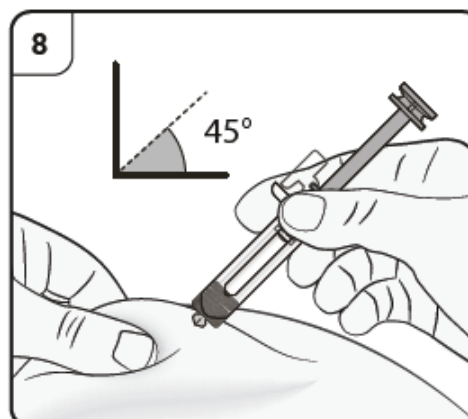
Не поставяйте отново капачката на иглата. Изхвърлете капачката на иглата.



Стъпка 8. Въведете иглата

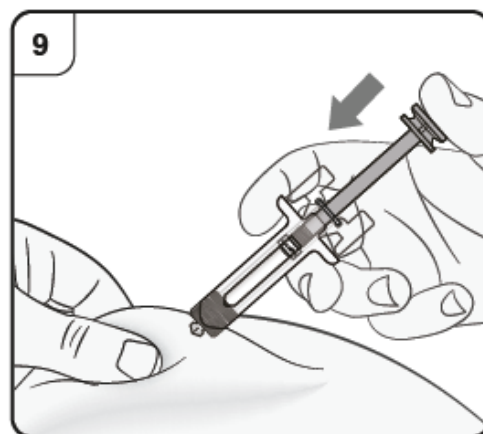
Внимателно захванете кожата на мястото на инжектиране и задръжте кожната гънка, докато инжектирате. С другата ръка въведете иглата в кожата под ъгъл от приблизително 45 градуса, както е показано.

Не натискайте буталото, докато въвеждате иглата.



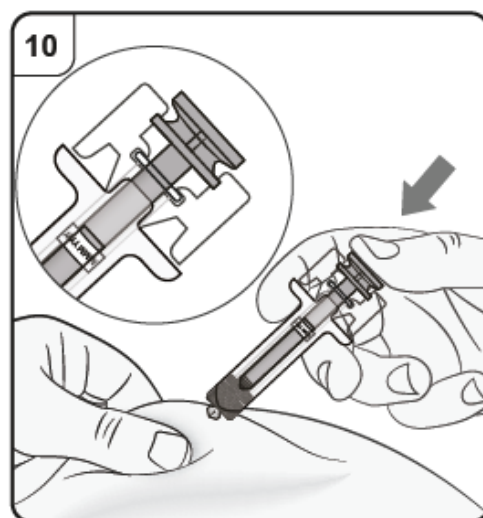
Стъпка 9. Започнете инжектирането

Продължавайте да държите кожата, както е захваната. Бавно натиснете буталото **докрай**. Това гарантира инжектирането на пълната доза.



Стъпка 10. Завършване на инжектирането

Уверете се, че накрайникът на буталото е между клипсовете на предпазителя на спринцовката, както е показано. Това гарантира, че предпазителят е активиран и ще покрие иглата след приключване на инжектирането.



Стъпка 11. Освободете буталото

Докато държите предварително напълнената спринцовка на мястото на инжектиране, бавно освободете буталото, докато предпазителят автоматично покрие иглата. Отстранете предварително напълнената спринцовка от мястото на инжектиране и отпуснете захванатата кожа.

Възможно е да има малко количество кръв на мястото на инжектиране. Можете да притиснете късче памук или марля върху мястото на инжектиране, докато спре кръвенето. **Не** разтривайте мястото на инжектиране. Може да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка, ако е необходимо.

Забележка: Ако се нуждаете от повече от една предварително напълнена спринцовка за прилагане на пълната доза, изхвърлете използваната предварително напълнена спринцовка, както е описано в Стъпка 12.

Повторете отново Стъпка 2 до Стъпка 12 за всички предварително напълнени спринцовки, които са необходими за прилагане на пълната доза.

Поставяйте инжекциите веднага една след друга.

Уверете се, че инжекциите се поставят най-малко на 2 cm разстояние една от друга.

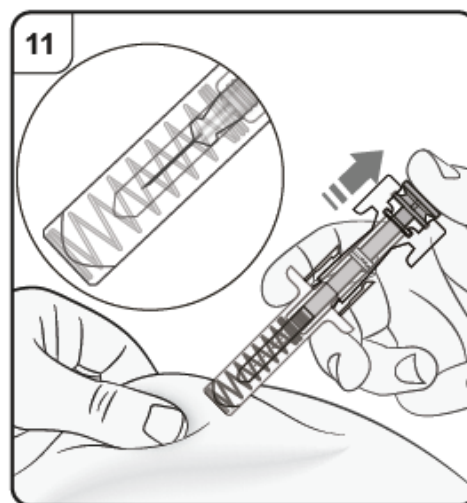
След поставяне на инжекцията

Стъпка 12. Изхвърлете предварително напълнената спринцовка

Веднага след употреба изхвърлете използваната предварително напълнена спринцовка в контейнер за остри предмети (т.е. затварящ се, устойчив на пробиване контейнер или подобен).

Не се опитвайте да поставите капачката на иглата отново на спринцовката.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт относно правилното изхвърляне на контейнера за остри предмети. Възможно е да има местни разпоредби за изхвърляне.



Листовка: информация за потребителя

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка омализумаб (omalizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xolair и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Xolair
3. Как да използвате Xolair
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xolair
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xolair и за какво се използва

Xolair съдържа активното вещество омализумаб. Омализумаб е изкуствено създаден белтък, който наподобява естествените белтъци, произвеждани от организма. Принадлежи към клас лекарства, наречени моноклонални антитела.

Xolair се използва за лечение на:

- алергична астма
- хроничен риносинусит (възпаление на носа и синусите) с назални полипи

Алергична астма

Това лекарство се използва за предпазване от влошаване на астмата чрез контролиране на симптомите на тежка алергична астма при възрастни, юноши и деца (на и над 6 години), които вече получават лекарства за астма, но при които симптомите на астмата не са добре контролирани от получаваните лекарства, като високи дози инхалаторни кортикостероиди или инхалаторни бета-агонисти.

Хроничен риносинусит с назални полипи

Това лекарство се използва за лечение на хроничен риносинусит с назални полипи при възрастни (на и над 18 години), които вече приемат интраназални кортикостероиди (кортикостероиден спрей за нос), но при които симптомите не са добре контролирани от тези лекарства. Назалните полипи представляват малки израстъци по лигавицата на носа. Xolair спомага за намаляване размера на полипите и подобрява симптомите, включващи запушен нос, загуба на обоняние, секрет в задната част на гърлото и течащ нос.

Xolair действа чрез блокиране на едно вещество, наречено имуноглобулин Е (IgE), което се образува в организма. IgE участва във възникване на вид възпаление, което играе ключова роля в причиняването на алергична астма и хроничен риносинусит с назални полипи.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Xolair

Не използвайте Xolair:

- ако сте алергични към омализумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако мислите, че може да сте алергични към някоя от съставките, информирайте Вашия лекар, тъй като тогава не трябва да използвате Xolair.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Xolair:

- ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб;
- ако имате заболяване, при което Вашата имунна система атакува части на собственото Ви тяло (автоимунно заболяване);
- ако пътувате в регион, където са чести инфекциите, причинени от паразити – Xolair може да отслаби Вашата устойчивост към такива инфекции;
- ако преди сте имали тежка алергична реакция (анафилаксия) например към лекарство, ухапване от насекомо или храна.

Xolair не може да лекува острите симптоми на астма, каквито са внезапните астматични пристъпи. Поради тази причина Xolair не трябва да се използва за лечение на такива симптоми.

Xolair не е предвиден за предпазване или лечение на други заболявания от алергичен тип, каквито са внезапните алергични реакции, синдром на хиперимуноглобулин Е (наследствено имунно заболяване), аспергилоза (белодробно заболяване, свързано с гъбички), хранителна алергия, екзема или уртикария, тъй като Xolair не е проучен при тези заболявания.

Бъдете внимателни за признаци на алергични реакции и други сериозни нежелани реакции

Възможно е Xolair да причини сериозни нежелани реакции. Трябва да внимавате за появата на признаци на подобни състояния, докато използвате Xolair. Потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някакви признаци, показващи наличие на тежка алергична реакция или други сериозни нежелани реакции. Такива признаци са изброени под заглавие „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4.

Важно е да бъдете обучени от Вашия лекар как да разпознавате ранните симптоми на тежките алергични нежелани реакции и как да се справяте с тези реакции, ако настъпят, преди да започнете сами да си поставяте инжекциите Xolair или преди човек без медицинско образование да започне да Ви поставя инжекциите Xolair (вижте точка 3 „Как да използвате Xolair“). Повечето от тежките алергични реакции настъпват при прилагане на първите 3 дози Xolair.

Деца и юноши

Алергична астма

Xolair не се препоръчва при деца на възраст под 6 години. Употребата му при деца под 6 години не е проучена.

Хроничен риносинусит с назални полипи

Xolair не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години. Употребата му при пациенти на възраст под 18 години не е проучена.

Други лекарства и Xolair

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Това е от особена важност, ако приемате:

- лекарства за лечение на инфекции, причинени от паразити, тъй като Xolair може да

- намали ефекта на Вашите лекарства,
- инхалаторни кортикостероиди и други лекарства за лечение на алергична астма.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас ползите и възможните рискове от употребата на това лекарство по време на бременност.

Ако забременеете, докато се лекувате с Xolair, кажете на Вашия лекар незабавно.

Xolair се отделя в кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Xolair да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как да използвате Xolair

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Как се прилага Xolair

Xolair се прилага като инжекция под кожата (позната като подкожна инжекция).

Инжектиране на Xolair

- Вие и Вашият лекар ще решите дали трябва сами да си поставяте инжекциите Xolair. Първите 3 дози винаги се прилагат под наблюдение от медицински специалист (вижте точка 2).
- Важно е да бъдете добре обучени как да инжектирате лекарството, преди да го инжектирате на себе си.
- Човекът, който полага грижи за Вас (например родител), също може да Ви поставя инжекцията Xolair след съответното обучение.

За подробни указания как се инжектира Xolair вижте „Указания за употреба на Xolair предварително напълнена писалка“ в края на листовката.

Обучение за разпознаване на сериозни алергични реакции

Също така е важно да не си инжектирате Xolair, ако не сте били обучени от Вашия лекар или медицинска сестра:

- как да разпознавате ранните признаци и симптоми на сериозните алергични реакции;
- какво да правите, ако възникнат такива симптоми.

За повече информация относно ранните признаци и симптоми на сериозните алергични реакции вижте точка 4.

Какво количество да използвате

Вашият лекар ще реши колко Xolair Ви е необходим и колко често ще Ви се прилага. Това зависи от Вашето телесно тегло и от резултатите от изследване на кръвта, проведено преди започване на лечението, за да се определи количеството на IgE в кръвта Ви.

Ще Ви бъдат нужни 1 до 4 инжекции в определено време. Ще се нуждаете от инжекциите или на всеки две седмици, или на всеки четири седмици.

Продължете да приемате настоящите си лекарства за астма и/или назални полипи по време на лечението с Xolair. Не спирайте приема на което и да е лекарство за астма и/или назални полипи без да сте говорили с Вашия лекар.

Може да не наблюдавате незабавно подобрене след започване на лечението с Xolair. При пациенти с назални полипи действието се наблюдава 4 седмици след началото на лечението. При пациенти с астма обикновено са необходими между 12 и 16 седмици, за да получите пълния ефект.

Употреба при деца и юноши

Алергична астма

Xolair може да се използва при деца и юноши на възраст 6 години и повече, които вече получават лечение за астма, но при които симптомите на астмата не се контролират добре от прилаганите лекарства като високи дози инхалаторни кортикостероиди и бета-агонисти. Вашият лекар ще прецени от колко Xolair се нуждае Вашето дете и колко често трябва да му се прилага. Това ще зависи от теглото на детето и резултатите от изследване на кръвта, проведено преди започване на лечението, с цел определяне на нивата на IgE в неговата кръв.

Не се очаква децата (на възраст от 6 до 11 години) да си поставят сами Xolair. Ако техният лекуващ лекар прецени, че е подходящо, човекът, който полага грижи за тях, може да им поставя инжекциите Xolair след като премине съответното обучение.

Xolair предварително напълнени писалки не са предназначени за употреба при деца на възраст под 12 години. Xolair 75 mg предварително напълнена спринцовка и Xolair 150 mg предварително напълнена спринцовка или Xolair прах и разтворител за инжекционен разтвор може да се използват при деца на възраст 6-11 години с алергична астма.

Хроничен риносинусит с назални полипи

Xolair не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години.

Ако сте пропуснали доза Xolair

Ако сте пропуснали уговорения час, свържете се с Вашия лекар или болница, колкото се може по-скоро, за да си запазите нов.

Ако сте забравили да си поставите една доза Xolair, инжектирайте я веднага, когато се сетите. След това говорете с Вашия лекар, за да обсъдите, кога да поставите следващата доза.

Ако сте спрели лечението с Xolair

Не спирайте лечението с Xolair, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите. Прекъсването или спирането на лечението с Xolair може да доведе до нова поява на симптомите Ви.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции, причинени от Xolair, обикновено са леки до умерени, но понякога може да бъдат сериозни.

Сериозни нежелани реакции:

Потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някакви признаци на следните нежелани реакции:

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Тежки алергични реакции (включително анафилактични). Симптомите може да включват обрив, сърбеж или уртикария по кожата, подуване на лицето, устните, езика, ларинкса (гласните струни), трахеята или други части на тялото, бърз пулс, замаяност, обърканост,

- недостиг на въздух, хриптене или затруднение при дишане, посиняване на кожата или устните, припадане и загуба на съзнание. Ако имате анамнеза за тежки алергични реакции (анафилаксия), несвързани с употребата на Xolair, е възможно да сте изложени на повишен риск от развитие на тежка алергична реакция след прилагане на Xolair.
- Системен лупус еритематозес (СЛЕ). Симптомите може да включват мускулна болка, ставна болка и оток, обрив, повишена температура, загуба на тегло и умора.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Синдром на Чърг-Щраус или хиперееозинофилен синдром. Симптомите може да включват един или повече от следните: подуване, болка или обрив по хода на кръвоносните или лимфните съдове, повишаване на броя на определен тип бели кръвни клетки (изразена еозинофилия), влошаващи се проблеми с дишането, запушване на носа, проблеми със сърцето, болка, изтръпване, мравучкане по ръцете и краката.
- Нисък брой на тромбоцитите, чийто симптоми са кръвене и синини, възникващи по-лесно от нормално.
- Серумна болест. Симптомите може да включват един или повече от следните: болки в ставите със или без оток или скованост, обрив, повишена температура, подути лимфни възли, мускулни болки.

Други нежелани ефекти включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишена температура (при деца)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- реакции на мястото на инжектиране, включващи болка, подуване, сърбеж и зачервяване
- болка в горната част на корема
- главоболие (много често при деца)
- чувство за замаяност
- болка в ставите (артралгия)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- чувство за сънливост или умора
- мравучкане или изтръпване на ръцете или ходилата
- припадане, ниско кръвно налягане в седнало или изправено положение (постурална хипотония), зачервяване на лицето
- болки в гърлото, кашлица, остри нарушения на дишането
- гадене, диария, нарушено храносмилане
- сърбеж, копривна треска, обрив, повишена чувствителност на кожата към слънцето
- наддаване на тегло
- грипоподобни симптоми
- оток на ръцете

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- паразитни инфекции

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- мускулна болка и оток на ставите
- косопад

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Holair

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Картонената опаковка, съдържаща предварително напълнената спринцовка, може да се съхранява за общо 48 часа при стайна температура (25°C) преди употреба.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
- Не използвайте, ако опаковката е повредена или показва белези на подправяне.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Holair

- Активно вещество: омализумаб. Една писалка с разтвор от 0,5 ml съдържа 75 mg омализумаб.
- Други съставки: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, Полисорбат 20 и вода за инжекции.

Как изглежда Holair и какво съдържа опаковката

Holair инжекционен разтвор се доставя като бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледо кафяво-жълтеникав разтвор в предварително напълнена писалка.

Holair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка е наличен в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена писалка, и в групови опаковки, съдържащи 3 (3 x 1) или 6 (6 x 1) предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

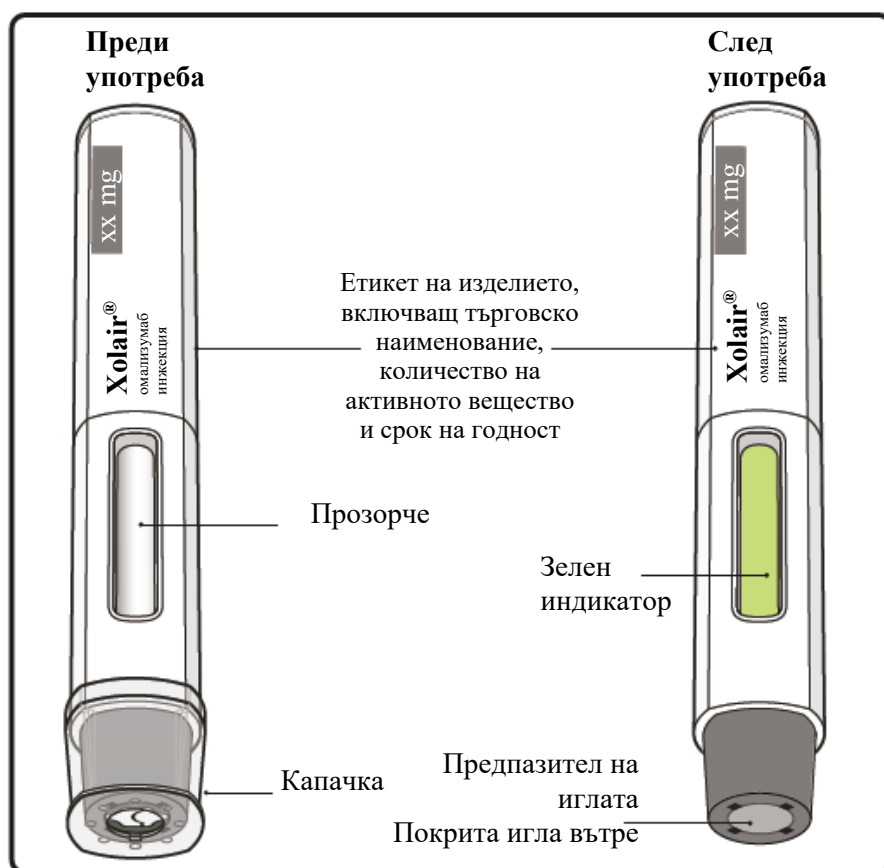
УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА НА XOLAIR ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

Настоящите „Указания за употреба“ съдържат информация как да инжектирате Xolair.

Ако Вашият лекар прецени, че Вие или човекът, който полага грижи за Вас, сте в състояние да поставите инжекциите Xolair в домашни условия, уверете се, че Вашият лекар или медицинска сестра ще покажат на Вас или на човека, който полага грижи за Вас, как да се подготвите и да се инжектирате с Xolair предварително напълнена писалка преди да я използвате за първи път.

Писалката Xolair е предназначена за употреба от пациенти на възраст на и над 12 години.

Уверете се, че сте прочели и разбирате тези „Указания за употреба“ преди да поставите инжекция с писалката Xolair. Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси.



Важна информация, която трябва да знаете, преди да инжектирате Xolair

- Xolair е предназначен само за подкожно инжектиране (инжектиране директно в мастния слой под кожата).
- **Не** използвайте писалката, ако целостта на картонената опаковка е нарушена.
- **Не** използвайте, ако писалката е била изпускана след премахване на капачката.
- **Не** инжектирайте, ако писалката е била извън хладилник за по-дълго време от общо 48 часа. Изхвърлете я (вижте Стъпка 13) и използвайте нова писалка за Вашата инжекция.
- **Не** пипайте и не натискайте предпазителя на иглата, тъй като може да се нараните. Докосването или натискането на предпазителя на иглата може да причини нараняване от убождане с иглата.
- **Не** се опитвайте да използвате повторно или да разглобите писалката.
- **Не** се опитвайте да поставите отново капачката след като вече е свалена.

Съхранение на Holair

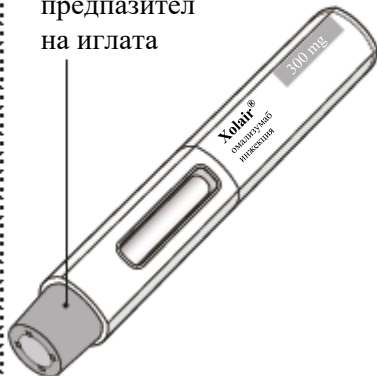
- Съхранявайте в хладилник (2°C до 8°C). Картонената опаковка, съдържаща писалката, може да се съхранява за общо време до 48 часа при стайна температура (25°C) преди употреба.
- **Да не се замразява.**
- Съхранявайте писалката в оригиналната картонена опаковка, докато сте готови да я използвате, за да се предпази от светлина.
- Съхранявайте писалката на място, недостъпно за деца.

ТАБЛИЦА ЗА ДОЗИРАНЕ

Писалките Holair са налични в 3 варианта с различно количество на активното вещество (по една писалка във всяка опаковка). Настоящите указания са предназначени за употреба за всичките 3 варианта.

В зависимост от дозата, която Ви е предписана от Вашия лекар, може да е необходимо да изберете една или повече писалки и да инжектирате съдържанието им с цел да си приложите пълната доза. В Таблицата за дозиране по-долу са показани комбинации от писалки, необходими за прилагане на пълната доза.

Свържете се с Вашия лекар, ако имате въпроси по Таблицата за дозиране.

Xolair 75 mg писалка със син предпазител на иглата		Xolair 150 mg писалка с лилав предпазител на иглата		Xolair 300 mg писалка със сив предпазител на иглата	
Син предпазител на иглата		Лилав предпазител на иглата		Сив предпазител на иглата	
					
Доза	Брой писалки, необходими за дозата	Синя 75 mg	Лилава 150 mg	Сива 300 mg	
75 mg	1 синя				
150 mg	1 лилава				
225 mg	1 синя + 1 лилава				
300 mg	1 сива				
375 mg	1 синя + 1 сива				
450 mg	1 лилава + 1 сива				
525 mg	1 синя + 1 лилава + 1 сива				
600 mg	1 сива + 1 сива				

Подготовка за инжектиране на Xolair

Стъпка 1. Оставете на стайна температура

Извадете от хладилника картонената опаковка, съдържаща писалката, **и я оставете неотворена, за да достигне стайна температура (минимум 30 минути).**

Забележка: ако е необходима повече от една писалка (по една писалка в опаковка), за да си доставите пълната доза (вижте Таблицата за дозиране), извадете всички картонени опаковки от хладилника по едно и също време.

Стъпка 2. Съберете необходимите принадлежности

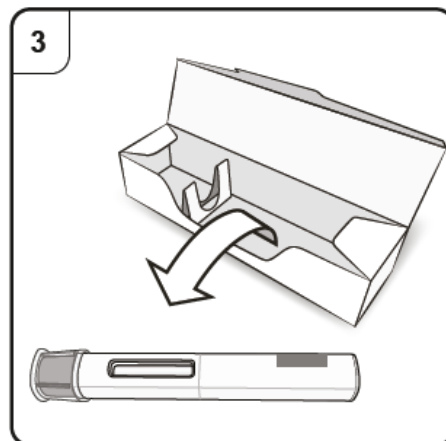
Ще Ви трябват следните принадлежности (не са включени в картонената опаковка):

- Тампон, напоен със спирт
- Късче памук или марля
- Контейнер за остри предмети
- Лепенка

Стъпка 3. Разопаковане

Извадете писалката от картонената опаковка.

Не махайте капачката, докато не сте готови за инжектиране.



Стъпка 4. Огледайте писалката

Погледнете в прозорчето на писалката. Течността вътре трябва да бъде бистра до леко мътна. На цвят може да варира от безцветна до бледакафеникаво-жълта. Възможно е да видите въздушни мехурчета в течността, което е нормално.

- **Не** използвайте писалката, ако в течността има частици или ако течността изглежда прекалено мътна, или твърде кафява.
- **Не** използвайте писалката, ако изглежда повредена.
- **Не** използвайте писалката след изтичане срока на годност („EXP“/„Годен до:“), който е отпечатан върху етикета на писалката и на картонената опаковка.

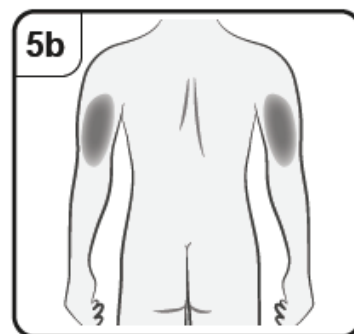
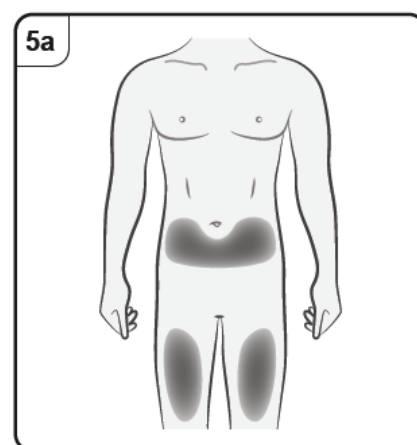
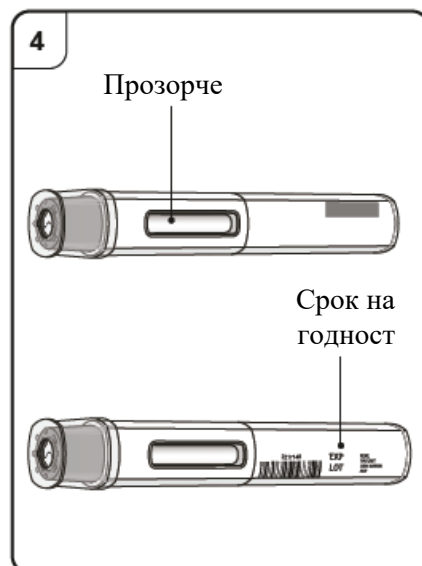
Във всеки от тези случаи се свържете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Стъпка 5. Изберете място на инжектиране

Трябва да поставите инжекцията в предната част на бедрата или долната част на корема, но не и в областта на 5 cm около пъпа.

Не поставяйте инжекцията в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена, бели се или е втвърдена, има белези или стрии.

Забележка: Ако трябва да използвате повече от една писалка за прилагане на цялата доза, уверете се, че инжекциите се поставят на разстояние най-малко 2 cm една от друга. Ако човекът, който полага грижи за Вас, лекар или медицинска сестра Ви поставят инжекцията, може да инжектират също и в горната част на ръката от външната страна.



Инжектиране с Xolair

Стъпка 6. Почистете мястото на инжектиране

Измийте ръцете си.

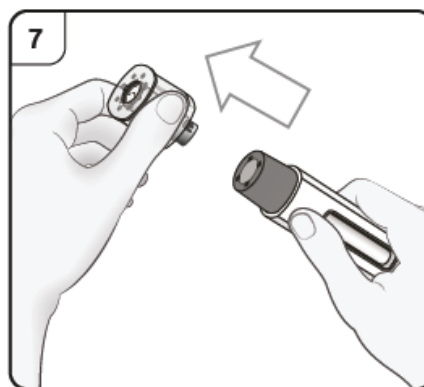
Почистете избраното място на инжектиране с тампон, напоен със спирт. Оставете кожата да изсъхне преди инжектиране.

Не докосвайте и не духайте върху почистената кожа преди инжектиране.

Стъпка 7. Отстранете капачката

Издърпайте капачката право напред, по посока на стрелката.

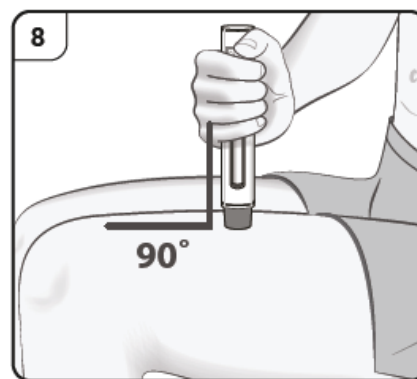
Не поставяйте отново капачката. Изхвърлете капачката.



Стъпка 8. Поставете писалката

Дръжте писалката удобно, като **предпазителят на иглата е поставен директно върху кожата**.

Писалката трябва да бъде под ъгъл от 90° спрямо кожата, както е показано.



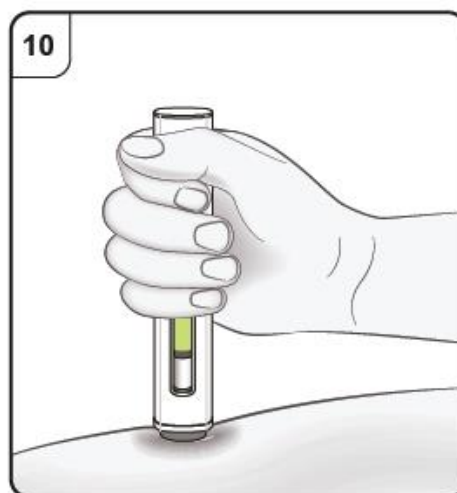
Стъпка 9. Започнете инжектирането

Натиснете и задръжте писалката притисната към кожата. Трябва да чуete **първото щракване**, което показва, че инжектирането е започнало.



Стъпка 10. Наблюдавайте инжектирането

Продължете да държите писалката здраво притисната към кожата. Зеленият индикатор показва хода на инжектирането.



Стъпка 11. Завършване на инжектирането

Трябва да чуете **2-ро щракване**. Това показва, че инжектирането е почти завършено.

Продължавайте да държите писалката на място, докато зеленият индикатор спре да се движи, за да сте сигурни, че инжектирането е завършило. Отстранете писалката от кожата. Иглата автоматично се покрива от предпазителя на иглата. Инжектирането вече е завършено.



След поставяне на инжекцията

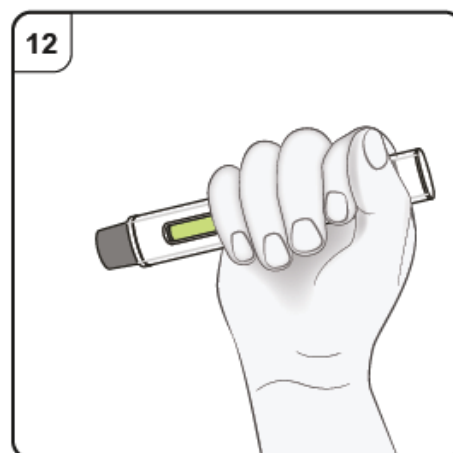
Стъпка 12. Проверете зеления индикатор

Ако зеленият индикатор не е изпълнил изцяло прозорчето, свържете се с Вашия лекар или медицинска сестра.

Възможно е да има малко количество кръв на мястото на инжектиране.

Можете да притиснете късче памук или марля върху мястото на инжектиране, докато спре кървенето.

Не разтривайте мястото на инжектиране. Може да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка, ако е необходимо.



Забележка: Ако се нуждаете от повече от една писалка за прилагане на пълната доза, изхвърлете използваната писалка, както е описано в Стъпка 13.

Повторете отново Стъпка 2 до Стъпка 13 за всички писалки, които са необходими за прилагане на пълната доза.

Поставяйте инжекциите веднага една след друга.

Уверете се, че инжекциите се поставят най-малко на 2 cm разстояние една от друга.

Стъпка 13. Изхвърлете писалката

Веднага след употреба изхвърлете използваната писалка в контейнер за остри предмети (т.е. затварящ се, устойчив на пробиване контейнер или подобен).

Говорете с Вашия лекар или фармацевт относно правилното изхвърляне на контейнера за остри предмети. Възможно е да има местни разпоредби за изхвърляне.

Листовка: информация за потребителя

Xolair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
(предварително напълнена спринцовка с прикрепена игла 26G, лилав предпазител на спринцовката)
омализумаб (omalizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xolair и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Xolair
3. Как да използвате Xolair
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xolair
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xolair и за какво се използва

Xolair съдържа активното вещество омализумаб. Омализумаб е изкуствено създаден белтък, който наподобява естествените белтъци, произвеждани от организма. Принадлежи към клас лекарства, наречени моноклонални антитела.

Xolair се използва за лечение на:

- алергична астма
- хроничен риносинуит (възпаление на носа и синусите) с назални полипи
- хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Алергична астма

Това лекарство се използва за предпазване от влошаване на астмата чрез контролиране на симптомите на тежка алергична астма при възрастни, юноши и деца (на и над 6 години), които вече получават лекарства за астма, но при които симптомите на астмата не са добре контролирани от получаваните лекарства, като високи дози инхалаторни кортикостероиди или инхалаторни бета-агонисти.

Хроничен риносинуит с назални полипи

Това лекарство се използва за лечение на хроничен риносинуит с назални полипи при възрастни (на и над 18 години), които вече приемат интраназални кортикостероиди (кортикостероиден спрей за нос), но при които симптомите не са добре контролирани от тези лекарства. Назалните полипи представляват малки израстъци по лигавицата на носа. Xolair спомага за намаляване размера на полипите и подобрява симптомите, включващи запушен нос, загуба на обоняние, секрет в задната част на гърлото и течаш нос.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Това лекарство се използва за лечение на хронична спонтанна уртикария при възрастни и юноши (на възраст 12 години и по-големи), които вече приемат антихистамини, но чиито симптоми на ХСУ не се контролират добре от приема на тези лекарства.

Xolair действа чрез блокиране на едно вещество, наречено имуноглобулин Е (IgE), което се образува в организма. IgE участва във възникване на вид възпаление, което играе ключова роля в причиняването на алергична астма, хроничен риносинусит с назални полипи и ХСУ.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Xolair

Не използвайте Xolair:

- ако сте алергични към омализумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако мислите, че може да сте алергични към някоя от съставките, информирайте Вашия лекар, тъй като тогава не трябва да използвате Xolair.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Xolair:

- ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб;
- ако имате заболяване, при което Вашата имунна система атакува части на собственото Ви тяло (автоимунно заболяване);
- ако пътувате в регион, където са чести инфекциите, причинени от паразити - Xolair може да отслаби Вашата устойчивост към такива инфекции;
- ако преди сте имали тежка алергична реакция (анафилаксия) например към лекарство, ухапване от насекомо или храна;
- ако някога сте имали алергична реакция към латекс. Капачката на иглата на спринцовката може да съдържа естествен каучук (латекс).

Xolair не може да лекува острите симптоми на астма, каквито са внезапните астматични пристъпи. Поради тази причина Xolair не трябва да се използва за лечение на такива симптоми.

Xolair не е предвиден за предпазване или лечение на други заболявания от алергичен тип, каквито са внезапните алергични реакции, синдром на хиперимуноглобулин Е (наследствено имунно заболяване), аспергилоза (белодробно заболяване, свързано с гъбички), хранителна алергия, екзема или уртикария, тъй като Xolair не е проучен при тези заболявания.

Бъдете внимателни за признаци на алергични реакции и други сериозни нежелани реакции

Възможно е Xolair да причини сериозни нежелани реакции. Трябва да внимавате за появата на признаци на подобни състояния, докато използвате Xolair. Потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някакви признаци, показващи наличие на тежка алергична реакция или други сериозни нежелани реакции. Такива признаци са изброени под заглавие „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4.

Важно е да бъдете обучени от Вашия лекар как да разпознавате ранните симптоми на тежките алергични нежелани реакции и как да се справяте с тези реакции, ако настъпят, преди да започнете сами да си поставяте инжекциите Xolair или преди човек без медицинско образование да започне да Ви поставя инжекциите Xolair (вижте точка 3 „Как да използвате Xolair“). Повечето от тежките алергични реакции настъпват при прилагане на първите 3 дози Xolair.

Деца и юноши

Алергична астма

Xolair не се препоръчва при деца на възраст под 6 години. Употребата му при деца под 6 години не е проучена.

Хроничен риносинусит с назални полипи

Xolair не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години. Употребата му при пациенти на възраст под 18 години не е проучена.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Xolair не се препоръчва при деца на възраст под 12 години. Употребата му при деца на възраст под 12 години не е проучена.

Други лекарства и Xolair

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Това е от особена важност, ако приемате:

- лекарства за лечение на инфекции, причинени от паразити, тъй като Xolair може да намали ефекта на Вашите лекарства,
- инхалаторни кортикостероиди и други лекарства за лечение на алергична астма.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас ползите и възможните рискове от употребата на това лекарство по време на бременност.

Ако забременеете, докато се лекувате с Xolair, кажете на Вашия лекар незабавно.

Xolair се отделя в кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Xolair да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как да използвате Xolair

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Как се прилага Xolair

Xolair се прилага като инжекция под кожата (позната като подкожна инжекция).

Инжектиране на Xolair

- Вие и Вашият лекар ще решите дали трябва сами да си поставяте инжекциите Xolair. Първите 3 дози винаги се прилагат под наблюдение от медицински специалист (вижте точка 2).
- Важно е да бъдете добре обучени как да инжектирате лекарството, преди да го инжектирате на себе си.
- Човекът, който полага грижи за Вас (например родител), също може да Ви поставя инжекцията Xolair след съответното обучение.

За подробни указания как се инжектира Xolair вижте „Указания за употреба на Xolair предварително напълнена спринцовка“ в края на листовката.

Обучение за разпознаване на сериозни алергични реакции

Също така е важно да не си инжектирате Xolair, ако не сте били обучени от Вашия лекар или медицинска сестра:

- как да разпознавате ранните признаци и симптоми на сериозните алергични реакции;
- какво да правите, ако възникнат такива симптоми.

За повече информация относно ранните признаци и симптоми на сериозните алергични реакции вижте точка 4.

Какво количество да използвате

Алергична астма и хроничен риносинусит с назални полипи

Вашият лекар ще реши колко Xolair Ви е необходим и колко често ще Ви се прилага. Това зависи от Вашето телесно тегло и от резултатите от изследване на кръвта, проведено преди започване на лечението, за да се определи количеството на IgE в кръвта Ви.

Ще Ви бъдат нужни 1 до 4 инжекции в определено време. Ще се нуждаете от инжекциите или на всеки две седмици, или на всеки четири седмици.

Продължете да приемате настоящите си лекарства за астма и/или назални полипи по време на лечението с Xolair. Не спирайте приема на което и да е лекарство за астма и/или назални полипи без да сте говорили с Вашия лекар.

Може да не наблюдавате незабавно подобрение след започване на лечението с Xolair. При пациенти с назални полипи действието се наблюдава 4 седмици след началото на лечението. При пациенти с астма обикновено са необходими между 12 и 16 седмици, за да получите пълния ефект.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Ще Ви бъдат нужни две инжекции от 150 mg на всеки четири седмици.

Продължете да приемате Вашите настоящи лекарства за лечение на ХСУ по време на лечението с Xolair. Не спирайте да приемате нито едно лекарство, без да говорите с Вашия лекар.

Употреба при деца и юноши

Алергична астма

Xolair може да се използва при деца и юноши на възраст 6 години и повече, които вече получават лечение за астма, но при които симптомите на астмата не се контролират добре от прилаганите лекарства като високи дози инхалаторни кортикостероиди и бета-агонисти. Вашият лекар ще прецени от колко Xolair се нуждае Вашето дете и колко често трябва да му се прилага. Това ще зависи от теглото на детето и резултатите от изследване на кръвта, проведено преди започване на лечението, с цел определяне на нивата на IgE в неговата кръв.

Не се очаква децата (на възраст от 6 до 11 години) да си поставят сами Xolair. Ако техният лекуващ лекар прецени, че е подходящо, човекът, който полага грижи за тях, може да им поставя инжекциите Xolair след като премине съответното обучение.

Хроничен риносинусит с назални полипи

Xolair не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Xolair може да се използва при юноши на възраст 12 години и по-големи, които вече приемат антихистамини, но чиито симптоми на ХСУ не се контролират добре от приема на тези лекарства. Дозата при юноши на възраст 12 години и по-големи е същата както при възрастни.

Ако сте пропуснали доза Xolair

Ако сте пропуснали уговорения час, свържете се с Вашия лекар или болница, колкото се може по-скоро, за да си запазите нов.

Ако сте забравили да си поставите една доза Xolair, инжектирайте я веднага, когато се сетите. След това говорете с Вашия лекар, за да обсъдите, кога да поставите следващата доза.

Ако сте спрели лечението с Xolair

Не спирайте лечението с Xolair, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите. Прекъсването или спирането на лечението с Xolair може да доведе до нова поява на симптомите Ви.

Въпреки това, ако се лекувате за ХСУ, Вашият лекар може да спира лечението Ви с Xolair от време на време, така че симптомите Ви да бъдат оценени. Следвайте указанията на Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции, причинени от Xolair, обикновено са леки до умерени, но понякога може да бъдат сериозни.

Сериозни нежелани реакции:

Потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някакви признаци на следните нежелани реакции:

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Тежки алергични реакции (включително анафилактични). Симптомите може да включват обрив, сърбеж или уртикария по кожата, подуване на лицето, устните, езика, ларинкса (гласните струни), трахеята или други части на тялото, бърз пулс, замаяност, обърканост, недостиг на въздух, хриптене или затруднение при дишане, посиняване на кожата или устните, припадане и загуба на съзнание. Ако имате анамнеза за тежки алергични реакции (анафилаксия), несвързани с употребата на Xolair, е възможно да сте изложени на повишен риск от развитие на тежка алергична реакция след прилагане на Xolair.
- Системен лупус еритематозес (СЛЕ). Симптомите може да включват мускулна болка, ставна болка и оток, обрив, повишена температура, загуба на тегло и умора.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Синдром на Чърг-Щраус или хиперезинофилен синдром. Симптомите може да включват един или повече от следните: подуване, болка или обрив по хода на кръвоносните или лимфните съдове, повишаване на броя на определен тип бели кръвни клетки (изразена еозинофилия), влошаващи се проблеми с дишането, запушване на носа, проблеми със сърцето, болка, изтръпване, мравучкане по ръцете и краката.
- Нисък брой на тромбоцитите, чийто симптоми са кръвене и синини, възникващи по-лесно от нормално.
- Серумна болест. Симптомите може да включват един или повече от следните: болки в ставите със или без оток или скованост, обрив, повишена температура, подути лимфни възли, мускулни болки.

Други нежелани ефекти включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишена температура (при деца)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- реакции на мястото на инжектиране, включващи болка, подуване, сърбеж и зачервяване
- болка в горната част на корема

- главоболие (много често при деца)
- инфекция на горни дихателни пътища, като възпаление на фаринкса и простуда
- усещане за тежест или болка в областта на бузите и челото (синусит, главоболие в областта на синусите)
- болка в ставите (артралгия)
- чувство за замаяност

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- чувство за сънливост или умора
- мравучкане или изтръпване на ръцете или ходилата
- припадане, ниско кръвно налягане в седнало или изправено положение (постурална хипотония), зачервяване на лицето
- болки в гърлото, кашлица, остри нарушения на дишането
- гадене, диария, нарушено храносмилане
- сърбеж, копривна треска, обрив, повишена чувствителност на кожата към слънцето
- наддаване на тегло
- грипоподобни симптоми
- оток на ръцете

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- паразитни инфекции

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- мускулна болка и оток на ставите
- косопад

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xolair

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Картонената опаковка, съдържаща предварително напълнената спринцовка, може да се съхранява за общо 48 часа при стайна температура (25°C) преди употреба.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
- Не използвайте, ако опаковката е повредена или показва белези на подправяне.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xolair

- Активно вещество: омализумаб. Една спринцовка с разтвор от 1 ml съдържа 150 mg омализумаб.
- Други съставки: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, Полисорбат 20 и вода за инжекции.
- Защитната капачка на иглата може да съдържа естествен каучук (латекс).

Как изглежда Xolair и какво съдържа опаковката

Xolair инжекционен разтвор се доставя като бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледо кафяво-жълтеникав разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Xolair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с прикрепена игла 26G и лилав предпазител на спринцовката е наличен в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка, и в групови опаковки, съдържащи 4 (4 x 1), 6 (6 x 1) или 10 (10 x 1) предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

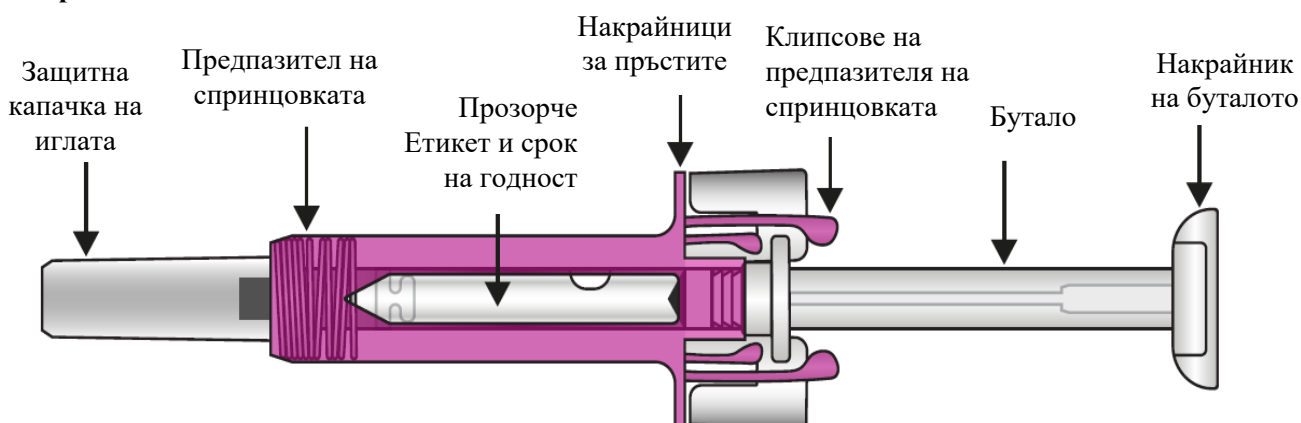
Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА НА XOLAIR ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

Прочетете внимателно указанията ИЗЦЯЛО преди поставяне на инжекцията. Ако Вашият лекар прецени, че Вие или човекът, който полага грижи за Вас, сте в състояние да поставите инжекциите Xolair в домашни условия, трябва да бъдете обучени от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт преди да поставите инжекцията на себе си или на друг. Не се очаква децата (на възраст от 6 до под 12 години) да си поставят сами инжекциите Xolair, ако обаче се прецени от техния лекуващ лекар, че е подходящо, човекът, който полага грижи за тях, може да им поставя инжекциите Xolair след съответно обучение. Кутията съдържа Xolair предварително напълнена(и) спринцовка(и), в отделен запечатан пластмасов блистер.

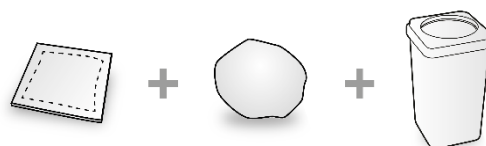
Вашата спринцовка Xolair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка



След инжектиране на лекарството предпазителят на спринцовката се активира и покрива иглата. Това служи като защита от случайно убождане с иглата.

От какво друго се нуждаете при поставяне на инжекцията:

- Тампон, напоен със спирт.
- Късче памук или марля.
- Контейнер за остри предмети.



Важна информация за безопасност

Внимание: Съхранявайте спринцовката на място, недостъпно за деца.

- Защитната капачка на иглата може да съдържа естествен каучук (латекс), с който не трябва да работят хора с чувствителност към това вещество.
- Не отваряйте запечатаната картонена опаковка, докато не сте готови да използвате това лекарство.
- Не използвайте това лекарство, ако целостта на картонената опаковка или на пластмасовия блистер е нарушена, тъй като може да не е безопасно за употреба.
- Не използвайте, ако спринцовката е била изпусната върху твърда повърхност или е изпусната след премахване на защитната капачка на иглата.
- Никога не оставяйте спринцовката на места, където други хора може да имат достъп до нея.
- Не разклащайте спринцовката.
- Внимавайте да не докосвате клипсовете на предпазителя на спринцовката преди употреба. Ако ги докоснете, е възможно предпазителят на спринцовката да се активира преждевременно.
- Не махайте защитната капачка на иглата до момента непосредствено преди прилагане на

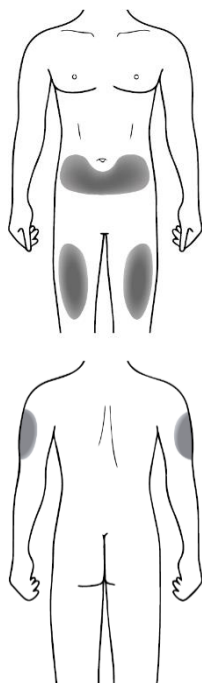
инжекцията.

- Спринцовката не може да се използва повторно. Изхвърлете използваната спринцовка веднага след употреба в контейнер за остри предмети.

Съхранение на Holair инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

- Съхранявайте това лекарство, запечатано в неговата картонена опаковка, за да се предпази от светлина. Съхранявайте в хладилник между 2°C и 8°C. **ДА НЕ СЕ ЗАМРАЗЯВА.**
- Не забравяйте да извадите спринцовката от хладилника и да я оставите да достигне стайна температура (25°C) преди да я подготвите за инжектиране (това ще отнеме около 30 минути). Оставете спринцовката в кутията, за да се предпази от светлина. Общото време, за което спринцовката се държи на стайна температура (25°C) преди употреба, не трябва да бъде повече от 48 часа.
- Не използвайте спринцовката след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия и етикета на спринцовката. Ако е изтекъл, върнете цялата опаковка в аптеката.

Място на инжектиране



Мястото на инжектиране е мястото върху тялото, където ще приложите инжекцията.

- Препоръчителното място е предната част на бедрата. Можете също така да използвате долната част на корема, но **не** и областта на 5 сантиметра около пъпа.
- Ако трябва да поставите повече от една инжекция за прилагане на цялата доза, изберете различно място на инжектиране за всяка инжекция.
- Не поставяйте инжекцията в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или е втвърдена. Избягвайте области с белези или стрии.

Ако човекът, който полага грижи за Вас, Ви поставя инжекцията, може да се използва също така и външната страна на горната част на ръката.

Подготовка на Xolair инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за приложение

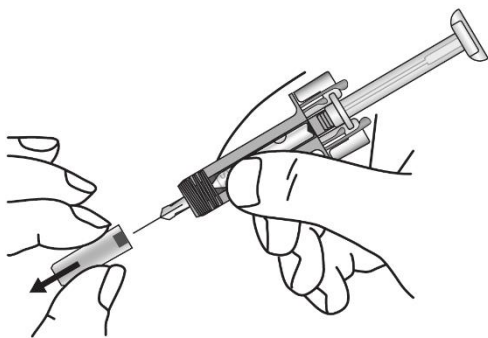
Забележка: В зависимост от дозата, която Ви е предписана от Вашия лекар, може да е необходимо да подготвите една или повече предварително напълнени спринцовки и да инжектирате съдържанието им. Следващата таблица дава примери за това, колко инжекции със съответното количество активно вещество са необходими за определена доза:

Доза	Необходими спринцовки за дозата	
75 mg	1 синя (75 mg)	
150 mg	1 лилава (150 mg)	
225 mg	1 синя (75 mg) + 1 лилава (150 mg)	
300 mg	2 лилави (150 mg)	
375 mg	1 синя (75 mg) + 2 лилави (150 mg)	
450 mg	3 лилави (150 mg)	
525 mg	1 синя (75 mg) + 3 лилави (150 mg)	
600 mg	4 лилави (150 mg)	

1. Извадете кутията, съдържаща спринцовката, от хладилника и я оставете **неотворена** за около 30 минути, така че да достигне стайна температура (оставете спринцовката в кутията, за да се предпази от светлината).
2. Когато сте готови да използвате спринцовката, измийте старателно ръцете си със сапун и вода.
3. Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт.
4. Извадете пластмасовия блистер от кутията и отлепете хартиеното покритие. Извадете спринцовката от блистера, като я хванете по средата на лилавия предпазител на спринцовката.
5. Огледайте спринцовката. Течността трябва да е бистра до леко мътна. На цвят може да варира от безцветна до бледокафеникаво-жълта. Възможно е да видите въздушно мехурче, което е нормално. **НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ**, ако спринцовката е счупена или течността изглежда твърде мътна или твърде кафява, или съдържа видими частици. Във всички тези случаи върнете цялата опаковка в аптеката.
6. Като държите спринцовката хоризонтално, погледнете в прозорчето, за да проверите срока на годност, отпечатан върху етикета. Забележка: Вътрешната част на спринцовката може да се завърти, така че етикетът да може да се прочете през прозорчето. **НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ**, ако продуктът е с изтекъл срок на годност. Ако срокът на годност е изтекъл, върнете цялата опаковка в аптеката.

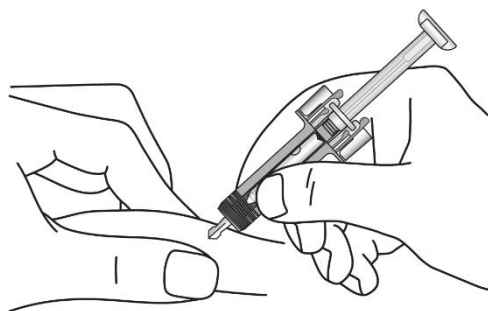
Как да използвате Xolair инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1



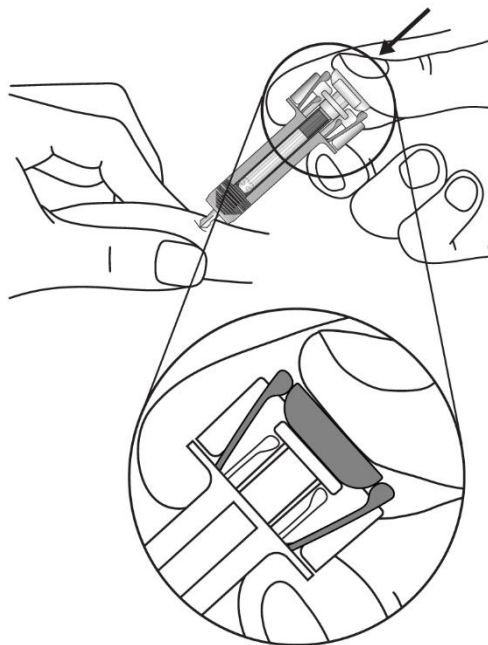
Внимателно отстранете защитната капачка на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачката на иглата. Възможно е да видите капка течност на върха на иглата. Това е нормално.

2



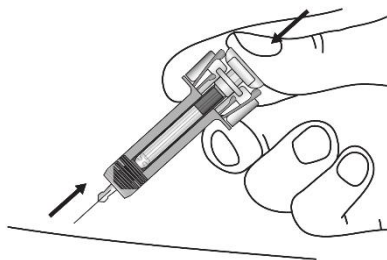
Внимателно захванете кожата на мястото на инжектиране и въведете иглата, както е показано. Въведете иглата докрай, за да осигурите прилагането на цялото количество лекарство.

3



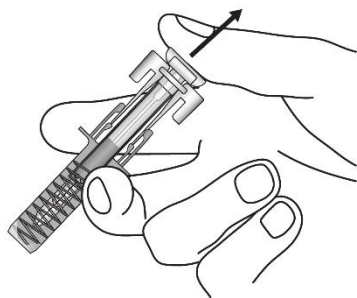
Дръжте спринцовката така, както е показано. **Бавно** натиснете буталото **докрай**, така че накрайникът на буталото да застане изцяло между клипсовете на предпазителя на спринцовката.

4



Дръжте буталото натиснато докрай, докато внимателно отстранявате иглата от мястото на инжектиране.

5



Бавно освободете буталото и позволете на предпазителя на спринцовката автоматично да покрие откритата игла.

Възможно е да има малко количество кръв на мястото на инжектиране. Можете да притиснете късче памук или марля върху мястото на инжектиране и да подържите около 30 секунди. Не разтривайте мястото на инжектиране. Може да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка, ако е необходимо.

Инструкции за изхвърляне



Изхвърлете използваната спринцовка незабавно в контейнера за остри предмети (затварящ се, устойчив на пробиване контейнер). В името на Вашето здраве и безопасност и тези на другите, иглите и използваните спринцовки **никога не трябва** да се използват повторно. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Листовка: информация за потребителя

Xolair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
(предварително напълнена спринцовка с прикрепена игла 27G, лилаво бутало)
Xolair 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
омализумаб (omalizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xolair и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Xolair
3. Как да използвате Xolair
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xolair
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xolair и за какво се използва

Xolair съдържа активното вещество омализумаб. Омализумаб е изкуствено създаден белтък, който наподобява естествените белтъци, произвеждани от организма. Принадлежи към клас лекарства, наречени моноклонални антитела.

Xolair се използва за лечение на:

- алергична астма
- хроничен риносинусит (възпаление на носа и синусите) с назални полипи
- хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Алергична астма

Това лекарство се използва за предпазване от влошаване на астмата чрез контролиране на симптомите на тежка алергична астма при възрастни, юноши и деца (на и над 6 години), които вече получават лекарства за астма, но при които симптомите на астмата не са добре контролирани от получаваните лекарства, като високи дози инхалаторни кортикостероиди или инхалаторни бета-агонисти.

Хроничен риносинусит с назални полипи

Това лекарство се използва за лечение на хроничен риносинусит с назални полипи при възрастни (на и над 18 години), които вече приемат интраназални кортикостероиди (кортикостероиден спрей за нос), но при които симптомите не са добре контролирани от тези лекарства. Назалните полипи представляват малки израстъци по лигавицата на носа. Xolair спомага за намаляване размера на полипите и подобрява симптомите, включващи запушен нос, загуба на обоняние, секрет в задната част на гърлото и течаш нос.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Това лекарство се използва за лечение на хронична спонтанна уртикария при възрастни и юноши (на възраст 12 години и по-големи), които вече приемат антихистамини, но чиито симптоми на ХСУ не се контролират добре от приема на тези лекарства.

Xolair действа чрез блокиране на едно вещество, наречено имуноглобулин Е (IgE), което се образува в организма. IgE участва във възникване на вид възпаление, което играе ключова роля в причиняването на алергична астма, хроничен риносинусит с назални полипи и ХСУ.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Xolair

Не използвайте Xolair:

- ако сте алергични към омализумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако мислите, че може да сте алергични към някоя от съставките, информирайте Вашия лекар, тъй като тогава не трябва да използвате Xolair.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Xolair:

- ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб;
- ако имате заболяване, при което Вашата имунна система атакува части на собственото Ви тяло (автоимунно заболяване);
- ако пътувате в регион, където са чести инфекциите, причинени от паразити - Xolair може да отслаби Вашата устойчивост към такива инфекции;
- ако преди сте имали тежка алергична реакция (анафилаксия) например към лекарство, ухапване от насекомо или храна.

Xolair не може да лекува остри симптоми на астма, каквито са внезапните астматични пристъпи. Поради тази причина Xolair не трябва да се използва за лечение на такива симптоми.

Xolair не е предвиден за предпазване или лечение на други заболявания от алергичен тип, каквито са внезапните алергични реакции, синдром на хиперимуноглобулин Е (наследствено имунно заболяване), аспергилоза (белодробно заболяване, свързано с гъбички), хранителна алергия, екзема или уртикария, тъй като Xolair не е проучен при тези заболявания.

Бъдете внимателни за признаци на алергични реакции и други сериозни нежелани реакции

Възможно е Xolair да причини сериозни нежелани реакции. Трябва да внимавате за появата на признаци на подобни състояния, докато използвате Xolair. Потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някакви признаци, показващи наличие на тежка алергична реакция или други сериозни нежелани реакции. Такива признаци са изброени под заглавие „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4.

Важно е да бъдете обучени от Вашия лекар как да разпознавате ранните симптоми на тежките алергични нежелани реакции и как да се справяте с тези реакции, ако настъпят, преди да започнете сами да си поставяте инжекциите Xolair или преди човек без медицинско образование да започне да Ви поставя инжекциите Xolair (вижте точка 3 „Как да използвате Xolair“). Повечето от тежките алергични реакции настъпват при прилагане на първите 3 дози Xolair.

Деца и юноши

Алергична астма

Xolair не се препоръчва при деца на възраст под 6 години. Употребата му при деца под 6 години не е проучена.

Хроничен риносинусит с назални полипи

Xolair не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години. Употребата му при пациенти на възраст под 18 години не е проучена.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Xolair не се препоръчва при деца на възраст под 12 години. Употребата му при деца на възраст под 12 години не е проучена.

Други лекарства и Xolair

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Това е от особена важност, ако приемате:

- лекарства за лечение на инфекции, причинени от паразити, тъй като Xolair може да намали ефекта на Вашите лекарства,
- инхалаторни кортикостероиди и други лекарства за лечение на алергична астма.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас ползите и възможните рискове от употребата на това лекарство по време на бременност.

Ако забременеете, докато се лекувате с Xolair, кажете на Вашия лекар незабавно.

Xolair се отделя в кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Xolair да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как да използвате Xolair

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Как се прилага Xolair

Xolair се прилага като инжекция под кожата (позната като подкожна инжекция).

Инжектиране на Xolair

- Вие и Вашият лекар ще решите дали трябва сами да си поставяте инжекциите Xolair. Първите 3 дози винаги се прилагат под наблюдение от медицински специалист (вижте точка 2).
- Важно е да бъдете добре обучени как да инжектирате лекарството, преди да го инжектирате на себе си.
- Човекът, който полага грижи за Вас (например родител), също може да Ви поставя инжекцията Xolair след съответното обучение.

За подробни указания как се инжектира Xolair вижте „Указания за употреба на Xolair предварително напълнена спринцовка“ в края на листовката.

Обучение за разпознаване на сериозни алергични реакции

Също така е важно да не си инжектирате Xolair, ако не сте били обучени от Вашия лекар или медицинска сестра:

- как да разпознавате ранните признаци и симптоми на сериозните алергични реакции;
- какво да правите, ако възникнат такива симптоми.

За повече информация относно ранните признаци и симптоми на сериозните алергични

реакции вижте точка 4.

Какво количество да използвате

Алергична астма и хроничен риносинусит с назални полипи

Вашият лекар ще реши колко Xolair Ви е необходим и колко често ще Ви се прилага. Това зависи от Вашето телесно тегло и от резултатите от изследване на кръвта, проведено преди започване на лечението, за да се определи количеството на IgE в кръвта Ви.

Ще Ви бъдат нужни 1 до 4 инжекции в определено време. Ще се нуждаете от инжекциите или на всеки две седмици, или на всеки четири седмици.

Продължете да приемате настоящите си лекарства за астма и/или назални полипи по време на лечението с Xolair. Не спирайте приема на което и да е лекарство за астма и/или назални полипи без да сте говорили с Вашия лекар.

Може да не наблюдавате незабавно подобрене след започване на лечението с Xolair. При пациенти с назални полипи действието се наблюдава 4 седмици след началото на лечението. При пациенти с астма обикновено са необходими между 12 и 16 седмици, за да получите пълния ефект.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Ще Ви бъдат нужни две инжекции от 150 mg или една инжекция от 300 mg на всеки четири седмици.

Продължете да приемате Вашите настоящи лекарства за лечение на ХСУ по време на лечението с Xolair. Не спирайте да приемате нито едно лекарство, без да говорите с Вашия лекар.

Употреба при деца и юноши

Алергична астма

Xolair може да се използва при деца и юноши на възраст 6 години и повече, които вече получават лечение за астма, но при които симптомите на астмата не се контролират добре от прилаганите лекарства като високи дози инхалаторни кортикостероиди и бета-агонисти. Вашият лекар ще прецени от колко Xolair се нуждае Вашето дете и колко често трябва да му се прилага. Това ще зависи от теглото на детето и резултатите от изследване на кръвта, проведено преди започване на лечението, с цел определяне на нивата на IgE в неговата кръв.

Не се очаква децата (на възраст от 6 до 11 години) да си поставят сами Xolair. Ако техният лекуващ лекар прецени, че е подходящо, човекът, който полага грижи за тях, може да им поставя инжекциите Xolair след като премине съответното обучение.

Xolair предварително напълнени спринцовки не са предназначени за употреба при деца на възраст под 12 години. Xolair 75 mg предварително напълнена спринцовка и Xolair 150 mg предварително напълнена спринцовка или Xolair прах и разтворител за инжекционен разтвор може да се използват при деца на възраст 6-11 години с алергична астма.

Хроничен риносинусит с назални полипи

Xolair не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Xolair може да се използва при юноши на възраст 12 години и по-големи, които вече приемат антихистамини, но чиито симптоми на ХСУ не се контролират добре от приема на тези лекарства. Дозата при юноши на възраст 12 години и по-големи е същата както при възрастни.

Ако сте пропуснали доза Xolair

Ако сте пропуснали уговорения час, свържете се с Вашия лекар или болница, колкото се може по-скоро, за да си запазите нов.

Ако сте забравили да си поставите една доза Xolair, инжектирайте я веднага, когато се сетите. След това говорете с Вашия лекар, за да обсъдите, кога да поставите следващата доза.

Ако сте спрели лечението с Xolair

Не спирайте лечението с Xolair, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите. Прекъсването или спирането на лечението с Xolair може да доведе до нова поява на симптомите Ви.

Въпреки това, ако се лекувате за ХСУ, Вашият лекар може да спира лечението Ви с Xolair от време на време, така че симптомите Ви да бъдат оценени. Следвайте указанията на Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции, причинени от Xolair, обикновено са леки до умерени, но понякога може да бъдат сериозни.

Сериозни нежелани реакции:

Потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някакви признаци на следните нежелани реакции:

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Тежки алергични реакции (включително анафилактични). Симптомите може да включват обрив, сърбеж или уртикария по кожата, подуване на лицето, устните, езика, ларинкса (гласните струни), трахеята или други части на тялото, бърз пулс, замаяност, обърканост, недостиг на въздух, хриптене или затруднение при дишане, посиняване на кожата или устните, припадане и загуба на съзнание. Ако имате анамнеза за тежки алергични реакции (анафилаксия), несвързани с употребата на Xolair, е възможно да сте изложени на повишен риск от развитие на тежка алергична реакция след прилагане на Xolair.
- Системен лупус еритематозес (СЛЕ). Симптомите може да включват мускулна болка, ставна болка и оток, обрив, повишена температура, загуба на тегло и умора.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Синдром на Чърг-Щраус или хиперезинофилен синдром. Симптомите може да включват един или повече от следните: подуване, болка или обрив по хода на кръвоносните или лимфните съдове, повишаване на броя на определен тип бели кръвни клетки (изразена еозинофилия), влошаващи се проблеми с дишането, запушване на носа, проблеми със сърцето, болка, изтръпване, мравучкане по ръцете и краката.
- Нисък брой на тромбоцитите, чийто симптоми са кръвене и синини, възникващи по-лесно от нормално.
- Серумна болест. Симптомите може да включват един или повече от следните: болки в ставите със или без оток или скованост, обрив, повишена температура, подути лимфни възли, мускулни болки.

Други нежелани ефекти включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишена температура (при деца)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- реакции на мястото на инжектиране, включващи болка, подуване, сърбеж и зачервяване
- болка в горната част на корема

- главоболие (много често при деца)
- инфекция на горни дихателни пътища, като възпаление на фаринкса и простуда
- усещане за тежест или болка в областта на бузите и челото (синусит, главоболие в областта на синусите)
- болка в ставите (артралгия)
- чувство за замаяност

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- чувство за сънливост или умора
- мравучкане или изтръпване на ръцете или ходилата
- припадане, ниско кръвно налягане в седнало или изправено положение (постурална хипотония), зачервяване на лицето
- болки в гърлото, кашлица, остри нарушения на дишането
- гадене, диария, нарушено храносмилане
- сърбеж, копривна треска, обрив, повишена чувствителност на кожата към слънцето
- наддаване на тегло
- грипоподобни симптоми
- оток на ръцете

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- паразитни инфекции

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- мускулна болка и оток на ставите
- косяпад

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xolair

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Картонената опаковка, съдържаща предварително напълнената спринцовка, може да се съхранява за общо 48 часа при стайна температура (25°C) преди употреба.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
- Не използвайте, ако опаковката е повредена или показва белези на подправяне.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xolair

- Активно вещество: омализумаб.
 - Една спринцовка с разтвор от 1 ml съдържа 150 mg омализумаб.
 - Една спринцовка с разтвор от 2 ml съдържа 300 mg омализумаб
- Други съставки: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, Полисорбат 20 и вода за инъекции.

Как изглежда Xolair и какво съдържа опаковката

Xolair инжекционен разтвор се доставя като бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледо кафяво-жълтеникав разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Xolair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с прикрепена игла 27G и лилаво бутало се доставя в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка, и в групови опаковки, съдържащи 3 (3 x 1) или 6 (6 x 1) предварително напълнени спринцовки.

Xolair 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка се доставя в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка, и в групови опаковки, съдържащи 3 (3 x 1) или 6 (6 x 1) предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Австрия

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Словения

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подобна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по

лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

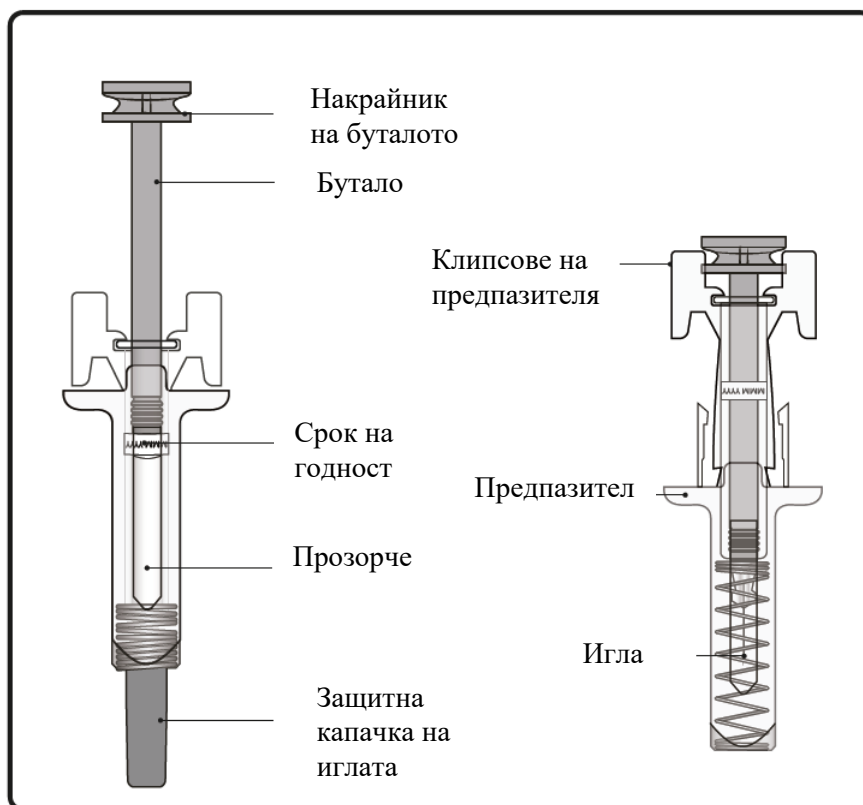
УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА НА XOLAIR ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

Настоящите „Указания за употреба“ съдържат информация как да инжектирате Xolair.

Ако Вашият лекар прецени, че Вие или човекът, който полага грижи за Вас, сте в състояние да поставяте инжекциите Xolair в домашни условия, уверете се, че Вашият лекар или медицинска сестра ще покажат на Вас или на човека, който полага грижи за Вас, как да се подготвите и да се инжектирате с Xolair предварително напълнена спринцовка, преди да я използвате за първи път.

Не се очаква децата на възраст под 12 години да си поставят сами инжекциите Xolair, ако обаче се прецени от техния лекуващ лекар, че е подходящо, човекът, който полага грижи за тях, може да им поставя инжекциите Xolair след съответно обучение.

Уверете се, че сте прочели и разбирате тези „Указания за употреба“ преди да се инжектирате с Xolair предварително напълнена спринцовка. Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси.



Важна информация, която трябва да знаете, преди да си инжектирате Xolair

- Xolair е предназначен само за подкожно инжектиране (инжектиране директно в мастния слой под кожата).
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако целостта на картонената опаковка е нарушена. Ако предварително напълнената спринцовка се доставя с пластмасов блистер, **не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако покритието на пластмасовия блистер е нарушено.
- **Не** използвайте, ако предварително напълнената спринцовка е била изпусната върху твърда повърхност или е изпусната след премахване на защитната капачка на иглата.
- **Не** инжектирайте, ако предварително напълнената спринцовка е била извън хладилник за по-дълго време от общо 48 часа. Изхвърлете я (вижте Стъпка 12) и използвайте нова предварително напълнена спринцовка за Вашата инжекция.

- Предварително напълнената спринцовка има предпазител, който ще се активира, за да покрие иглата, след като инжектирането приключи. Предпазителят ще спомогне за предотвратяване на убождане с иглата на всеки, който борави с предварително напълнената спринцовка след инжектиране.
- **Не** се опитвайте да използвате повторно или да разглобите предварително напълнената спринцовка.
- **Недейте** да изтегляте буталото.

Съхранение на Xolair

- Съхранявайте в хладилник (2°C до 8°C). Картонената опаковка, съдържаща предварително напълнената спринцовка, може да се съхранява преди употреба за общо време до 48 часа при стайна температура (25°C).
- **Да не се** замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в оригиналната картонена опаковка, докато сте готови да я използвате, за да се предпази от светлина.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка на място, недостъпно за деца.

ТАБЛИЦА ЗА ДОЗИРАНЕ

Xolair предварително напълнени спринцовки са налични в 3 варианта с различно количество на активното вещество (по една предварително напълнена спринцовка във всяка опаковка).

Настоящите указания са предназначени за употреба за всичките 3 варианта.

В зависимост от дозата, която Ви е предписана от Вашия лекар, може да е необходимо да подготвите една или повече предварително напълнени спринцовки и да инжектирате съдържанието им с цел да си приложите пълната доза. В Таблицата за дозиране по-долу са показани комбинации от предварително напълнени спринцовки, необходими за прилагане на пълната доза.

	Важно: Ако дозата е за дете на възраст под 12 години, препоръчително е да се използват само сини (75 mg) и лилави (150 mg) предварително напълнени спринцовки. Вижте таблицата за дозиране по-долу относно препоръчителните комбинации предварително напълнени спринцовки за деца на възраст под 12 години.
---	---

Свържете се с Вашия лекар, ако имате въпроси по Таблицата за дозиране.

Xolair 75 mg предварително напълнена спринцовка със синьо бутало		Xolair 150 mg предварително напълнена спринцовка с лилаво бутало		Xolair 300 mg предварително напълнена спринцовка със сиво бутало	
Синьо бутало 		Лилаво бутало 		Сиво бутало 	
ДОЗА	Предварително напълнени спринцовки, необходими за дозата	Синя 75 mg	Лилава 150 mg	Сива 300 mg	
75 mg	1 синя				
150 mg	1 лилава				
225 mg	1 синя + 1 лилава				
300 mg (на и над 12 години)	1 сива				
300 mg (деца под 12 години)	2 лилави				
375 mg (на и над 12 години)	1 синя + 1 сива				
375 mg (деца под 12 години)	1 синя + 2 лилави				
450 mg (на и над 12 години)	1 лилава + 1 сива				
450 mg (деца под 12 години)	3 лилави				
525 mg (на и над 12 години)	1 синя + 1 лилава + 1 сива				
525 mg (деца под 12 години)	1 синя + 3 лилави				
600 mg (на и над 12 години)	2 сиви				
600 mg (деца под 12 години)	4 лилави				

Подготовка за инжектиране на Xolair

Стъпка 1. Оставете на стайна температура

Извадете от хладилника картонената опаковка, съдържаща предварително напълнената спринцовка, **и я оставете неотворена, за да достигне стайна температура (минимум 30 минути).**

Забележка: ако е необходима повече от една предварително напълнена спринцовка (по една предварително напълнена спринцовка в опаковка), за да си доставите пълната доза (вижте Таблицата за дозиране), извадете всички картонени опаковки от хладилника по едно и също време.

Стъпка 2. Съберете необходимите принадлежности

Ще Ви трябват следните принадлежности (не са включени в картонената опаковка):

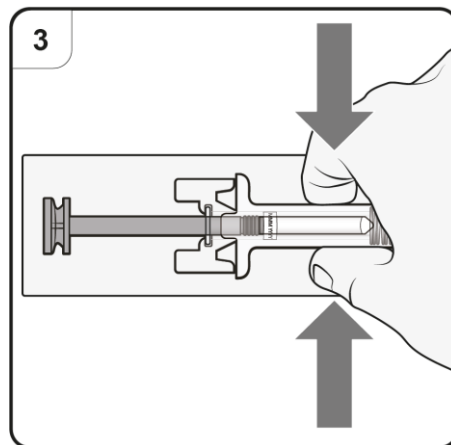
- Тампон, напоен със спирт
- Късче памук или марля
- Контейнер за остри предмети
- Лепенка

Стъпка 3. Разопаковане

Ако предварително напълнената спринцовка се доставя с пластмасов блистер, отворете пластмасовия блистер като отлепите покритието.

Извадете предварително напълнената спринцовка от опаковката като я държите по средата, както е показано.

Не махайте капачката на иглата, докато не сте готови за инжектиране.



Стъпка 4. Огледайте предварително напълнената спринцовка

Погледнете в прозорчето на предварително напълнената спринцовка. Течността вътре трябва да бъде бистра до леко мътна. На цвят може да варира от безцветна до бледокафеникаво-жълта. Възможно е да видите въздушни мехурчета в течността, което е нормално. **Не** се опитвайте да премахнете въздуха.

- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако в течността има частици или ако течността изглежда прекалено мътна, или твърде кафява.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако изглежда повредена или ако тече.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка след изтичане срока на годност („EXP“/„Годен до:“), който е отпечатан върху етикета на предварително напълнената спринцовка и на картонената опаковка.

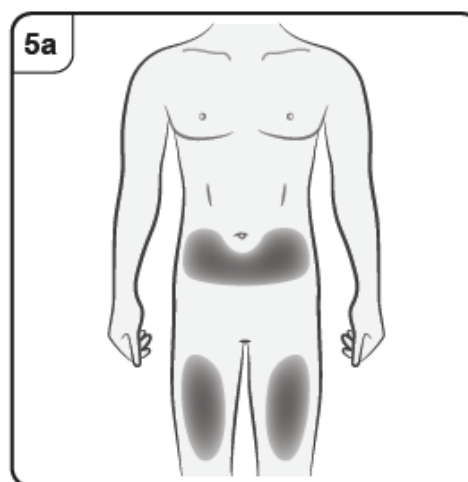
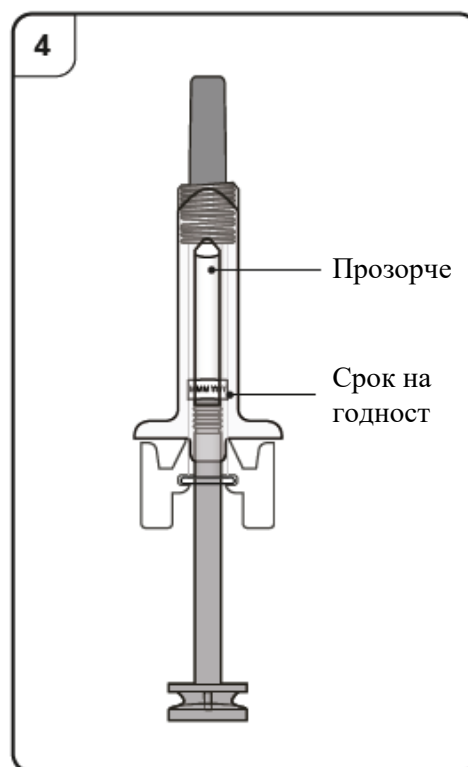
Във всеки от тези случаи се свържете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Стъпка 5. Изберете място на инжектиране

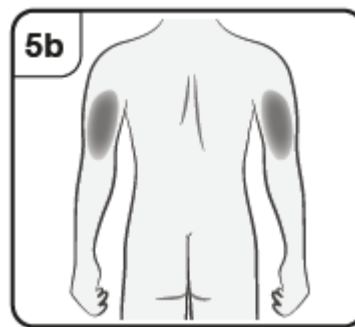
Трябва да поставите инжекцията в предната част на бедрата или долната част на корема, но не и в областта на 5 cm около пъпа.

Не поставяйте инжекцията в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена, бели се или е втвърдена, има белези или стрии.

Забележка: Ако трябва да използвате повече от една предварително напълнена спринцовка за прилагане на цялата доза, уверете се, че инжекциите се поставят на разстояние най-малко 2 cm една от друга.



Ако човекът, който полага грижи за Вас, лекар или медицинска сестра Ви поставят инжекцията, може да инжектират също и в горната част на ръката от външната страна.



Инжектиране с Holair

Стъпка 6. Почистете мястото на инжектиране

Измийте ръцете си.

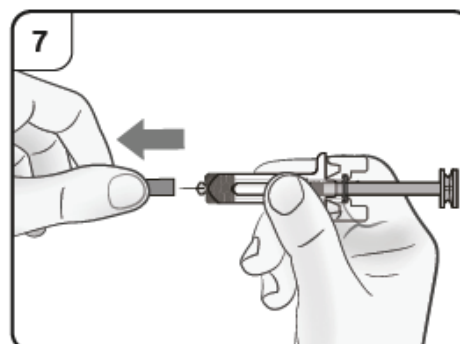
Почистете избраното място на инжектиране с тампон, напоен със спирт. Оставете кожата да изсъхне преди инжектиране.

Не докосвайте и не духайте върху почистената кожа преди инжектиране.

Стъпка 7. Отстранете капачката на иглата

Силно издърпайте право напред, за да отстраните капачката от предварително напълнената спринцовка. Възможно е да видите капка течност на върха на иглата. Това е нормално.

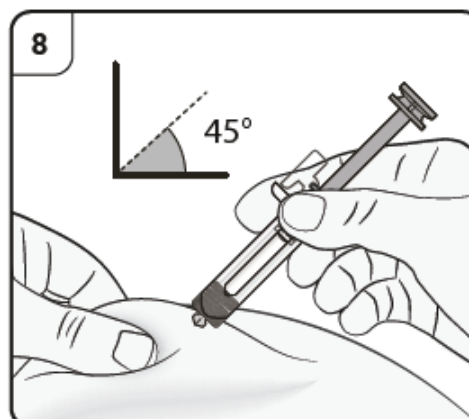
Не поставяйте отново капачката на иглата. Изхвърлете капачката на иглата.



Стъпка 8. Въведете иглата

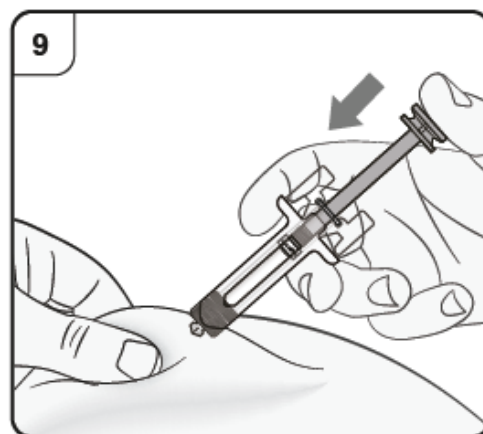
Внимателно захванете кожата на мястото на инжектиране и задръжте кожната гънка, докато инжектирате. С другата ръка въведете иглата в кожата под ъгъл от приблизително 45 градуса, както е показано.

Не натискайте буталото, докато въвеждате иглата.



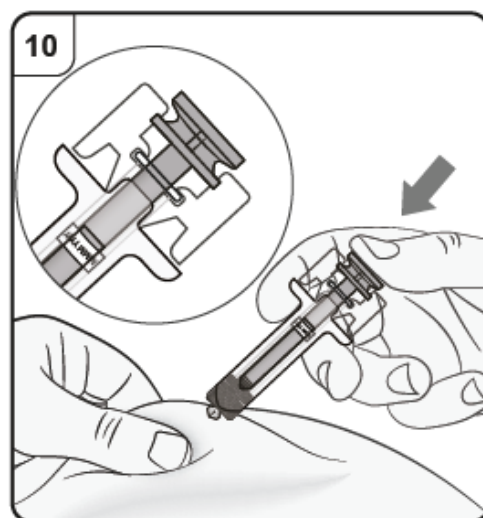
Стъпка 9. Започнете инжектирането

Продължавайте да държите кожата, както е захваната. Бавно натиснете буталото **докрай**. Това гарантира инжектирането на пълната доза.



Стъпка 10. Завършване на инжектирането

Уверете се, че накрайникът на буталото е между клипсовете на предпазителя на спринцовката, както е показано. Това гарантира, че предпазителят е активиран и ще покрие иглата след приключване на инжектирането.



Стъпка 11. Освободете буталото

Докато държите предварително напълнената спринцовка на мястото на инжектиране, бавно освободете буталото, докато предпазителят автоматично покрие иглата. Отстранете предварително напълнената спринцовка от мястото на инжектиране и отпуснете захванатата кожа.

Възможно е да има малко количество кръв на мястото на инжектиране. Можете да притиснете късче памук или марля върху мястото на инжектиране, докато спре кръвенето. **Не** разтривайте мястото на инжектиране. Може да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка, ако е необходимо.

Забележка: Ако се нуждаете от повече от една предварително напълнена спринцовка за прилагане на пълната доза, изхвърлете използваната предварително напълнена спринцовка, както е описано в Стъпка 12.

Повторете отново Стъпка 2 до Стъпка 12 за всички предварително напълнени спринцовки, които са необходими за прилагане на пълната доза.

Поставяйте инжекциите веднага една след друга.

Уверете се, че инжекциите се поставят най-малко на 2 cm разстояние една от друга.

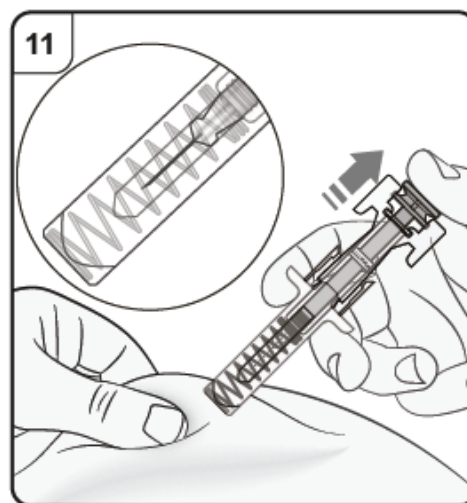
След поставяне на инжекцията

Стъпка 12. Изхвърлете предварително напълнената спринцовка

Веднага след употреба изхвърлете използваната предварително напълнена спринцовка в контейнер за остри предмети (т.е. затварящ се, устойчив на пробиване контейнер или подобен).

Не се опитвайте да поставите капачката на иглата отново на спринцовката.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт относно правилното изхвърляне на контейнера за остри предмети. Възможно е да има местни разпоредби за изхвърляне.



Листовка: информация за потребителя

Xolair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Xolair 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
омализумаб (omalizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xolair и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Xolair
3. Как да използвате Xolair
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xolair
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xolair и за какво се използва

Xolair съдържа активното вещество омализумаб. Омализумаб е изкуствено създаден белтък, който наподобява естествените белтъци, произвеждани от организма. Принадлежи към клас лекарства, наречени моноклонални антитела.

Xolair се използва за лечение на:

- алергична астма
- хроничен риносинусит (възпаление на носа и синусите) с назални полипи
- хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Алергична астма

Това лекарство се използва за предпазване от влошаване на астмата чрез контролиране на симптомите на тежка алергична астма при възрастни, юноши и деца (на и над 6 години), които вече получават лекарства за астма, но при които симптомите на астмата не са добре контролирани от получаваните лекарства, като високи дози инхалаторни кортикостероиди или инхалаторни бета-агонисти.

Хроничен риносинусит с назални полипи

Това лекарство се използва за лечение на хроничен риносинусит с назални полипи при възрастни (на и над 18 години), които вече приемат интраназални кортикостероиди (кортикостероиден спрей за нос), но при които симптомите не са добре контролирани от тези лекарства. Назалните полипи представляват малки израстъци по лигавицата на носа. Xolair спомага за намаляване размера на полипите и подобрява симптомите, включващи запушен нос, загуба на обоняние, секрет в задната част на гърлото и течащ нос.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Това лекарство се използва за лечение на хронична спонтанна уртикария при възрастни и юноши (на възраст 12 години и по-големи), които вече приемат антихистамини, но чиито симптоми на ХСУ не се контролират добре от приема на тези лекарства.

Xolair действа чрез блокиране на едно вещество, наречено имуноглобулин Е (IgE), което се образува в организма. IgE участва във възникване на вид възпаление, което играе ключова роля в причиняването на алергична астма, хроничен риносинусит с назални полипи и ХСУ.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Xolair

Не използвайте Xolair:

- ако сте алергични към омализумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако мислите, че може да сте алергични към някоя от съставките, информирайте Вашия лекар, тъй като тогава не трябва да използвате Xolair.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Xolair:

- ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб;
- ако имате заболяване, при което Вашата имунна система атакува части на собственото Ви тяло (автоимунно заболяване);
- ако пътувате в регион, където са чести инфекциите, причинени от паразити - Xolair може да отслаби Вашата устойчивост към такива инфекции;
- ако преди сте имали тежка алергична реакция (анафилаксия) например към лекарство, ухапване от насекомо или храна.

Xolair не може да лекува остри симптоми на астма, каквито са внезапните астматични пристъпи. Поради тази причина Xolair не трябва да се използва за лечение на такива симптоми.

Xolair не е предвиден за предпазване или лечение на други заболявания от алергичен тип, каквито са внезапните алергични реакции, синдром на хиперимуноглобулин Е (наследствено имунно заболяване), аспергилоза (белодробно заболяване, свързано с гъбички), хранителна алергия, екзема или уртикария, тъй като Xolair не е проучен при тези заболявания.

Бъдете внимателни за признаци на алергични реакции и други сериозни нежелани реакции

Възможно е Xolair да причини сериозни нежелани реакции. Трябва да внимавате за появата на признаци на подобни състояния, докато използвате Xolair. Потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някакви признаци, показващи наличие на тежка алергична реакция или други сериозни нежелани реакции. Такива признаци са изброени под заглавие „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4.

Важно е да бъдете обучени от Вашия лекар как да разпознавате ранните симптоми на тежките алергични нежелани реакции и как да се справяте с тези реакции, ако настъпят, преди да започнете сами да си поставяте инжекциите Xolair или преди човек без медицинско образование да започне да Ви поставя инжекциите Xolair (вижте точка 3 „Как да използвате Xolair“). Повечето от тежките алергични реакции настъпват при прилагане на първите 3 дози Xolair.

Деца и юноши

Алергична астма

Xolair не се препоръчва при деца на възраст под 6 години. Употребата му при деца под 6 години не е проучена.

Хроничен риносинуит с назални полипи

Xolair не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години. Употребата му при пациенти на възраст под 18 години не е проучена.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Xolair не се препоръчва при деца на възраст под 12 години. Употребата му при деца на възраст под 12 години не е проучена.

Други лекарства и Xolair

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Това е от особена важност, ако приемате:

- лекарства за лечение на инфекции, причинени от паразити, тъй като Xolair може да намали ефекта на Вашите лекарства,
- инхалаторни кортикостероиди и други лекарства за лечение на алергична астма.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас ползите и възможните рискове от употребата на това лекарство по време на бременност.

Ако забременеете, докато се лекувате с Xolair, кажете на Вашия лекар незабавно.

Xolair се отделя в кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Xolair да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как да използвате Xolair

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Как се прилага Xolair

Xolair се прилага като инжекция под кожата (позната като подкожна инжекция).

Инжектиране на Xolair

- Вие и Вашият лекар ще решите дали трябва сами да си поставяте инжекциите Xolair. Първите 3 дози винаги се прилагат под наблюдение от медицински специалист (вижте точка 2).
- Важно е да бъдете добре обучени как да инжектирате лекарството, преди да го инжектирате на себе си.
- Човекът, който полага грижи за Вас (например родител), също може да Ви поставя инжекцията Xolair след съответното обучение.

За подробни указания как се инжектира Xolair вижте „Указания за употреба на Xolair предварително напълнена писалка“ в края на листовката.

Обучение за разпознаване на сериозни алергични реакции

Също така е важно да не си инжектирате Xolair, ако не сте били обучени от Вашия лекар или медицинска сестра:

- как да разпознавате ранните признаци и симптоми на сериозните алергични реакции;
- какво да правите, ако възникнат такива симптоми.

За повече информация относно ранните признаци и симптоми на сериозните алергични

реакции вижте точка 4.

Какво количество да използвате

Алергична астма и хроничен риносинусит с назални полипи

Вашият лекар ще реши колко Xolair Ви е необходим и колко често ще Ви се прилага. Това зависи от Вашето телесно тегло и от резултатите от изследване на кръвта, проведено преди започване на лечението, за да се определи количеството на IgE в кръвта Ви.

Ще Ви бъдат нужни 1 до 3 инжекции в определено време. Ще се нуждаете от инжекциите или на всеки две седмици, или на всеки четири седмици.

Продължете да приемате настоящите си лекарства за астма и/или назални полипи по време на лечението с Xolair. Не спирайте приема на което и да е лекарство за астма и/или назални полипи без да сте говорили с Вашия лекар.

Може да не наблюдавате незабавно подобрене след започване на лечението с Xolair. При пациенти с назални полипи действието се наблюдава 4 седмици след началото на лечението. При пациенти с астма обикновено са необходими между 12 и 16 седмици, за да получите пълния ефект.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Ще Ви бъдат нужни две инжекции от 150 mg или една инжекция от 300 mg на всеки четири седмици.

Продължете да приемате Вашите настоящи лекарства за лечение на ХСУ по време на лечението с Xolair. Не спирайте да приемате нито едно лекарство, без да говорите с Вашия лекар.

Употреба при деца и юноши

Алергична астма

Xolair може да се използва при деца и юноши на възраст 6 години и повече, които вече получават лечение за астма, но при които симптомите на астмата не се контролират добре от прилаганите лекарства като високи дози инхалаторни кортикостероиди и бета-агонисти. Вашият лекар ще прецени от колко Xolair се нуждае Вашето дете и колко често трябва да му се прилага. Това ще зависи от теглото на детето и резултатите от изследване на кръвта, проведено преди започване на лечението, с цел определяне на нивата на IgE в неговата кръв.

Не се очаква децата (на възраст от 6 до 11 години) да си поставят сами Xolair. Ако техният лекуващ лекар прецени, че е подходящо, човекът, който полага грижи за тях, може да им поставя инжекциите Xolair след като премине съответното обучение.

Xolair предварително напълнени писалки не са предназначени за употреба при деца на възраст под 12 години. Xolair 75 mg предварително напълнена спринцовка и Xolair 150 mg предварително напълнена спринцовка или Xolair прах и разтворител за инжекционен разтвор може да се използват при деца на възраст 6-11 години с алергична астма.

Хроничен риносинусит с назални полипи

Xolair не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Xolair може да се използва при юноши на възраст 12 години и по-големи, които вече приемат антихистамини, но чиито симптоми на ХСУ не се контролират добре от приема на тези лекарства. Дозата при юноши на възраст 12 години и по-големи е същата както при възрастни.

Ако сте пропуснали доза Xolair

Ако сте пропуснали уговорения час, свържете се с Вашия лекар или болница, колкото се може по-скоро, за да си запазите нов.

Ако сте забравили да си поставите една доза Xolair, инжектирайте я веднага, когато се сетите. След това говорете с Вашия лекар, за да обсъдите, кога да поставите следващата доза.

Ако сте спрели лечението с Xolair

Не спирайте лечението с Xolair, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите. Прекъсването или спирането на лечението с Xolair може да доведе до нова поява на симптомите Ви.

Въпреки това, ако се лекувате за ХСУ, Вашият лекар може да спира лечението Ви с Xolair от време на време, така че симптомите Ви да бъдат оценени. Следвайте указанията на Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции, причинени от Xolair, обикновено са леки до умерени, но понякога може да бъдат сериозни.

Сериозни нежелани реакции:

Потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някакви признаци на следните нежелани реакции:

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Тежки алергични реакции (включително анафилактични). Симптомите може да включват обрив, сърбеж или уртикария по кожата, подуване на лицето, устните, езика, ларинкса (гласните струни), трахеята или други части на тялото, бърз пулс, замаяност, обърканост, недостиг на въздух, хриптене или затруднение при дишане, посиняване на кожата или устните, припадане и загуба на съзнание. Ако имате анамнеза за тежки алергични реакции (анафилаксия), несвързани с употребата на Xolair, е възможно да сте изложени на повишен риск от развитие на тежка алергична реакция след прилагане на Xolair.
- Системен лупус еритематозес (СЛЕ). Симптомите може да включват мускулна болка, ставна болка и оток, обрив, повишена температура, загуба на тегло и умора.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Синдром на Чърг-Щраус или хиперезинофилен синдром. Симптомите може да включват един или повече от следните: подуване, болка или обрив по хода на кръвоносните или лимфните съдове, повишаване на броя на определен тип бели кръвни клетки (изразена еозинофилия), влошаващи се проблеми с дишането, запушване на носа, проблеми със сърцето, болка, изтръпване, мравучкане по ръцете и краката.
- Нисък брой на тромбоцитите, чийто симптоми са кръвене и синини, възникващи по-лесно от нормално.
- Серумна болест. Симптомите може да включват един или повече от следните: болки в ставите със или без оток или скованост, обрив, повишена температура, подути лимфни възли, мускулни болки.

Други нежелани ефекти включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишена температура (при деца)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- реакции на мястото на инжектиране, включващи болка, подуване, сърбеж и зачервяване
- болка в горната част на корема

- главоболие (много често при деца)
- инфекция на горни дихателни пътища, като възпаление на фаринкса и простуда
- усещане за тежест или болка в областта на бузите и челото (синусит, главоболие в областта на синусите)
- болка в ставите (артралгия)
- чувство за замаяност

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- чувство за сънливост или умора
- мравучкане или изтръпване на ръцете или ходилата
- припадане, ниско кръвно налягане в седнало или изправено положение (постурална хипотония), зачервяване на лицето
- болки в гърлото, кашлица, остри нарушения на дишането
- гадене, диария, нарушено храносмилане
- сърбеж, копривна треска, обрив, повишена чувствителност на кожата към слънцето
- наддаване на тегло
- грипоподобни симптоми
- оток на ръцете

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- паразитни инфекции

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- мускулна болка и оток на ставите
- косяпад

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xolair

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Картонената опаковка, съдържаща предварително напълнената спринцовка, може да се съхранява за общо 48 часа при стайна температура (25°C) преди употреба.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
- Не използвайте, ако опаковката е повредена или показва белези на подправяне.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xolair

- Активно вещество: омализумаб.
 - Една писалка с разтвор от 1 ml съдържа 150 mg омализумаб.
 - Една писалка с разтвор от 2 ml съдържа 300 mg омализумаб.
- Други съставки: аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, Полисорбат 20 и вода за инжекции.

Как изглежда Xolair и какво съдържа опаковката

Xolair инжекционен разтвор се доставя като бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледо кафяво-жълтеникав разтвор в предварително напълнена писалка.

Xolair 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се доставя в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена писалка, и в групови опаковки, съдържащи 3 (3 x 1), 6 (6 x 1) или 10 (10 x 1) предварително напълнени писалки.

Xolair 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се доставя в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена писалка, и в групови опаковки, съдържащи 3 (3 x 1) или 6 (6 x 1) предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

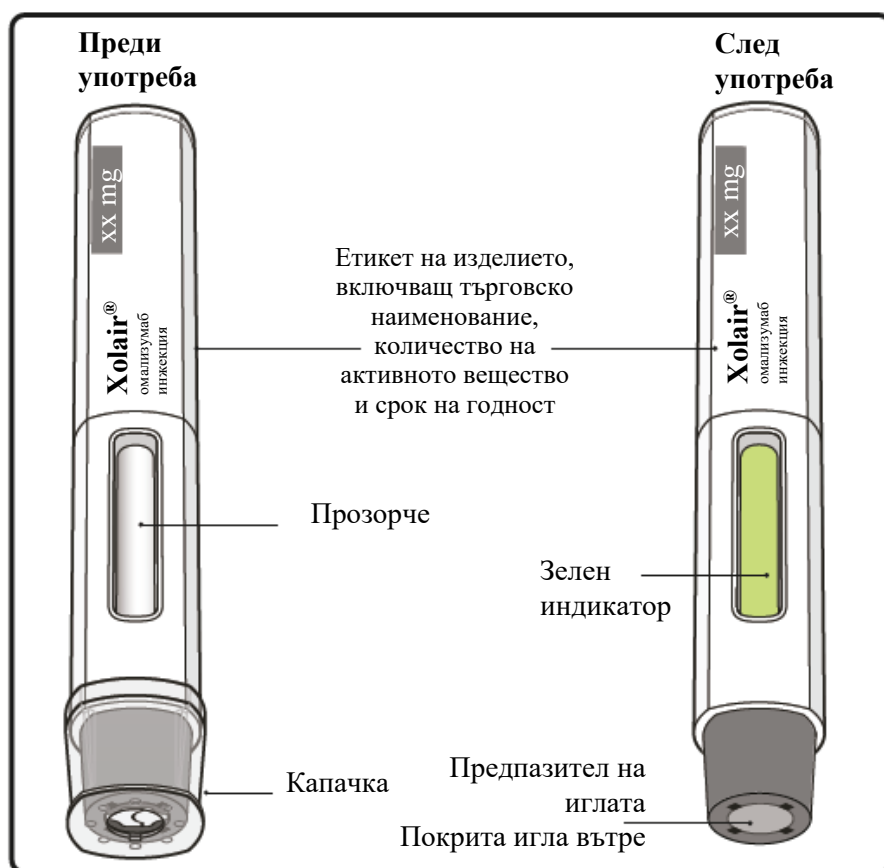
УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА НА XOLAIR ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

Настоящите „Указания за употреба“ съдържат информация как да инжектирате Xolair.

Ако Вашият лекар прецени, че Вие или човекът, който полага грижи за Вас, сте в състояние да поставите инжекциите Xolair в домашни условия, уверете се, че Вашият лекар или медицинска сестра ще покажат на Вас или на човека, който полага грижи за Вас, как да се подготвите и да се инжектирате с Xolair предварително напълнена писалка преди да я използвате за първи път.

Писалката Xolair е предназначена за употреба от пациенти на възраст на и над 12 години.

Уверете се, че сте прочели и разбирате тези „Указания за употреба“ преди да поставите инжекция с писалката Xolair. Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси.



Важна информация, която трябва да знаете, преди да инжектирате Xolair

- Xolair е предназначен само за подкожно инжектиране (инжектиране директно в мастния слой под кожата).
- **Не** използвайте писалката, ако целостта на картонената опаковка е нарушена.
- **Не** използвайте, ако писалката е била изпускана след премахване на капачката.
- **Не** инжектирайте, ако писалката е била извън хладилник за по-дълго време от общо 48 часа. Изхвърлете я (вижте Стъпка 13) и използвайте нова писалка за Вашата инжекция.
- **Не** пипайте и не натискайте предпазителя на иглата, тъй като може да се нараните. Докосването или натискането на предпазителя на иглата може да причини нараняване от убождане с иглата.
- **Не** се опитвайте да използвате повторно или да разглобите писалката.
- **Не** се опитвайте да поставите отново капачката след като вече е свалена.

Съхранение на Holair

- Съхранявайте в хладилник (2°C до 8°C). Картонената опаковка, съдържаща писалката, може да се съхранява за общо време до 48 часа при стайна температура (25°C) преди употреба.
- **Да не се замразява.**
- Съхранявайте писалката в оригиналната картонена опаковка, докато сте готови да я използвате, за да се предпази от светлина.
- Съхранявайте писалката на място, недостъпно за деца.

ТАБЛИЦА ЗА ДОЗИРАНЕ

Писалките Holair са налични в 3 варианта с различно количество на активното вещество (по една писалка във всяка опаковка). Настоящите указания са предназначени за употреба за всичките 3 варианта.

В зависимост от дозата, която Ви е предписана от Вашия лекар, може да е необходимо да изберете една или повече писалки и да инжектирате съдържанието им с цел да си приложите пълната доза. В Таблицата за дозиране по-долу са показани комбинации от писалки, необходими за прилагане на пълната доза.

Свържете се с Вашия лекар, ако имате въпроси по Таблицата за дозиране.

Xolair 75 mg писалка със син предпазител на иглата		Xolair 150 mg писалка с лилав предпазител на иглата		Xolair 300 mg писалка със сив предпазител на иглата	
Син предпазител на иглата		Лилав предпазител на иглата		Сив предпазител на иглата	
					
Доза	Брой писалки, необходими за дозата	Синя 75 mg	Лилава 150 mg	Сива 300 mg	
75 mg	1 синя				
150 mg	1 лилава				
225 mg	1 синя + 1 лилава				
300 mg	1 сива				
375 mg	1 синя + 1 сива				
450 mg	1 лилава + 1 сива				
525 mg	1 синя + 1 лилава + 1 сива				
600 mg	1 сива + 1 сива				

Подготовка за инжектиране на Xolair

Стъпка 1. Оставете на стайна температура

Извадете от хладилника картонената опаковка, съдържаща писалката, **и я оставете неотворена, за да достигне стайна температура (минимум 30 минути).**

Забележка: ако е необходима повече от една писалка (по една писалка в опаковка), за да си доставите пълната доза (вижте Таблицата за дозиране), извадете всички картонени опаковки от хладилника по едно и също време.

Стъпка 2. Съберете необходимите принадлежности

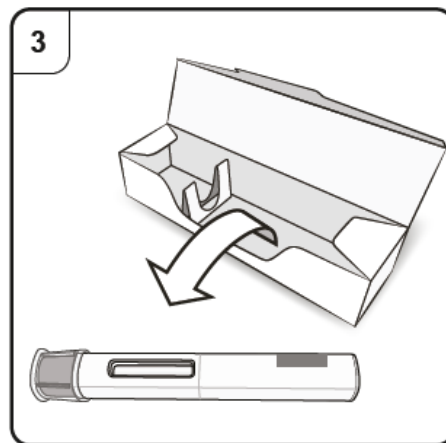
Ще Ви трябват следните принадлежности (не са включени в картонената опаковка):

- Тампон, напоен със спирт
- Късче памук или марля
- Контейнер за остри предмети
- Лепенка

Стъпка 3. Разопаковане

Извадете писалката от картонената опаковка.

Не махайте капачката, докато не сте готови за инжектиране.



Стъпка 4. Огледайте писалката

Погледнете в прозорчето на писалката. Течността вътре трябва да бъде бистра до леко мътна. На цвят може да варира от безцветна до бледокафеникаво-жълта. Възможно е да видите въздушни мехурчета в течността, което е нормално.

- **Не** използвайте писалката, ако в течността има частици или ако течността изглежда прекалено мътна, или твърде кафява.
- **Не** използвайте писалката, ако изглежда повредена.
- **Не** използвайте писалката след изтичане срока на годност („EXP“/„Годен до:“), който е отпечатан върху етикета на писалката и на картонената опаковка.

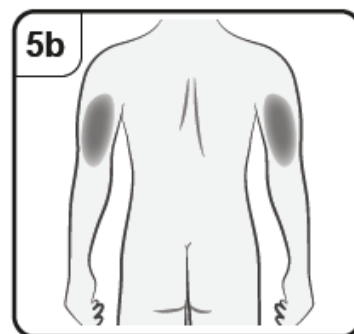
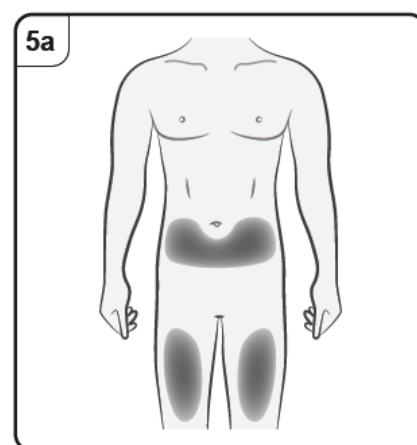
Във всеки от тези случаи се свържете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Стъпка 5. Изберете място на инжектиране

Трябва да поставите инжекцията в предната част на бедрата или долната част на корема, но не и в областта на 5 cm около пъпа.

Не поставяйте инжекцията в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена, бели се или е втвърдена, има белези или стрии.

Забележка: Ако трябва да използвате повече от една писалка за прилагане на цялата доза, уверете се, че инжекциите се поставят на разстояние най-малко 2 cm една от друга. Ако човекът, който полага грижи за Вас, лекар или медицинска сестра Ви поставят инжекцията, може да инжектират също и в горната част на ръката от външната страна.



Инжектиране с Xolair

Стъпка 6. Почистете мястото на инжектиране

Измийте ръцете си.

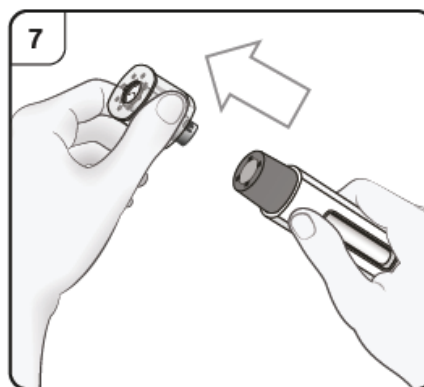
Почистете избраното място на инжектиране с тампон, напоен със спирт. Оставете кожата да изсъхне преди инжектиране.

Не докосвайте и не духайте върху почистената кожа преди инжектиране.

Стъпка 7. Отстранете капачката

Издърпайте капачката право напред, по посока на стрелката.

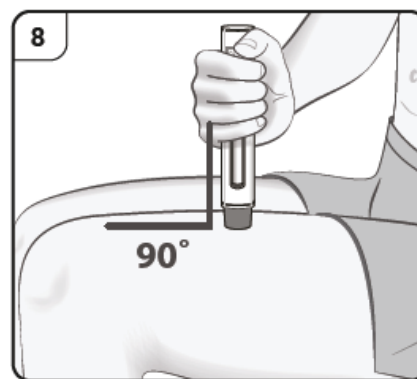
Не поставяйте отново капачката. Изхвърлете капачката.



Стъпка 8. Поставете писалката

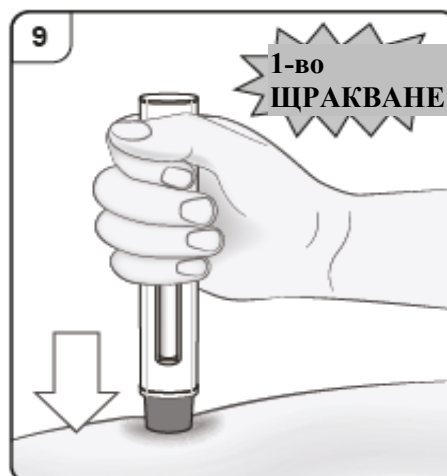
Дръжте писалката удобно, като **предпазителят на иглата е поставен директно върху кожата**.

Писалката трябва да бъде под ъгъл от 90° спрямо кожата, както е показано.



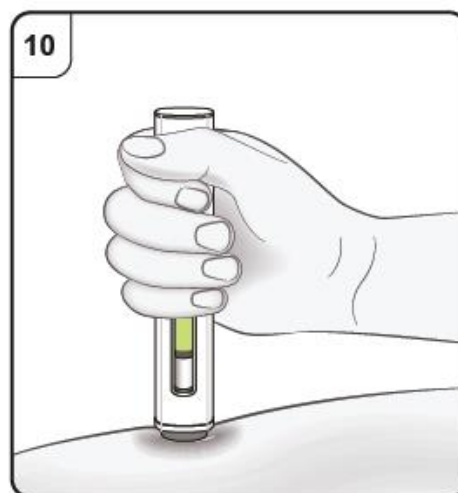
Стъпка 9. Започнете инжектирането

Натиснете и задръжте писалката притисната към кожата. Трябва да чуete **първото щракване**, което показва, че инжектирането е започнало.



Стъпка 10. Наблюдавайте инжектирането

Продължете да държите писалката здраво притисната към кожата. Зеленият индикатор показва хода на инжектирането.



Стъпка 11. Завършване на инжектирането

Трябва да чуете **2-ро щракване**. Това показва, че инжектирането е **почти завършено**.

Продължавайте да държите писалката на място, докато зеленият индикатор спре да се движи, за да сте сигурни, че **инжектирането е завършило**. Отстранете писалката от кожата. Иглата автоматично се покрива от предпазителя на иглата. Инжектирането вече е завършено.



След поставяне на инжекцията

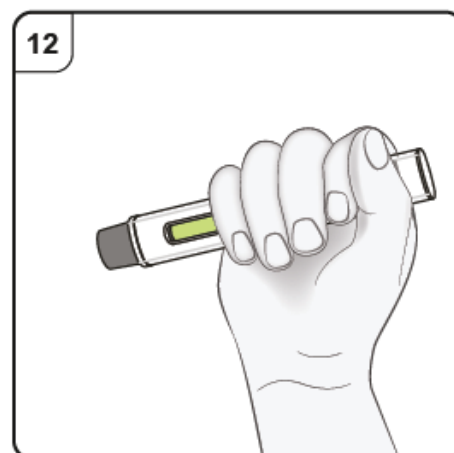
Стъпка 12. Проверете зеления индикатор

Ако зеленият индикатор не е изпълнил изцяло прозорчето, свържете се с Вашия лекар или медицинска сестра.

Възможно е да има малко количество кръв на мястото на инжектиране.

Можете да притиснете късче памук или марля върху мястото на инжектиране, докато спре кръвенето.

Не разтривайте мястото на инжектиране. Може да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка, ако е необходимо.



Забележка: Ако се нуждаете от повече от една писалка за прилагане на пълната доза, изхвърлете използваната писалка, както е описано в Стъпка 13.

Повторете отново Стъпка 2 до Стъпка 13 за всички писалки, които са необходими за прилагане на пълната доза.

Поставяйте инжекциите веднага една след друга.

Уверете се, че инжекциите се поставят най-малко на 2 cm разстояние една от друга.

Стъпка 13. Изхвърлете писалката

Веднага след употреба изхвърлете използваната писалка в контейнер за остри предмети (т.е. затварящ се, устойчив на пробиване контейнер или подобен).

Говорете с Вашия лекар или фармацевт относно правилното изхвърляне на контейнера за остри предмети. Възможно е да има местни разпоредби за изхвърляне.

Листовка: информация за потребителя

Xolair 75 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор омализумаб (omalizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xolair и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Xolair
3. Как се прилага Xolair
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xolair
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xolair и за какво се използва

Xolair съдържа активното вещество омализумаб. Омализумаб е изкуствено създаден белтък, който наподобява естествените белтъци, произвеждани от организма. Принадлежи към клас лекарства, наречени моноклонални антитела.

Xolair се използва за лечение на:

- алергична астма
- хроничен риносинусит (възпаление на носа и синусите) с назални полипи

Алергична астма

Това лекарство се използва за предпазване от влошаване на астмата чрез контролиране на симптомите на тежка алергична астма при възрастни, юноши и деца (на и над 6 години), които вече получават лекарства за астма, но при които симптомите на астмата не са добре контролирани от получаваните лекарства, като високи дози инхалаторни кортикостероиди или инхалаторни бета-агонисти.

Хроничен риносинусит с назални полипи

Това лекарство се използва за лечение на хроничен риносинусит с назални полипи при възрастни (на и над 18 години), които вече приемат интраназални кортикостероиди (кортикостероиден спрей за нос), но при които симптомите не са добре контролирани от тези лекарства. Назалните полипи представляват малки израстъци по лигавицата на носа. Xolair спомага за намаляване размера на полипите и подобрява симптомите, включващи запушен нос, загуба на обоняние, секрет в задната част на гърлото и течащ нос.

Xolair действа чрез блокиране на едно вещество, наречено имуноглобулин Е (IgE), което се образува в организма. IgE участва във възникване на вид възпаление, което играе ключова роля в причиняването на алергична астма и хроничен риносинусит с назални полипи.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Xolair

Не трябва да Ви се прилага Xolair:

- ако сте алергични към омализумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако мислите, че може да сте алергични към някоя от съставките, информирайте Вашия лекар, тъй като тогава не трябва да Ви се прилага Xolair.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Xolair:

- ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб;
- ако имате заболяване, при което Вашата имунна система атакува части на собственото Ви тяло (автоимунно заболяване);
- ако пътувате в регион, където са чести инфекциите, причинени от паразити - Xolair може да отслаби Вашата устойчивост към такива инфекции;
- ако преди сте имали тежка алергична реакция (анафилаксия) например към лекарство, ухапване от насекомо или храна.

Xolair не може да лекува острите симптоми на астма, каквито са внезапните астматични пристъпи. Поради тази причина Xolair не трябва да се използва за лечение на такива симптоми.

Xolair не е предвиден за предпазване или лечение на други заболявания от алергичен тип, каквито са внезапните алергични реакции, синдром на хиперимуноглобулин Е (наследствено имунно заболяване), аспергилоза (белодробно заболяване, свързано с гъбички), хранителна алергия, екзема или уртикария, тъй като Xolair не е проучен при тези заболявания.

Бъдете внимателни за признаци на алергични реакции и други сериозни нежелани реакции

Възможно е Xolair да причини сериозни нежелани реакции. Трябва да внимавате за появата на признаци на подобни състояния, докато използвате Xolair. Потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някакви признаци, показващи наличие на сериозни нежелани реакции. Такива признаци са изброени под заглавие „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4. Повечето от тежките алергични реакции настъпват при прилагане на първите 3 дози Xolair.

Деца и юноши

Алергична астма

Xolair не се препоръчва при деца на възраст под 6 години. Употребата му при деца под 6 години не е проучена.

Хроничен риносинусит с назални полипи

Xolair не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години. Употребата му при пациенти на възраст под 18 години не е проучена.

Други лекарства и Xolair

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Това е от особена важност, ако приемате:

- лекарства за лечение на инфекции, причинени от паразити, тъй като Xolair може да намали ефекта на Вашите лекарства,
- инхалаторни кортикостероиди и други лекарства за лечение на алергична астма.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас ползите и възможните рискове от употребата на това лекарство по време на бременност.

Ако забременеете, докато се лекувате с Xolair, кажете на Вашия лекар незабавно.

Xolair се отделя в кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Xolair да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как се прилага Xolair

Указания относно употребата на Xolair са дадени в раздел “Информация за медицинските специалисти”.

Xolair ще Ви се приложи от лекар или медицинска сестра като инжекция под кожата (подкожно).

Спазвайте внимателно всички инструкции, дадени Ви от Вашия лекар или медицинска сестра.

Какво количество ще получите

Вашият лекар ще реши колко Xolair Ви е необходим и колко често ще Ви се прилага. Това зависи от Вашето телесно тегло и от резултатите от изследване на кръвта, проведено преди започване на лечението, за да се определи количеството на IgE в кръвта Ви.

Ще Ви бъдат приложени 1 до 4 инжекции в определено време, или на всеки две седмици, или на всеки четири седмици.

Продължете да приемате настоящите си лекарства за астма и/или назални полипи по време на лечението с Xolair. Не спирайте приема на което и да е лекарство за астма и/или назални полипи без да сте говорили с Вашия лекар.

Може да не наблюдавате незабавно подобрение след започване на лечението с Xolair. При пациенти с назални полипи действието се наблюдава 4 седмици след началото на лечението. При пациенти с астма обикновено са необходими между 12 и 16 седмици, за да получите пълния ефект.

Употреба при деца и юноши

Алергична астма

Xolair може да се прилага при деца и юноши на възраст 6 години и повече, които вече получават лечение за астма, но при които симптомите на астмата не се контролират добре от прилаганите лекарства като високи дози инхалаторни кортикостероиди и бета-агонисти. Вашият лекар ще прецени от колко Xolair се нуждае Вашето дете и колко често трябва да му се прилага. Това ще зависи от теглото на детето и резултатите от изследване на кръвта, проведено преди започване на лечението, с цел определяне на нивата на IgE в неговата кръв.

Хроничен риносинусит с назални полипи

Xolair не трябва да се прилага при деца и юноши на възраст под 18 години.

Ако сте пропуснали доза Xolair

Възможно най-скоро се свържете с Вашия лекар или с болница, за да си назначите нов преглед.

Ако сте спрели лечението с Xolair

Не спирайте лечението с Xolair, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите. Прекъсването или спирането на лечението с Xolair може да доведе до нова поява на симптомите Ви.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции, причинени от Xolair, обикновено са леки до умерени, но понякога може да бъдат сериозни.

Сериозни нежелани реакции:

Потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някакви признаци на следните нежелани реакции:

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Тежки алергични реакции (включително анафилактични). Симптомите може да включват обрив, сърбеж или уртикария по кожата, подуване на лицето, устните, езика, ларинкса (гласните струни), трахеята или други части на тялото, бърз пулс, замаяност, обърканост, недостиг на въздух, хриптене или затруднение при дишане, посиняване на кожата или устните, припадане и загуба на съзнание. Ако имате анамнеза за тежки алергични реакции (анафилаксия), несвързани с употребата на Xolair, е възможно да сте изложени на повишен риск от развитие на тежка алергична реакция след прилагане на Xolair.
- Системен лупус еритематодес (СЛЕ). Симптомите може да включват мускулна болка, ставна болка и оток, обрив, повишена температура, загуба на тегло и умора.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Синдром на Чърг-Щраус или хиперееозинофилен синдром. Симптомите може да включват един или повече от следните: подуване, болка или обрив по хода на кръвоносните или лимфните съдове, повишаване на броя на определен тип бели кръвни клетки (изразена еозинофилия), влошаващи се проблеми с дишането, запушване на носа, проблеми със сърцето, болка, изтръпване, мравучкане по ръцете и краката.
- Нисък брой на тромбоцитите, чийто симптоми са кървене и синини, възникващи по-лесно от нормално.
- Серумна болест. Симптомите може да включват един или повече от следните: болки в ставите със или без оток или скованост, обрив, повишена температура, подути лимфни възли, мускулни болки.

Други нежелани ефекти включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишена температура (при деца)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- реакции на мястото на инжектиране, включващи болка, подуване, сърбеж и зачервяване
- болка в горната част на корема
- главоболие (много често при деца)
- чувство за замаяност
- болка в ставите (артралгия)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- чувство за сънливост или умора
- мравучкане или изтръпване на ръцете или ходилата
- припадане, ниско кръвно налягане в седнало или изправено положение (постурална хипотония), зачервяване на лицето
- болки в гърлото, кашлица, остри нарушения на дишането
- гадене, диария, нарушено храносмилане
- сърбеж, копривна треска, обрив, повишена чувствителност на кожата към слънцето
- наддаване на тегло

- грипоподобни симптоми
- оток на ръцете

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- паразитни инфекции

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- мускулна болка и оток на ставите
- косопад

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xolair

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xolair

- Активно вещество: омализумаб. Един флакон съдържа 75 mg омализумаб. След разтваряне един флакон съдържа 125 mg/ml омализумаб (75 mg в 0,6 ml).
- Други съставки: захароза, хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат и полисорбат 20.

Как изглежда Xolair и какво съдържа опаковката

Xolair 75 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор се доставя под формата на бял до почти бял прах в малък стъклен флакон, заедно с ампула, съдържаща 2 ml вода за инжекции. Прахът се разтваря във водата, преди да Ви бъде инжектиран от лекар или медицинска сестра.

Xolair се предлага в опаковки, съдържащи един флакон прах за инжекционен разтвор и една ампула, съдържаща 2 ml вода за инжекции.

Xolair се предлага също във флакони със 150 mg омализумаб.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
Ljubljana, 1526
Словения

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ИНФОРМАЦИЯ ЗА МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Лиофилизираният лекарствен продукт изисква 15-20 минути за разтваряне, въпреки че в някои случаи това може да отнеме повече време. Напълно реконституираният лекарствен продукт ще изглежда бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледо кафяво-жълтеникав и може да има няколко малки мехурчета или пяна по ръба на флакона. Поради вискозитета на разтворения лекарствен продукт, трябва да се внимава да се изтегли цялото количество лекарствен продукт от флакона, преди да се изгони въздуха или излишния разтвор, за да се получат 0,6 ml.

За да пригответе Xolair 75 mg флаконите за подкожно приложение, моля придържайте се към следните указания:

1. Изтеглете 0,9 ml вода за инжекции от ампулата в спринцовка с широка 18G игла.
2. В поставения изправен върху гладка повърхност флакон вкарайте иглата и прехвърлете водата за инжекции във флакона, съдържащ лиофилизирания прах, като следвате стандартните техники за асептика, насочвайки водата за инжекции директно върху праха.
3. Като държите флакона в изправено положение енергично го завъртете (не го разклащайте) за приблизително 1 минута за равномерно овлажняване на праха.
4. За да улесните разтварянето след изпълнение на стъпка 3, леко завъртайте флакона за 5-10 секунди приблизително на всеки 5 минути, за да се разтворят твърдите остатъци.

Забележете, че в някои случаи може да са необходими повече от 20 минути, за да се разтвори напълно праха. В този случай повторете стъпка 4, докато няма никакви видими гелоподобни частици в разтвора.

Когато лекарственият продукт е напълно разтворен, не трябва да има никакви гелоподобни частици в разтвора. Малките мехурчета или пяна по ръба на флакона са обичайни. Реконституираният лекарствен продукт изглежда бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледо кафяво-жълтеникав. Да не се използва при наличие на твърди частици.

5. Обърнете флакона за поне 15 секунди, така че да може разтворът да се стече към запушалката. Като използвате нова 3 милилитрова спринцовка с широка 18G игла вкарайте иглата в обърнатия флакон. Дръжте флакона в обърнато положение като върхът на иглата е в долната част на разтвора във флакона, докато изтеглите разтвора в спринцовката. Преди да отстраните иглата от спринцовката, изтеглете буталото назад до края на цилиндъра на спринцовката, за да изтеглите целия разтвор от обърнатия флакон.
6. Заменете 18G иглата с 25G игла за подкожни инжекции.
7. Изгонете въздуха, големите мехури и излишния разтвор, за да получите нужната доза от 0,6 ml. На върха на разтвора в спринцовката може да остане тънък слой от малки мехурчета. Тъй като разтворът е леко вискозен може да са необходими 5-10 секунди, за да се приложи разтвора чрез подкожна инжекция.

Флаконът осигурява 0,6 ml (75 mg) Xolair.

8. Инжекциите се прилагат подкожно в делтоидната област на мишницата, долната част на корема (но не и в областта на 5 сантиметра около пъпа) или в бедрото.

Листовка: информация за потребителя

Xolair 150 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор омализумаб (omalizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xolair и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Xolair
3. Как се прилага Xolair
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xolair
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xolair и за какво се използва

Xolair съдържа активното вещество омализумаб. Омализумаб е изкуствено създаден белтък, който наподобява естествените белтъци, произвеждани от организма. Принадлежи към клас лекарства, наречени моноклонални антитела.

Xolair се използва за лечение на:

- алергична астма
- хроничен риносинусит (възпаление на носа и синусите) с назални полипи
- хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Алергична астма

Това лекарство се използва за предпазване от влошаване на астмата чрез контролиране на симптомите на тежка алергична астма при възрастни, юноши и деца (на и над 6 години), които вече получават лекарства за астма, но при които симптомите на астмата не са добре контролирани от получаваните лекарства, като високи дози инхалаторни кортикостероиди или инхалаторни бета-агонисти.

Хроничен риносинусит с назални полипи

Това лекарство се използва за лечение на хроничен риносинусит с назални полипи при възрастни (на и над 18 години), които вече приемат интраназални кортикостероиди (кортикостероиден спрей за нос), но при които симптомите не са добре контролирани от тези лекарства. Назалните полипи представляват малки израстъци по лигавицата на носа. Xolair спомага за намаляване размера на полипите и подобрява симптомите, включващи запушен нос, загуба на обоняние, секрет в задната част на гърлото и течащ нос.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Това лекарство се използва за лечение на хронична спонтанна уртикария при възрастни и юноши (на възраст 12 години и по-големи), които вече приемат антихистамини, но чиито симптоми на ХСУ не се контролират добре от приема на тези лекарства.

Xolair действа чрез блокиране на едно вещество, наречено имуноглобулин Е (IgE), което се образува в организма. IgE участва във възникване на вид възпаление, което играе ключова роля в причиняването на алергична астма, хроничен риносинусит с назални полипи и ХСУ.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Xolair

Не трябва да Ви се прилага Xolair:

- ако сте алергични към омализумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако мислите, че може да сте алергични към някоя от съставките, информирайте Вашия лекар, тъй като тогава не трябва да Ви се прилага Xolair.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Xolair:

- ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб;
- ако имате заболяване, при което Вашата имунна система атакува части на собственото Ви тяло (автоимунно заболяване);
- ако пътувате в регион, където са чести инфекциите, причинени от паразити - Xolair може да отслаби Вашата устойчивост към такива инфекции;
- ако преди сте имали тежка алергична реакция (анафилаксия) например към лекарство, ухапване от насекомо или храна.

Xolair не може да лекува острите симптоми на астма, каквито са внезапните астматични пристъпи. Поради тази причина Xolair не трябва да се използва за лечение на такива симптоми.

Xolair не е предвиден за предпазване или лечение на други заболявания от алергичен тип, каквито са внезапните алергични реакции, синдром на хиперимуноглобулин Е (наследствено имунно заболяване), аспергилоза (белодробно заболяване, свързано с гъбички), хранителна алергия, екзема или уртикария, тъй като Xolair не е проучен при тези заболявания.

Бъдете внимателни за признаци на алергични реакции и други сериозни нежелани реакции

Възможно е Xolair да причини сериозни нежелани реакции. Трябва да внимавате за появата на признаци на подобни състояния, докато използвате Xolair. Потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някакви признаци, показващи наличие на сериозни нежелани реакции. Такива признаци са изброени под заглавие „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4. Повечето от тежките алергични реакции настъпват при прилагане на първите 3 дози Xolair.

Деца и юноши

Алергична астма

Xolair не се препоръчва при деца на възраст под 6 години. Употребата му при деца под 6 години не е проучена.

Хроничен риносинусит с назални полипи

Xolair не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години. Употребата му при пациенти на възраст под 18 години не е проучена.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Xolair не се препоръчва при деца на възраст под 12 години. Употребата му при деца на възраст под 12 години не е проучена.

Други лекарства и Xolair

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Това е от особена важност, ако приемате:

- лекарства за лечение на инфекции, причинени от паразити, тъй като Xolair може да намали ефекта на Вашите лекарства,
- инхалаторни кортикостероиди и други лекарства за лечение на алергична астма.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас ползите и възможните рискове от употребата на това лекарство по време на бременност.

Ако забременеете, докато се лекувате с Xolair, кажете на Вашия лекар незабавно.

Xolair се отделя в кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Xolair да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как се прилага Xolair

Указания относно употребата на Xolair са дадени в раздел “Информация за медицинските специалисти”.

Xolair ще Ви се приложи от лекар или медицинска сестра като инжекция под кожата (подкожно).

Спазвайте внимателно всички инструкции, дадени Ви от Вашия лекар или медицинска сестра.

Какво количество ще получите

Алергична астма и хроничен риносинусит с назални полипи

Вашият лекар ще реши колко Xolair Ви е необходим и колко често ще Ви се прилага. Това зависи от Вашето телесно тегло и от резултатите от изследване на кръвта, проведено преди започване на лечението, за да се определи количеството на IgE в кръвта Ви.

Ще Ви бъдат приложени 1 до 4 инжекции в определено време, или на всеки две седмици, или на всеки четири седмици.

Продължете да приемате настоящите си лекарства за астма и/или назални полипи по време на лечението с Xolair. Не спирайте приема на което и да е лекарство за астма и/или назални полипи без да сте говорили с Вашия лекар.

Може да не наблюдавате незабавно подобрене след започване на лечението с Xolair. При пациенти с назални полипи действието се наблюдава 4 седмици след началото на лечението. При пациенти с астма обикновено са необходими между 12 и 16 седмици, за да получите пълния ефект.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Ще Ви се приложат две инжекции от 150 mg на всеки четири седмици.

Продължете да приемате Вашите настоящи лекарства за лечение на ХСУ по време на лечението с Xolair. Не спирайте да приемате нито едно лекарство, без да говорите с Вашия лекар.

Употреба при деца и юноши

Алергична астма

Xolair може да се прилага при деца и юноши на възраст 6 години и повече, които вече получават лечение за астма, но при които симптомите на астмата не се контролират добре от прилаганите лекарства като високи дози инхалаторни кортикостероиди и бета-агонисти. Вашият лекар ще прецени от колко Xolair се нуждае Вашето дете и колко често трябва да му се прилага. Това ще зависи от теглото на детето и резултатите от изследване на кръвта, проведено преди започване на лечението, с цел определяне на нивата на IgE в неговата кръв.

Хроничен риносинусит с назални полипи

Xolair не трябва да се прилага при деца и юноши на възраст под 18 години.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Xolair може да се прилага при юноши на възраст 12 години и по-големи, които вече приемат антихистамини, но чиито симптоми на ХСУ не се контролират добре от приема на тези лекарства. Дозите при юноши на възраст 12 години и по-големи са същите както при възрастни.

Ако сте пропуснали доза Xolair

Възможно най-скоро се свържете с Вашия лекар или с болница, за да си назначите нов преглед.

Ако сте спрели лечението с Xolair

Не спирайте лечението с Xolair, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Прекъсването или спирането на лечението с Xolair може да доведе до нова поява на симптомите Ви.

Въпреки това, ако се лекувате за ХСУ, Вашият лекар може да спира лечението Ви с Xolair от време на време, така че симптомите Ви да бъдат оценени. Следвайте указанията на Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции, причинени от Xolair, обикновено са леки до умерени, но понякога може да бъдат сериозни.

Сериозни нежелани реакции:

Потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някакви признаци на следните нежелани реакции:

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Тежки алергични реакции (включително анафилактични). Симптомите може да включват обрив, сърбеж или уртикария по кожата, подуване на лицето, устните, езика, ларинкса (гласните струни), трахеята или други части на тялото, бърз пулс, замаяност, обърканост, недостиг на въздух, хрипене или затруднение при дишане, посиняване на кожата или устните, припадане и загуба на съзнание. Ако имате анамнеза за тежки алергични реакции (анафилаксия), несвързани с употребата на Xolair, е възможно да сте изложени на повишен риск от развитие на тежка алергична реакция след прилагане на Xolair.
- Системен лупус еритематозес (СЛЕ). Симптомите може да включват мускулна болка, ставна болка и оток, обрив, повишена температура, загуба на тегло и умора.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Синдром на Чърг-Щраус или хиперезинофилен синдром. Симптомите може да включват един или повече от следните: подуване, болка или обрив по хода на

- кръвоносните или лимфните съдове, повишаване на броя на определен тип бели кръвни клетки (изразена еозинофилия), влошаващи се проблеми с дишането, запушване на носа, проблеми със сърцето, болка, изтръпване, мравучкане по ръцете и краката.
- Нисък брой на тромбоцитите, чийто симптоми са кръвене и синини, възникващи по-лесно от нормално.
 - Серумна болест. Симптомите може да включват един или повече от следните: болки в ставите със или без оток или скованост, обрив, повишена температура, подути лимфни възли, мускулни болки.

Други нежелани ефекти включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишена температура (при деца)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- реакции на мястото на инжектиране, включващи болка, подуване, сърбеж и зачервяване
- болка в горната част на корема
- главоболие (много често при деца)
- инфекция на горни дихателни пътища, като възпаление на фаринкса и простуда
- усещане за тежест или болка в областта на бузите и челото (синусит, главоболие в областта на синусите)
- болка в ставите (артралгия)
- чувство за замаяност

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- чувство за сънливост или умора
- мравучкане или изтръпване на ръцете или ходилата
- припадане, ниско кръвно налягане в седнало или изправено положение (постурална хипотония), зачервяване на лицето
- болки в гърлото, кашлица, остри нарушения на дишането
- гадене, диария, нарушено храносмилане
- сърбеж, копривна треска, обрив, повишена чувствителност на кожата към слънцето
- наддаване на тегло
- грипозни симптоми
- оток на ръцете

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- паразитни инфекции

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- мускулна болка и оток на ставите
- косяпад

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xolair

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xolair

- Активно вещество: омализумаб. Един флакон съдържа 150 mg омализумаб. След разтваряне един флакон съдържа 125 mg/ml омализумаб (150 mg в 1,2 ml).
- Други съставки: захароза, хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат и полисорбат 20.

Как изглежда Xolair и какво съдържа опаковката

Xolair 150 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор се доставя под формата на бял до почти бял прах в малък стъклен флакон, заедно с ампула, съдържаща 2 ml вода за инжекции. Прахът се разтваря във водата, преди да Ви бъде инжектиран от лекар или медицинска сестра.

Xolair 150 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор се предлага в опаковки, съдържащи 1 флакон с прах и 1 ампула с вода за инжекции, и в групови опаковки, съдържащи 4 (4 x 1) флакони с прах и 4 (4 x 1) ампули с вода за инжекции или 10 (10 x 1) флакони с прах и 10 (10 x 1) ампули с вода за инжекции.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Xolair се предлага също във флакони със 75 mg омализумаб.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
Ljubljana, 1526
Словения

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ИНФОРМАЦИЯ ЗА МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Лиофилизираният лекарствен продукт изисква 15-20 минути за разтваряне, въпреки че в някои случаи това може да отнеме повече време. Напълно реконституираният лекарствен продукт ще изглежда бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледо кафяво-жълтеникав и може да има няколко малки мехурчета или пяна по ръба на флакона. Поради вискозитета на разтворения лекарствен продукт, трябва да се внимава да се изтегли цялото количество лекарствен продукт от флакона преди да се изгони въздуха или излишния разтвор, за да се получат 1,2 ml.

За да пригответе Xolair 150 mg флаконите за подкожно приложение, моля придържайте се към следните указания:

1. Изтеглете 1,4 ml вода за инжекции от ампулата в спринцовка с широка 18G игла.
2. В поставения изправен върху гладка повърхност флакон вкарайте иглата и прехвърлете водата за инжекции във флакона, съдържащ лиофилизиран прах, като следвате стандартните техники за асептика, насочвайки водата за инжекции директно върху праха.
3. Като държите флакона в изправено положение енергично го завъртете (не го разклащайте) за приблизително 1 минута за равномерно овлажняване на праха.
4. За да улесните разтварянето след изпълнение на стъпка 3, леко завъртайте флакона за 5-10 секунди приблизително на всеки 5 минути, за да се разтворят твърдите остатъци.

Забележете, че в някои случаи може да са необходими повече от 20 минути, за да се разтвори напълно праха. В този случай повторете стъпка 4, докато няма никакви видими гелоподобни частици в разтвора.

Когато лекарственият продукт е напълно разтворен, не трябва да има никакви гелоподобни частици в разтвора. Малките мехурчета или пяна по ръба на флакона са обичайни. Реконституираният лекарствен продукт изглежда бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледо кафяво-жълтеникав. Да не се използва при наличие на твърди частици.

5. Обърнете флакона за поне 15 секунди, така че да може разтворът да се стече към запушалката. Като използвате нова 3 милилитрова спринцовка с широка 18G игла вкарайте иглата в обърнатия флакон. Дръжте флакона в обърнато положение като върхът на иглата е в долната част на разтвора във флакона, докато изтеглите разтвора в спринцовката. Преди да отстраните иглата от спринцовката, изтеглете буталото назад до края на цилиндъра на спринцовката, за да изтеглите целия разтвор от обърнатия флакон.
6. Заменете 18G иглата с 25G игла за подкожни инжекции.
7. Изгонете въздуха, големите мехури и излишния разтвор, за да получите нужната доза от 1,2 ml. На върха на разтвора в спринцовката може да остане тънък слой от малки мехурчета. Тъй като разтворът е леко вискозен може да са необходими 5-10 секунди, за да се приложи разтвора чрез подкожна инжекция.

Флаконът осигурява 1,2 ml (150 mg) Xolair. За доза от 75 mg изтеглете 0,6 ml в спринцовката и изхвърлете оставащия разтвор.

8. Инжекциите се прилагат подкожно в делтоидната област на мишницата, долната част на корема (но не и в областта на 5 сантиметра около пъпа) или в бедрото.