

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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 чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от яйчник на бозайник – китайски хамстер (СНО).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Праха и разтворител за инжекционен разтвор

Праха: 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 (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 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 (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 с Xolair 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 Xolair за 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 търговските 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 Xolair 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 (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 Xolair.

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

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

Доза (mg)	Брой флакони		Брой инжекции	Общ инжектиран 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 Xolair (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										
>900-1000										
>1000-1100										

ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 2 СЕДМИЦИ
ВЖ. ТАБЛИЦА 3

*Пациентите с телесно тегло под 30 kg не са проучвани в основните проучвания за CRSwNP.

Таблица 3 ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 2 СЕДМИЦИ. Дози на Xolair (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			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	Недостатъчни данни, за да се препоръча доза				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

*Пациенти с телесно тегло под 30 kg не са проучвани в основните проучвания 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 с Xolair. 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 с Xolair 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 проучвания 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 с Xolair 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 с Xolair 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 с Xolair е било прекъснато за една година или повече.

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

Специални популации

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

Има ограничени данни за употребата на Xolair 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 Xolair. 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, Xolair трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

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

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

Начин на приложение

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

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

Опитът със самоинжектирането на Xolair прах и разтворител за инжекционен разтвор е ограничен. Затова се очаква лечението с тази форма да се провежда 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

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

Xolair 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. Xolair не е показан за лечение на тези състояния.

Лечението с Xolair 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 Xolair при тези групи пациенти.

Не се препоръчва внезапното спиране на системните или инхалаторните кортикостероиди след започване на терапия с Xolair 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 Xolair, 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 Xolair. Наличието на анамнеза за анафилаксия, несвързана с лечението с омализумаб, може да бъде рисков фактор за възникване на анафилаксия след приложение на Xolair. Затова винаги трябва да има в наличност лекарствени продукти за незабавно лечение на анафилактични реакции след прилагане на Xolair. При поява на анафилактични или други сериозни нежелани реакции, приложението на Xolair 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-Xolair 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 патологичен 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), температура и лимфаденопатия. Антихистамините и кортикостероидите са медикаменти на избор за превенция и лечение на този вид нарушение на имунната система и пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават при поява на suspectни 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 проучване 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. Честота на хелминтозите в цялата програма на клинични проучвания, 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 Xolair.

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, Xolair 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 лекарствени взаимодействия. Не са провеждани проучвания за взаимодействия на Xolair 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 Xolair 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 Xolair се променя с тези обичайно използвани антиастматични лекарствени продукти. Известни са ограничени данни за употребата на Xolair в комбинация със специфична имунотерапия (хипосенсибилизация). В клинично проучване, при което Xolair е прилаган едновременно с имунотерапия, е установено, че безопасността и ефикасността на Xolair, прилаган в комбинация със специфична имунотерапия, не се различават от тези на Xolair, прилаган самостоятелно.

Хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

В клинични проучвания Xolair 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 Xolair 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 (ЕХРЕСТ) при 250 бременни жени с астма, с експозиция на Холаир, 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 понижаване на тромбоцитите в кръвта при примати, с по-висока относителна чувствителност при младите животни (вж. точка 5.3).

При клинична необходимост може да се обмисли употребата на Холаир 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 примати показват екскреция на омализумаб в млякото (вж. точка 5.3).

Проучването ЕХРЕСТ, включващо 154 кърмачета с експозиция на Холаир 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 Холаир 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

Xolair 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 проучвания за алергична астма при възрастни и юноши на 12 години и по-големи най-често съобщаваните нежелани реакции са главоболие, 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 клинични проучвания 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 лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите 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 бронхоспазъм, 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 проучвания за назална полипоза

† : С неизвестна честота в проучвания за алергична астма

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушения на имунната система

За допълнителна информация виж 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 пациенто-години 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 пациенто-години е 7,52 (115/15 286 пациенто-години) при пациентите, лекувани с Xolair и 5,12 (51/9 963 пациенто-години) при контролите. В мултивариабилен 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 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания с продължителност 8 или повече седмици, честотата на АТС на 1 000 пациенто-години е 2,69 (5/1 856 пациенто-години) при пациентите, лекувани с Xolair и 2,38 (4/1 680 пациенто-години) при пациентите на плацебо (процентно съотношение 1,13, 95% доверителен интервал 0,24-5,71).

Тромбоцити

В клиничните проучвания 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. При хора (пациенти над 6 години) не се съобщава за продължително понижение на тромбоцитния брой, подобно на наблюдаваното при примати (вж. точка 5.3), въпреки това, 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 проучване 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 хронична спонтанна уртикария (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 дозолIMITИраща 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 внимателно 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

Омализумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, получено чрез рекомбинантна ДНК технология, което се свързва избирателно към човешкия имуноглобулин Е (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.

Механизъм на действие

Омализумаб се свързва с 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. Лечението на лица с атопия с омализумаб води до изразена регулация-надолу на FcεRI рецепторите върху базофилите. Лечението с Xolair 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 Xolair 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 Xolair, 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 Xolair е довело до понижаване на серумните нива на свободния IgE (приблизително 95%) и повишаване 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 ≥ 12 години

Ефикасността и безопасността на Xolair 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 Xolair 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 проучвания, които показват статистическа значимост ($p < 0,05$) в полза на Xolair, 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 подобрене 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 Xolair. При тези пациенти в проучване 1 Xolair 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 Xolair при тежка астма. Таблица 5 включва резултатите от популацията на проучване 1.

Таблица 5 Резултати от проучване 1

	Цяла популация на проучване 1	
	Xolair 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 Xolair в група от 312 пациенти с тежка алергична астма, които съответстват на популацията от проучване 1. Лечението с Xolair 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 подрастващи (проучвания 3, 4, 5, 6) оценяват ефикасността и безопасността на Xolair 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 Xolair, 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 Xolair, 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).

Скоростите 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 Xolair 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 спасително лечение, спирометрията и екзацербациите. При всичките пет проучвания е преценено, че значимо по-голяма част от пациентите на Xolair са постигнали или изразено подобрение 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 Xolair 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 $\mu\text{g}/\text{ден}$ 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 “при нужда”, 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 Xolair са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с CRSwNP (Таблица 7). Пациентите са получавали подкожно Xolair 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 Xolair 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 получавали Xolair, 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.

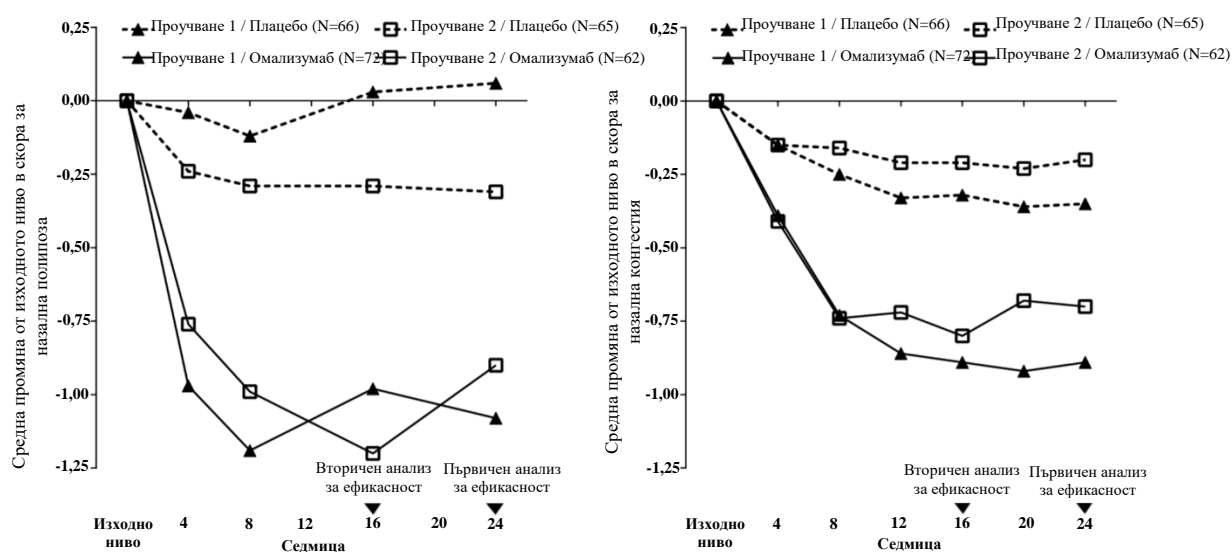
Таблица 7 Промяна от изходното ниво на Седмица 24 в клиничните скорове от проучване за назална полипоза 1, проучване за назална полипоза 2 и обобщените данни

	Назална полипоза проучване 1		Назална полипоза проучване 2		Назална полипоза сборни резултати	
	Плацебо	Xolair	Плацебо	Xolair	Плацебо	Xolair
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	-1,14 (-1,59, -0,69)		-0,59 (-1,05, -0,12)		-0,86 (-1,18, -0,54)	
р-стойност	<0,0001		0,0140		<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	-0,55 (-0,84, -0,25)		-0,50 (-0,80, -0,19)		-0,52 (-0,73, -0,31)	
р-стойност	0,0004		0,0017		<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%)	-1,91 (-2,85, -0,96)		-2,09 (-3,00, -1,18)		-1,98 (-2,63, -1,33)	
р-стойност	0,0001		<0,0001		<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%)	-16,12 (-21,86, -10,38)		-15,04 (-21,26, -8,82)		-15,36 (-19,57, -11,16)	
р-стойност (MID = 8,9)	<0,0001		<0,0001		<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%)	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 Xolair, в сравнение с плацебо (съответно 2,3% в сравнение с 6,2%). Съотношението на шансовете за прием на спасително лечение при Xolair 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.

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 и подрастващи пациенти 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 Xolair, за са 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 възрастовозависимо 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 инжекционните места.

Не са провеждани официални проучвания с омализумаб за карциногенност.

В проучванията за репродуктивна токсичност при дългопашати 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
L-хистидин
L-хистидин 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 и от 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).

Лиюфилизираният 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.

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 антителио, получено чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от яйчник на бозайник –китайски хамстер (СНО).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Праха 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 (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 и над 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 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 (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.

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 с Xolair 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 Xolair 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 търговските 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 Xolair 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 (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 Xolair.

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

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

Доза (mg)	Брой флакони		Брой инжекции	Общ инжектиран 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 Xolair (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										
>900-1000										
>1000-1100										

ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 2 СЕДМИЦИ
ВЖ. ТАБЛИЦА 3

*Пациентите с телесно тегло под 30 kg не са проучвани в основните проучвания за CRSwNP.

Таблица 3 ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 2 СЕДМИЦИ. Дози на Xolair (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			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	Недостатъчни данни, за да се препоръча доза				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

*Пациентите с телесно тегло под 30 kg не са проучвани в основните проучвания 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 с Xolair. 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 с Xolair 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 проучвания 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 с Xolair 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 с Xolair 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 с Xolair 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.

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

Клиничният опит за дългосрочно лечение над 6 месеца по отношение на тази индикация е ограничен.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (на и над 65 години)

Има ограничени данни за употребата на Xolair 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, Xolair трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

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

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

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

Начин на приложение

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

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

Опитът със самоинжектирането на Xolair прах и разтворител за инжекционен разтвор е ограничен. Затова се очаква лечението с тази форма да се провежда 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

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

Xolair 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. Xolair не е показан за лечение на тези състояния.

Лечението с Xolair 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 Xolair при тези групи пациенти.

Не се препоръчва внезапното спиране на системните или инхалаторните кортикостероиди след започване на терапия с Xolair 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 анафилактивен шок, дори и след дълъг период на лечение. Повечето от тези реакции са настъпили в рамките на 2 часа след първата и следващите инжекции Xolair, 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 Xolair. Наличието на анамнеза за анафилаксия, несвързана с лечението с омализумаб, може да бъде рисков фактор за възникване на анафилаксия след приложение на Xolair. Затова винаги трябва да има в наличност лекарствени продукти за незабавно лечение на анафилактични реакции след прилагане на Xolair. При поява на анафилактични или други сериозни нежелани реакции, приложението на Xolair 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-Xolair 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 хуманизиран моноклонален антитела, в това число и омализумаб. Предполагаемият патологичен 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), температура и лимфаденопатия. Антихистамините и кортикостероидите са медикаменти на избор за превенция и лечение на този вид нарушение на имунната система и пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават при поява на съмнителни 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 проучване 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. Честота на хелминтозите в цялата програма на клинични проучвания, 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 Xolair.

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, Xolair 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 лекарствени взаимодействия. Не са провеждани проучвания за взаимодействия на Xolair 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 Xolair 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 Xolair се променя с тези обичайно използвани антиастматични лекарствени продукти. Известни са ограничени данни за употребата на Xolair в комбинация със специфична имунотерапия (хипосенсибилизация). В клинично проучване, при което Xolair е прилаган едновременно с имунотерапия, е установено, че безопасността и ефикасността на Xolair, прилаган в комбинация със специфична имунотерапия, не се различават от тези на Xolair, прилаган самостоятелно.

Хроничен риносинуит с назална полипоза (CRSwNP)

В клиничните проучвания Xolair е използван 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 Xolair е променена при съпътстващата употреба на тези или други често използвани лекарствени продукти.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

В клиничните проучвания при ХСУ, Xolair е използван заедно с антихистамини (анти-H1, анти-H2) 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 H2 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 Холair 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 Холair, 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 понижаване на тромбоцитите в кръвта при примати, с по-висока относителна чувствителност при младите животни (вж. точка 5.3).

При клинична необходимост може да се обмисли употребата на Холair 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 примати показват екскреция на омализумаб в млякото (вж. точка 5.3).

Проучването ЕХРЕСТ, включващо 154 кърмачета с експозиция на Холair 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 Холair 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

Xolair 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 проучвания за алергична астма при възрастни и юноши на и над 12 години най-често съобщаваните нежелани реакции са главоболие, 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 проучвания 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 лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите 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 бронхоспазъм, 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 проучванията за назална полипоза

† : С неизвестна честота в проучванията 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 дозировки и терапевтични популации (при сигнификантно различни рискови фактори, коморбидност, комедикация и възраст [напр. проучванията 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 системно-органи класове. В рамките на всеки системно-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.

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушения на имунната система

За допълнителна информация виж 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 пациенто-години 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 пациенто-години е 7,52 (115/15 286 пациенто-години) при пациентите, лекувани с Xolair и 5,12 (51/9 963 пациенто-години) при контролите. В мултивариабилен 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 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания с продължителност 8 или повече седмици, честотата на АТС на 1 000 пациенто-години е 2,69 (5/1 856 пациенто-години) при пациентите, лекувани с Xolair и 2,38 (4/1 680 пациенто-години) при пациентите на плацебо (процентно съотношение 1,13, 95% доверителен интервал 0,24-5,71).

Тромбоцити

В клиничните проучвания 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 понижаване на хемоглобина. При хора (пациенти над 6 години) не се съобщава за продължително понижаване на тромбоцитния брой, подобно на наблюдаваното при примати (вж. точка 5.3), въпреки това, 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 проучване 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 хронична спонтанна уртикария (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 дозолIMITИраща 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 внимателно 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

Омализумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, получено чрез рекомбинантна ДНК технология, което се свързва избирателно към човешкия имуноглобулин Е (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.

Алергична астма и хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

Механизъм на действие

Омализумаб се свързва с 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. Лечението на лица с атопия с омализумаб води до изразена регулация-надолу на FcεRI рецепторите върху базофилите. Лечението с Xolair инхибира IgE-медираното възпаление, което се доказва от намалените еозинофили в кръвта 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 Xolair 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 Xolair, 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 Xolair е довело до понижаване 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 елиминирание, в сравнение със свободния IgE.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Механизъм на действие

Омализумаб се свързва с IgE и понижава нивата на свободния IgE. Впоследствие се получава “регулация надолу” на IgE рецепторите върху клетките (FcεRI). Не е напълно ясно, как това води до подобрене 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 Xolair, 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 ≥ 12 години

Ефикасността и безопасността на Xolair 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 Xolair 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 проучвания, които показват статистическа значимост ($p < 0,05$) в полза на Xolair, 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 подобрене 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 $\text{IgE} \geq 76$ IU/ml преди лечението са с по-голяма вероятност да получат клинично значима полза от Xolair. При тези пациенти в проучване 1 Xolair намалява честотата на екзацербациите на астмата с 40% ($p = 0,002$). Освен това повече пациенти имат клинично значими отговори в групата с общ $\text{IgE} \geq 76$ IU/ml по време на програмата за изпитване на Xolair при тежка астма. Таблица 6 включва резултатите от популацията на проучване 1.

Таблица 6 Резултати от проучване 1

	Цяла популация на проучване 1	
	Xolair 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 Xolair в група от 312 пациенти с тежка алергична астма, които съответстват на популацията от проучване 1. Лечението с Xolair 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 подрастващи (проучвания 3, 4, 5, 6) оценяват ефикасността и безопасността на Xolair 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 Xolair, 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 Xolair, 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).

Скоростите 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 Xolair 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 спасително лечение, спирометрията и екзацербациите. При всичките пет проучвания е преценено, че значимо по-голяма част от пациентите на Xolair 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 Xolair 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 $\mu\text{g}/\text{ден}$ 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 “при нужда”, 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 Xolair са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с CRSwNP (Таблица 8). Пациентите са получавали подкожно Xolair 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 Xolair 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 = 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 Xolair, са имали статистически значими по-големи подобрения спрямо изходното ниво на Седмица 24 за NPS и средната седмична NCS, за разлика от пациентите, получавали плацебо. Резултатите от проучвания 1 и 2 за назална полипоза са посочени в Таблица 8.

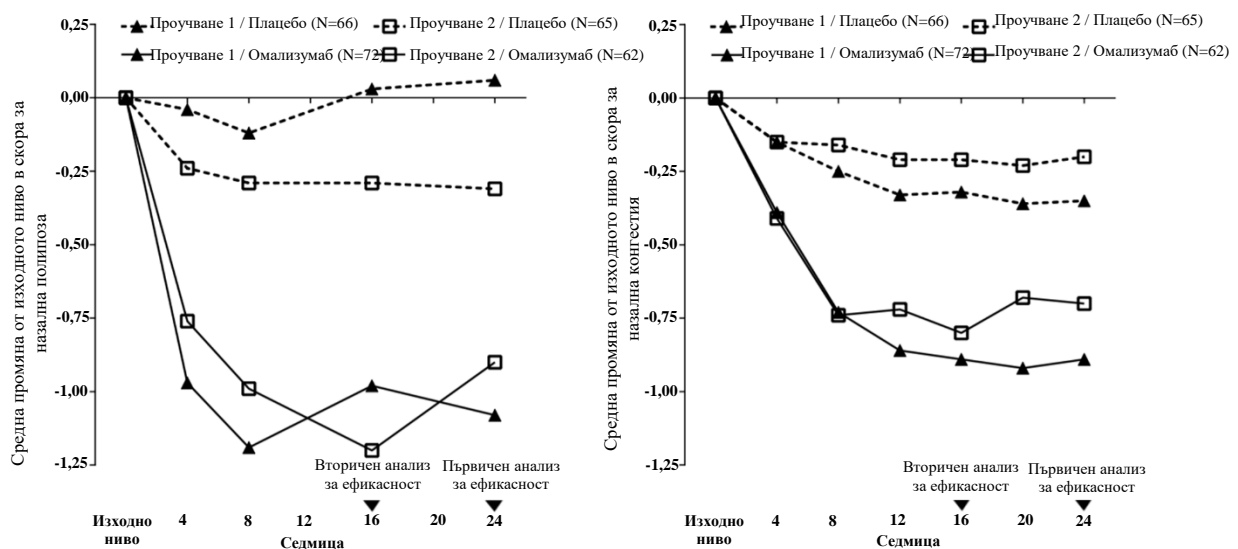
Таблица 8 Промяна от изходното ниво на Седмица 24 в клиничните скорове от проучване за назална полипоза 1, проучване за назална полипоза 2 и обобщените данни

	Назална полипоза проучване 1		Назална полипоза проучване 2		Назална полипоза сборни резултати	
	Плацебо	Xolair	Плацебо	Xolair	Плацебо	Xolair
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	-1,14 (-1,59, -0,69)		-0,59 (-1,05, -0,12)		-0,86 (-1,18, -0,54)	
р-стойност	<0,0001		0,0140		<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	-0,55 (-0,84, -0,25)		-0,50 (-0,80, -0,19)		-0,52 (-0,73, -0,31)	
р-стойност	0,0004		0,0017		<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%)	-1,91 (-2,85, -0,96)		-2,09 (-3,00, -1,18)		-1,98 (-2,63, -1,33)	
р-стойност	0,0001		<0,0001		<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%)	-16,12 (-21,86, -10,38)		-15,04 (-21,26, -8,82)		-15,36 (-19,57, -11,16)	
р-стойност (MID = 8.9)	<0,0001		<0,0001		<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%)	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 = скор за общи 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 = минимално клинично 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 Xolair, в сравнение с плацебо (съответно 2,3% в сравнение с 6,2%). Съотношението на шансовете за прием на спасително лечение при Xolair 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.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Ефикасността и безопасността на Xolair 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 Xolair 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 изходни средна стойност на скор за тежест на сърбежа 13,8 и средна стойност на UAS7 скор 31,2 на изходно ниво. И в трите проучванията пациентите са съобщили, че са приемали средно 4 до 6 лекарства (включително H1 антихистамини) за симптомите на ХСУ преди да бъдат включени в проучването. Пациентите приемат Xolair 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 проучваното лекарство. Последното направено наблюдение [BOCF (Baseline Observation Carried Forward)] е използвано, за да се попълнят липсващите данни.

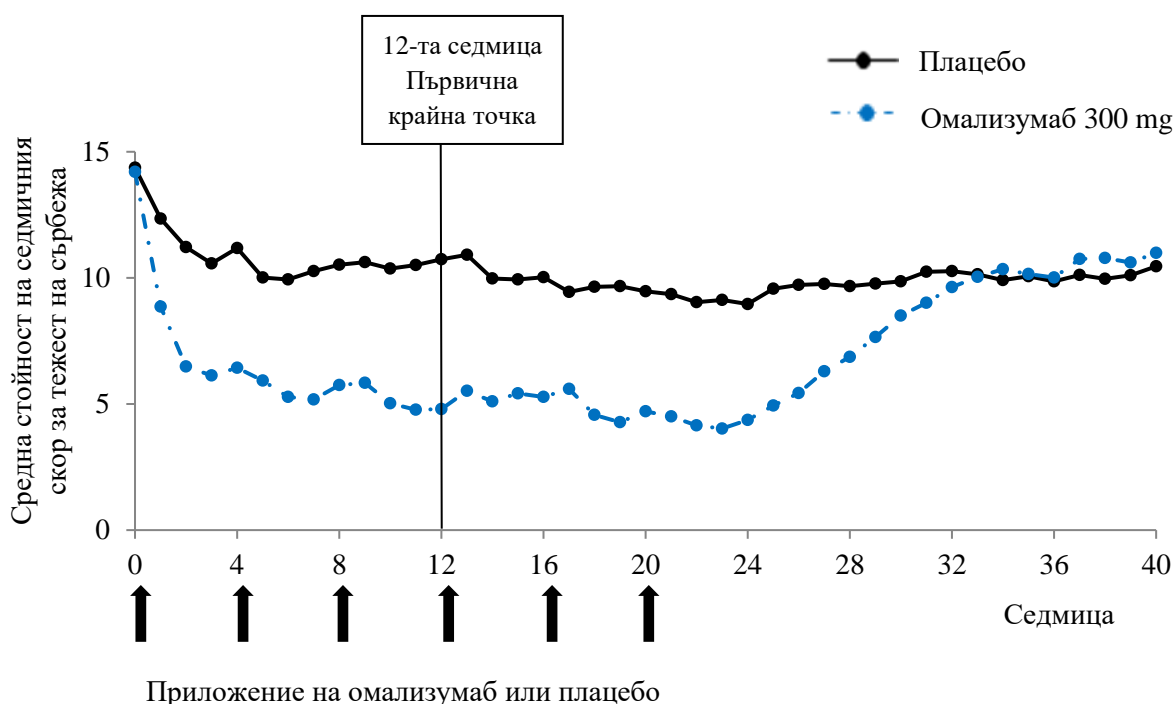
¹ Средната стойност по метода на най-малките квадрати е определена, като е използван ANCOVA модел. Променливите са изходната стойност на седмичния скор за тежест на сърбежа (<13 спрямо ≥13) и изходното тегло (<80 kg спрямо ≥80 kg).

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)



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

Ефикасност след 24 седмици лечение

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≤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).

Има ограничен клиничен опит при повторно лечение на пациентите с омализумаб.

Данните от клинични проучвания 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≤6.

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 и подрастващи пациенти 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 омализумаб площта под кривата на серумната концентрация във времето от Ден 0 до Ден 14 в стационарно състояние е до 6 пъти по-висока от тази след първата доза.

Фармакокинетиката на омализумаб е линейна при дози по-високи от 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 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*. 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 възрастовозависимо 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 инжекционните места.

Не са провеждани официални проучвания с омализумаб за карциногенност.

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
L-хистидин
L-хистидин 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 и от 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, 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>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (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 (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 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 (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 с Xolair 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 Xolair за 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 Xolair 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 (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 Xolair.

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

Таблица 1 Преизчисляване от доза към брой спринцовки, брой инжекции и общ инжектиран обем за всяко прилагане

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

Таблица 2 ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 4 СЕДМИЦИ. Дози на Xolair (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										
>900-1000										
>1000-1100										

ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 2 СЕДМИЦИ
ВЖ. ТАБЛИЦА 3

*Пациентите с телесно тегло под 30 kg не са проучвани в основните проучвания за CRSwNP.

Таблица 3 ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 2 СЕДМИЦИ. Дози на Xolair (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									
>100-200	ВЖ. ТАБЛИЦА 2									
>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			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	Недостатъчни данни, за да се препоръча доза				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

*Пациенти с телесно тегло под 30 kg не са проучвани в основните проучвания 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 с Xolair. 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 с Xolair 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 проучвания 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 с Xolair 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 с Xolair 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 с Xolair е било прекъснато за една година или повече.

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

Специални популации

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

Има ограничени данни за употребата на Xolair 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 Xolair. 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, Xolair трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

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

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

Начин на приложение

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

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

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 този, 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 този, който полага грижи за него трябва да бъдат инструктирани да инжектират цялото количество Xolair съгласно инструкциите, 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

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

Xolair 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. Xolair не е показан за лечение на тези състояния.

Лечението с Xolair 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 Xolair при тези групи пациенти.

Не се препоръчва внезапното спиране на системните или инхалаторните кортикостероиди след започване на терапия с Xolair 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 анафилактивен шок, дори и след дълъг период на лечение. Повечето от тези реакции са настъпили в рамките на 2 часа след първата и следващите инжекции Xolair, 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 Xolair. Наличието на анамнеза за анафилаксия, несвързана с лечението с омализумаб, може да бъде рисков фактор за възникване на анафилаксия след приложение на Xolair. Поради тази причина при пациенти с известна анамнеза за анафилаксия, Xolair 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 Xolair. При поява на анафилактични или други сериозни нежелани реакции, приложението на Xolair 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-Xolair 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 хуманизиран моноклонален антителен препарат, в това число и омализумаб. Предполагаемият патологичен 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), температура и лимфаденопатия. Антихистамините и кортикостероидите са медикаменти на избор 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 проучване 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. Честота на хелминтозите в цялата програма на клинични проучвания, 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 Xolair.

Индивиди с чувствителност към латекс

Подвижната защитна капачка на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа производно на естествения гумен латекс. Към днешна дата не е установено наличие на естествен гумен латекс 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, Xolair 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 лекарствени взаимодействия. Не са провеждани проучвания за взаимодействия на Xolair 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 Xolair се използва обикновено заедно с инхалаторни или перорални кортикостероиди, инхалаторни краткочействащи или дългодействащи бета агонисти, левкотриенови модулатори, теофилини и перорални антихистаминови средства. Няма данни, че безопасността на Xolair се променя с тези обичайно използвани антиастматични лекарствени продукти. Известни са ограничени данни за употребата на Xolair в комбинация със специфична имунотерапия (хипосенсибилизация). В клинично проучване, при което Xolair е прилаган едновременно с имунотерапия, е установено, че безопасността и ефикасността на Xolair, прилаган в комбинация със специфична имунотерапия, не се различават от тези на Xolair, прилаган самостоятелно.

Хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

В клинични проучвания Xolair 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 Xolair 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 (ЕХРЕСТ) при 250 бременни жени с астма, с експозиция на Холаир, 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 понижаване на тромбоцитите в кръвта при примати, с по-висока относителна чувствителност при младите животни (вж. точка 5.3).

При клинична необходимост може да се обмисли употребата на Холаир 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 примати показват екскреция на омализумаб в млякото (вж. точка 5.3).

Проучването ЕХРЕСТ, включващо 154 кърмачета с експозиция на Холаир 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 Холаир 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

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Алергична астма и хроничен риносинуит с назална полипоза (CRSwNP)

Обобщение на профила на безопасност

По време на клиничните проучвания за алергична астма при възрастни и юноши на 12 години и по-големи най-често съобщаваните нежелани реакции са главоболие, 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 клинични проучвания 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 лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите 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 бронхоспазъм, 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 проучвания за назална полипоза

†: С неизвестна честота в проучвания за алергична астма

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушения на имунната система

За допълнителна информация виж 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 пациенто-години 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 пациенто-години е 7,52 (115/15 286 пациенто-години) при пациентите, лекувани с Xolair и 5,12 (51/9 963 пациенто-години) при контролите. В мултивариабилен 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 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания с продължителност 8 или повече седмици, честотата на АТС на 1 000 пациенто-години е 2,69 (5/1 856 пациенто-години) при пациентите, лекувани с Xolair и 2,38 (4/1 680 пациенто-години) при пациентите на плацебо (процентно съотношение 1,13, 95% доверителен интервал 0,24-5,71).

Тромбоцити

В клиничните проучвания 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. При хора (пациенти над 6 години) не се съобщава за продължително понижение на тромбоцитния брой подобно на наблюдаваното при примати (вж. точка 5.3), въпреки това, 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 проучване 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 дозолIMITИраща 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 внимателно 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

Омализумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, получено чрез рекомбинантна ДНК технология, което се свързва избирателно към човешкия имуноглобулин Е (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.

Механизъм на действие

Омализумаб се свързва с 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. Лечението на лица с атопия с омализумаб води до изразена регулация-надолу на FcεRI рецепторите върху базофилите. Лечението с Xolair 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 Xolair 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 Xolair, 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 Xolair е довело до понижаване на серумните нива на свободния IgE (приблизително 95%) и повишаване 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 ≥ 12 години

Ефикасността и безопасността на Xolair 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 Xolair 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 проучвания, които показват статистическа значимост ($p < 0,05$) в полза на Xolair, 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 Xolair. При тези пациенти в проучване 1 Xolair 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 Xolair при тежка астма. Таблица 5 включва резултатите от популацията на проучване 1.

Таблица 5 Резултати от проучване 1

	Цяла популация на проучване 1	
	Xolair 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 Xolair в група от 312 пациенти с тежка алергична астма, които съответстват на популацията от проучване 1. Лечението с Xolair 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 подрастващи (проучвания 3, 4, 5, 6) оценяват ефикасността и безопасността на Xolair 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 Xolair, 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 Xolair, 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).

Скоростите 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 Xolair 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 спасително лечение, спирометрията и екзацербациите. При всичките пет проучвания е преценено, че значимо по-голяма част от пациентите на Xolair 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 Xolair 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 $\mu\text{g}/\text{ден}$ 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 “при нужда”, 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 Xolair са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с CRSwNP (Таблица 7). Пациентите са получавали подкожно Xolair 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 Xolair 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 получавали Xolair, 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.

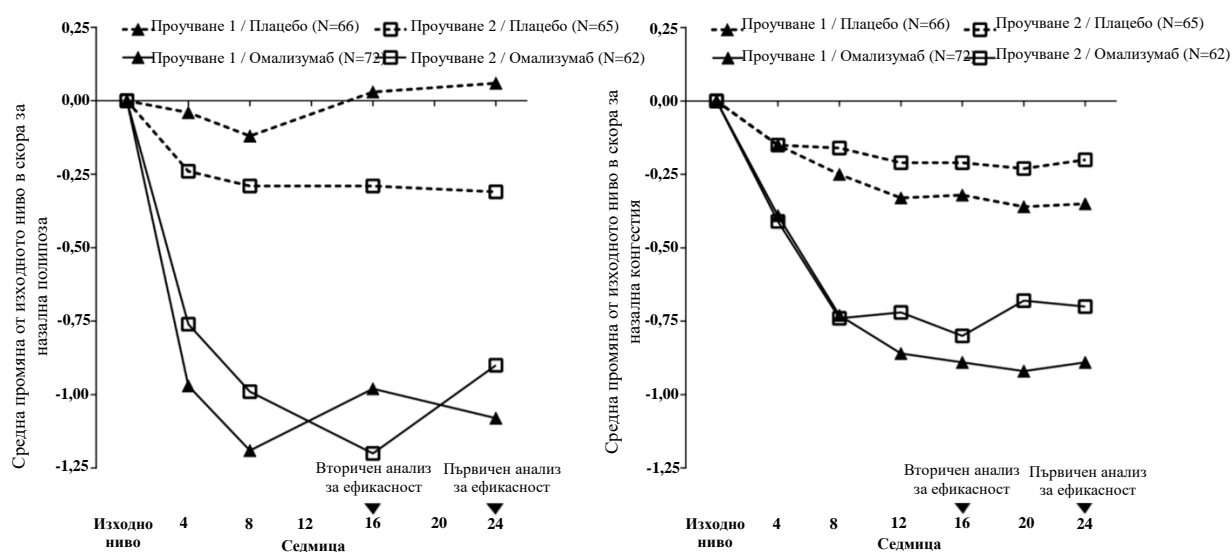
Таблица 7 Промяна от изходното ниво на Седмица 24 в клиничните скорове от проучване за назална полипоза 1, проучване за назална полипоза 2 и обобщените данни

	Назална полипоза проучване 1		Назална полипоза проучване 2		Назална полипоза сборни резултати	
	Плацебо	Xolair	Плацебо	Xolair	Плацебо	Xolair
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	-1,14 (-1,59, -0,69)		-0,59 (-1,05, -0,12)		-0,86 (-1,18, -0,54)	
р-стойност	<0,0001		0,0140		<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	-0,55 (-0,84, -0,25)		-0,50 (-0,80, -0,19)		-0,52 (-0,73, -0,31)	
р-стойност	0,0004		0,0017		<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%)	-1,91 (-2,85, -0,96)		-2,09 (-3,00, -1,18)		-1,98 (-2,63, -1,33)	
р-стойност	0,0001		<0,0001		<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%)	-16,12 (-21,86, -10,38)		-15,04 (-21,26, -8,82)		-15,36 (-19,57, -11,16)	
р-стойност (MID = 8,9)	<0,0001		<0,0001		<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%)	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 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 Xolair, в сравнение с плацебо (съответно 2,3% в сравнение с 6,2%). Съотношението на шансовете за прием на спасително лечение при Xolair 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.

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 и подрастващи пациенти 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 за 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 Xolair, за са 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 дългопашати макаци, тъй като омализумаб се свързва с IgE на дългопашатия 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 дългопашати 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 дългопашати макаци, е грубо 4-до 20-пъти по-висока от очакваните максимални серумни концентрации в клинични условия. Освен това при дългопашати макаци се наблюдават остър кръвоизлив и възпаление на инжекционните места.

Не са провеждани официални проучвания с омализумаб за карциногенност.

В проучванията за репродуктивна токсичност при дългопашати 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

L-аргинин хидрохлорид
L-хистидин хидрохлорид
L-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

15 месеца

Срокът на годност включва потенциални температурни отклонения. Продуктът може да се използва общо време до 4 часа при 25°C. Ако е необходимо продуктът може да се върне обратно в хладилника за по-късна употреба, но това не трябва да се прави повече от веднъж.

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

0,5 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с прикрепена игла (неръждаема стомана), (тип I) бутало и капачка за иглата.

Опаковка, съдържаща 1 предварително напълнена спринцовка и 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.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Xolair 75 mg инжекционен разтвор се доставя в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба. Спринцовката трябва да се извади от хладилника 20 минути преди да се постави инжекцията, за да може да достигне стайна температура.

Инструкции за изхвърляне

Незабавно изхвърлете използваната спринцовка в контейнера 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

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

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (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 (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 и над 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 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 (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.

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 с Xolair 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 Xolair 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 Xolair 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 (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 Xolair.

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

Таблица 1 Преизчисляване от доза към брой спринцовки, брой инжекции и общ инжектиран обем за всяко прилагане

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

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

Исходно 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										
>900-1000										
>1000-1100										

ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 2 СЕДМИЦИ
ВЖ. ТАБЛИЦА 3

*Пациентите с телесно тегло под 30 kg не са проучвани в основните проучвания за CRSwNP.

Таблица 3 ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 2 СЕДМИЦИ. Дози на Xolair (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			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	Недостатъчни данни, за да се препоръча доза				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

*Пациентите с телесно тегло под 30 kg не са проучвани в основните проучвания 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 с Xolair. 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 с Xolair 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 проучвания 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 с Xolair 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 с Xolair 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 с Xolair 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 лекарство се съветват периодично да преоценяват необходимостта от продължаване на терапията.

Клиничният опит за дългосрочно лечение над 6 месеца по отношение на тази индикация е ограничен.

Специални популации

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

Има ограничени данни за употребата на Xolair 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, Xolair трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

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

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

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

Начин на приложение

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

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

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 този, 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 този, който полага грижи за него, трябва да бъдат инструктирани да инжектират цялото количество Xolair съгласно инструкциите, 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

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

Xolair 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. Xolair не е показан за лечение на тези състояния.

Лечението с Xolair 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 Xolair при тези групи пациенти.

Не се препоръчва внезапното спиране на системните или инхалаторните кортикостероиди след започване на терапия с Xolair 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 Xolair, 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 Xolair. Наличието на анамнеза за анафилаксия, несвързана с лечението с омализумаб, може да бъде рисков фактор за възникване на анафилаксия след приложение на Xolair. Поради тази причина при пациенти с известна анамнеза за анафилаксия, Xolair 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 Xolair. При поява на анафилактични или други сериозни нежелани реакции, приложението на Xolair 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-Xolair 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), температура и лимфаденопатия. Антихистамините и кортикостероидите са медикаменти на избор за превенция и лечение на този вид нарушение на имунната система и пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават при поява на suspectни 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 проучване 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. Честота на хелминтозите в цялата програма на клинични проучвания, 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 Xolair.

Индивиди с чувствителност към латекс

Подвижната защитна капачка на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа производно на естествения гумен латекс. Към днешна дата не е установено наличие на естествен гумен латекс 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, Xolair 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 лекарствени взаимодействия. Не са провеждани проучвания за взаимодействия на Xolair 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 Xolair се използва обикновено заедно с инхалаторни или перорални кортикостероиди, инхалаторни краткочействащи или дългодействащи бета агонисти, левкотриенови модулатори, теофилини и перорални антихистаминови средства. Няма данни, че безопасността на Xolair се променя с тези обичайно използвани антиастматични лекарствени продукти. Известни са ограничени данни за употребата на Xolair в комбинация със специфична имунотерапия (хипосенсибилизация). В клинично проучване, при което Xolair е прилаган едновременно с имунотерапия, е установено, че безопасността и ефикасността на Xolair, прилаган в комбинация със специфична имунотерапия, не се различават от тези на Xolair, прилаган самостоятелно.

Хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

В клиничните проучвания Xolair е използван 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 Xolair е променена при съпътстващата употреба на тези или други често използвани лекарствени продукти.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

В клиничните проучвания при ХСУ, Xolair 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 Xolair 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 Xolair, 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 понижаване на тромбоцитите в кръвта при примати, с по-висока относителна чувствителност при младите животни (вж. точка 5.3).

При клинична необходимост може да се обмисли употребата на Xolair 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 примати показват екскреция на омализумаб в млякото (вж. точка 5.3).

Проучването ЕХРЕСТ, включващо 154 кърмачета с експозиция на Xolair 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 Xolair 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

Xolair 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 проучвания за алергична астма при възрастни и юноши на и над 12 години най-често съобщаваните нежелани реакции са главоболие, 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 проучвания 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 лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите 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 бронхоспазъм, 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 проучванията за назална полипоза

†: С неизвестна честота в проучванията 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 дозировки и терапевтични популации (при сигнификантно различни рискови фактори, коморбидност, комедикация и възраст [напр. проучванията 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 системно-органни класове. В рамките на всеки системно-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.

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушения на имунната система

За допълнителна информация виж 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 пациенто-години 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 пациенто-години е 7,52 (115/15 286 пациенто-години) при пациентите, лекувани с Xolair и 5,12 (51/9 963 пациенто-години) при контролите. В мултивариабилен 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 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания с продължителност 8 или повече седмици, честотата на АТС на 1 000 пациенто-години е 2,69 (5/1 856 пациенто-години) при пациентите, лекувани с Xolair и 2,38 (4/1 680 пациенто-години) при пациентите на плацебо (процентно съотношение 1,13, 95% доверителен интервал 0,24-5,71).

Тромбоцити

В клиничните проучвания 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 понижаване на хемоглобина. При хора (пациенти над 6 години) не се съобщава за продължително понижаване на тромбоцитния брой, подобно на наблюдаваното при примати (вж. точка 5.3), въпреки това, 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 проучване 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 дозолIMITИраща 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 внимателно 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

Омализумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, получено чрез рекомбинантна ДНК технология, което се свързва избирателно към човешкия имуноглобулин Е (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.

Алергична астма и хроничен риносинусит с назална полипоза (CRSwNP)

Механизъм на действие

Омализумаб се свързва с 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. Лечението на лица с атопия с омализумаб води до изразена регулация-надолу на FcεRI рецепторите върху базофилите. Лечението с Xolair инхибира IgE-медираното възпаление, което се доказва от намалените еозинофили в кръвта 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 Xolair 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 Xolair, 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 Xolair е довело до понижаване 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 елиминирание, в сравнение със свободния IgE.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Механизъм на действие

Омализумаб се свързва с IgE и понижава нивата на свободния IgE. Впоследствие се получава “регулация надолу” на IgE рецепторите върху клетките (FcεRI). Не е напълно ясно, как това води до подобрене 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 Xolair, 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 ≥ 12 години

Ефикасността и безопасността на Xolair 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 Xolair 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 проучвания, които показват статистическа значимост ($p < 0,05$) в полза на Xolair, 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 подобрене 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 $\text{IgE} \geq 76$ IU/ml преди лечението са с по-голяма вероятност да получат клинично значима полза от Xolair. При тези пациенти в проучване 1 Xolair намалява честотата на екзацербациите на астмата с 40% ($p = 0,002$). Освен това повече пациенти имат клинично значими отговори в групата с общ $\text{IgE} \geq 76$ IU/ml по време на програмата за изпитване на Xolair при тежка астма. Таблица 6 включва резултатите от популацията на проучване 1.

Таблица 6 Резултати от проучване 1

	Цяла популация на проучване 1	
	Xolair 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 Xolair в група от 312 пациенти с тежка алергична астма, които съответстват на популацията от проучване 1. Лечението с Xolair 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 подрастващи (проучвания 3, 4, 5, 6) оценяват ефикасността и безопасността на Xolair 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 Xolair, 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 Xolair, 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).

Скоростите 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 Xolair 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 спасително лечение, спирометрията и екзацербациите. При всичките пет проучвания е преценено, че значимо по-голяма част от пациентите на Xolair 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 Xolair 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 $\mu\text{g}/\text{ден}$ 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 “при нужда”, 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 Xolair са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с CRSwNP (Таблица 8). Пациентите са получавали подкожно Xolair 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 Xolair 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 = 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 Xolair, са имали статистически значими по-големи подобрения спрямо изходното ниво на Седмица 24 за NPS и средната седмична NCS, за разлика от пациентите, получавали плацебо. Резултатите от проучвания 1 и 2 за назална полипоза са посочени в Таблица 8.

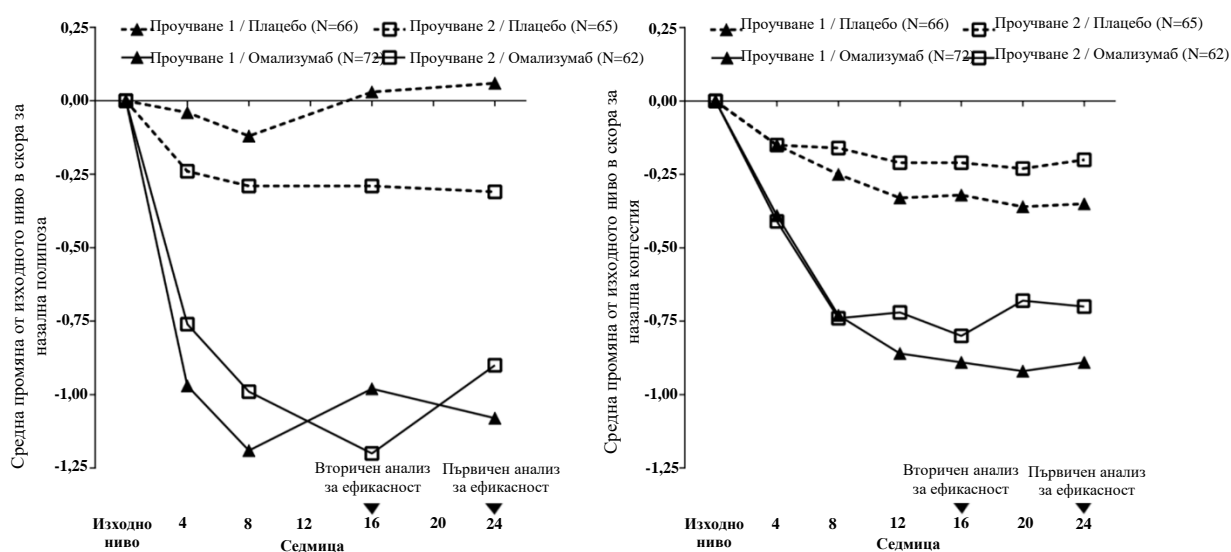
Таблица 8 Промяна от изходното ниво на Седмица 24 в клиничните скорове от проучване за назална полипоза 1, проучване за назална полипоза 2 и обобщените данни

	Назална полипоза проучване 1		Назална полипоза проучване 2		Назална полипоза сборни резултати	
	Плацебо	Xolair	Плацебо	Xolair	Плацебо	Xolair
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	-1,14 (-1,59, -0,69)		-0,59 (-1,05, -0,12)		-0,86 (-1,18, -0,54)	
р-стойност	<0,0001		0,0140		<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	-0,55 (-0,84, -0,25)		-0,50 (-0,80, -0,19)		-0,52 (-0,73, -0,31)	
р-стойност	0,0004		0,0017		<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%)	-1,91 (-2,85, -0,96)		-2,09 (-3,00, -1,18)		-1,98 (-2,63, -1,33)	
р-стойност	0,0001		<0,0001		<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%)	-16,12 (-21,86, -10,38)		-15,04 (-21,26, -8,82)		-15,36 (-19,57, -11,16)	
р-стойност (MID = 8.9)	<0,0001		<0,0001		<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%)	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 = скор за общи 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 = минимално клинично 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 Xolair, в сравнение с плацебо (съответно 2,3% в сравнение с 6,2%). Съотношението на шансовете за прием на спасително лечение при Xolair 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.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Ефикасността и безопасността на Xolair 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 Xolair 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 изходни средна стойност на скор за тежест на сърбежа 13,8 и средна стойност на UAS7 скор 31,2 на изходно ниво. И в трите проучванията пациентите са съобщили, че са приемали средно 4 до 6 лекарства (включително H1 антихистамини) за симптомите на ХСУ преди да бъдат включени в проучването. Пациентите приемат Xolair 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 проучваното лекарство. Последното направено наблюдение [BOCF (Baseline Observation Carried Forward)] е използвано, за да се попълнят липсващите данни.

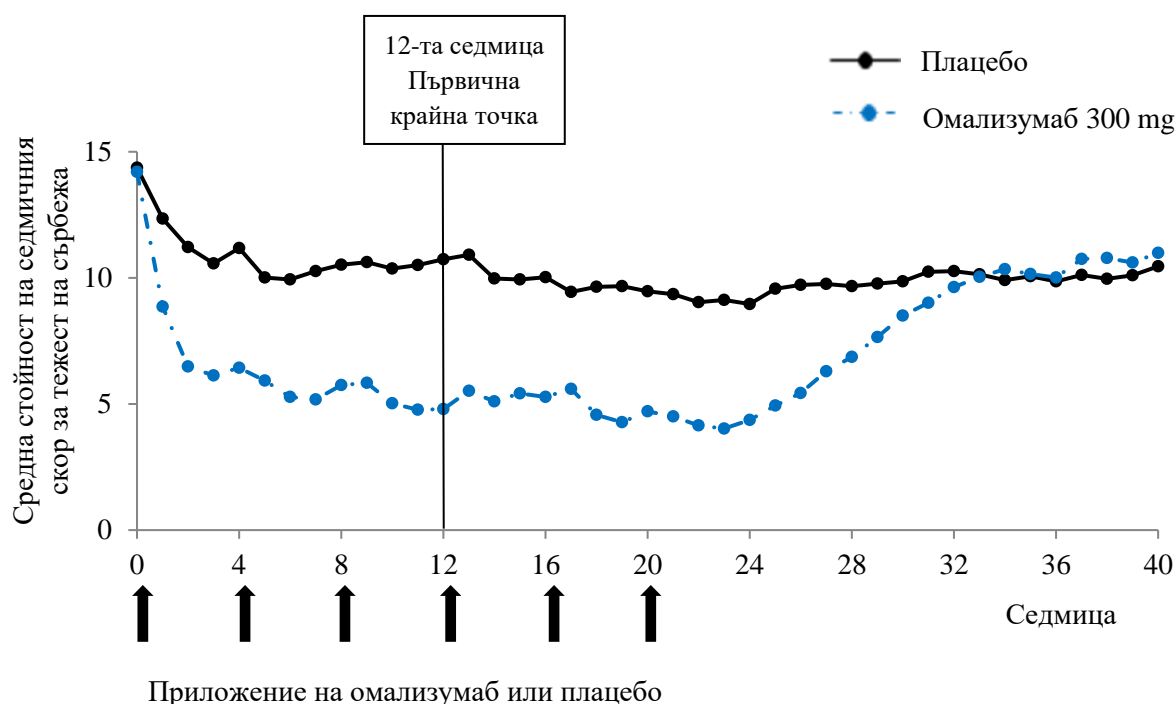
¹ Средната стойност по метода на най-малките квадрати е определена, като е използван ANCOVA модел. Променливите са изходната стойност на седмичния скор за тежест на сърбежа (<13 спрямо ≥13) и изходното тегло (<80 kg спрямо ≥80 kg).

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)



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

Ефикасност след 24 седмици лечение

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).

Има ограничен клиничен опит при повторно лечение на пациентите с омализумаб.

Данните от клинични проучвания 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 $UAS7 \leq 6$.

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 и подрастващи пациенти 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-висока от тази след първата доза.

Фармакокинетиката на омализумаб е линейна при дози по-високи от 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 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*. 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 възрастовозависимо 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 възпаления на инжекционните места.

Не са провеждани официални проучвания с омализумаб за карциногенност.

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

L-аргинин хидрохлорид
L-хистидин хидрохлорид
L-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

15 месеца

Срокът на годност включва потенциални температурни отклонения. Продуктът може да се използва общо време до 4 часа при 25°C. Ако е необходимо продуктът може да се върне обратно в хладилника за по-късна употреба, но това не трябва да се прави повече от веднъж.

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

1 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с прикрепена игла (неръждаема стомана), (тип I) бутало и капачка за иглата.

Опаковка, съдържаща 1 предварително напълнена спринцовка и 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.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Xolair 150 mg инжекционен разтвор се доставя в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба. Спринцовката трябва да се извади от хладилника 20 минути преди да се постави инжекцията, за да може да достигне стайна температура.

Инструкции за изхвърляне

Незабавно изхвърлете използваната спринцовка в контейнера 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

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

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. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН 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**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производител 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 производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Германия

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
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

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, L-хистидин, L-хистидин 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

Използвайте само според лекарските указания.
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

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

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

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА 1 ФЛАКОН И 1 АМПУЛА КАТО
ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО СИНЯ КУТИЯ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 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, L-хистидин, L-хистидин 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

Използвайте само според лекарските указания.
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

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

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

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX) НА ГРУПОВАТА 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, L-хистидин, L-хистидин 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 групова опаковка. Да не се продава отделно.

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

Използвайте само според лекарските указания.
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

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

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**

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ОБВИВАЩ ЕТИКЕТ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА, ОБВИТА ВЪВ ФОЛИО (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 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, L-хистидин, L-хистидин 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

Използвайте само според лекарските указания.
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

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

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

ДАНИИ, 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 с 0,5 ml разтвор съдържа 75 mg омализумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: L-аргинин хидрохлорид, L-хистидин хидрохлорид, L-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

Използвайте само според лекарските указания.

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

Незабавно изхвърлете използваната спринцовка в контейнера за остри предмети.

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Holair 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА 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 с 0,5 ml разтвор съдържа 75 mg омализумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: L-аргинин хидрохлорид, L-хистидин хидрохлорид, L-хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

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

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

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

Използвайте само според лекарските указания.

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

Незабавно изхвърлете използваната спринцовка в контейнера за остри предмети.

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 (4 x 1)

EU/1/05/319/007 75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (10 x 1)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

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 — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВАТА 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 с 0,5 ml разтвор съдържа 75 mg омализумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: L-аргинин хидрохлорид, L-хистидин хидрохлорид, L-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

Използвайте само според лекарските указания.

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

Незабавно изхвърлете използваната спринцовка в контейнера за остри предмети.

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 (4 x 1)
EU/1/05/319/007	75 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (10 x 1)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

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

Холаир 75 mg инжекция
омализумаб
s.c.
Еднократна употреба

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

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

ДАНИИ, 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 с 1 ml разтвор съдържа 150 mg омализумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: L-аргинин хидрохлорид, L-хистидин хидрохлорид, L-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

Използвайте само според лекарските указания.

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

Незабавно изхвърлете използваната спринцовка в контейнера за остри предмети.

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Holair 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (С 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 с 1 ml разтвор съдържа 150 mg омализумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: L-аргинин хидрохлорид, L-хистидин хидрохлорид, L-хистидин, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

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

Използвайте само според лекарските указания.

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

Незабавно изхвърлете използваната спринцовка в контейнера за остри предмети.

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 (4 x 1)
EU/1/05/319/010	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (10 x 1)
EU/1/05/319/011	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (6 x 1)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

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 — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВАТА 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 с 1 ml разтвор съдържа 150 mg омализумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: L-аргинин хидрохлорид, L-хистидин хидрохлорид, L-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

Използвайте само според лекарските указания.

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

Незабавно изхвърлете използваната спринцовка в контейнера за остри предмети.

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 (4 x 1)
EU/1/05/319/010	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (10 x 1)
EU/1/05/319/011	150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (6 x 1)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xolair 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Холаир 150 mg инжекция
омализумаб
s.c.
Еднократна употреба

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

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

Б. ЛИСТОВКА

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 риносинуит (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 риносинуит с назални полипи

Това лекарство се използва за лечението 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 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 риносинуит 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 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 да Ви се дава този лекарствен продукт 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 изследванията на кръвта, проведени 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.

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 кръвните тестове, взети преди започване на лечението с цел определяне на нивата на IgE в неговата кръв.

Хроничен риносинуит с назални полипи

Xolair не трябва да се прилага при деца и юноши на възраст под 18 години.

Ако сте пропуснали да приемете Xolair

Възможно най-скоро се свържете с Вашия лекар или с болница, за да си назначите нов преглед.

Ако сте спрели приема на 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.

Сериозните нежелани реакции включват:

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 мехури 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, висока 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 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, 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
- грипopodobни 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, оток на ставите
- косопад

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. 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. 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, L-хистидин, L-хистидин хидрохлорид монохидрат и полисорбат 20.

Как изглежда Xolair и какво съдържа опаковката

Xolair 75 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор се предоставя 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 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 Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 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

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

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

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

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 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 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 високите дози инхалаторни кортикостероиди или инхалаторни бета-агонисти.

Хроничен риносинуит с назални полипи

Това лекарство се използва за лечението 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 намаляването на размера на полипите и подобрява симптомите, включващи запушен нос, загубата 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 алергичната 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 б).

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 да Ви се дава този лекарствен продукт 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 изследванията на кръвта, проведени 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 и над 6 години, 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 кръвните тестове, взети 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 да приемете Xolair

Възможно най-скоро се свържете с Вашия лекар или с болница, за да си назначите нов преглед.

Ако сте спрели приема на 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.

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.

Сериозните нежелани реакции включват:

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 мехури 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, висока 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 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, 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
- грипopodobни 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. 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, L-хистидин, L-хистидин хидрохлорид монохидрат и полисорбат 20.

Как изглежда Xolair и какво съдържа опаковката

Xolair 150 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор се предоставя 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 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 Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 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.
Тél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

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 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 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 областта на 5 сантиметра около пъпа) или в бедрото.

Листовка: информация за потребителя

Xolair 75 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

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 лечението 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;
- ако някога сте имали алергична реакция към латекс. Капачката на иглата на спринцовката може да съдържа естествен каучук (получен от 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 риносинуит с назални полипи

Xolair не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години. Употребата му при пациенти 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 да използвате този лекарствен продукт 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.
- Този, който полага грижи за Вас (например родител) също може да Ви поставя инжекцията Xolair, след съответното обучение.

За подробни инструкции, как се инжектира Xolair, вижте „Инструкции 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 изследванията на кръвта, проведени 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 кръвните тестове, взети 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, този, 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 да приемете 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 приема на 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.

Сериозните нежелани реакции включват:

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 мехури 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, висока 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 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, 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, оток на ставите
- косопад

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. 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. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- 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: L-аргинин хидрохлорид, L-хистидин хидрохлорид, L-хистидин, Полисорбат 20 и вода за инжекции.
- Защитната капачка на иглата може да съдържа суха гума (латекс).

Как изглежда Xolair и какво съдържа опаковката

Xolair инжекционен разтвор се предлага като бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледо кафяво-жълтеникав разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Xolair 75 mg инжекционен разтвор 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 опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 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.
Тél/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

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

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

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката

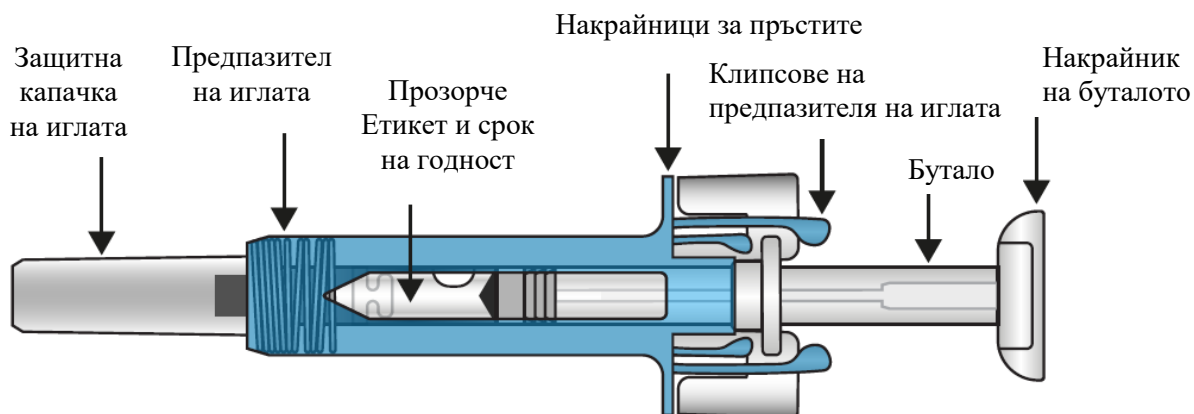
Други източници на информация

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

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА НА ХОЛАИР ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

Прочетете внимателно инструкциите ИЗЦЯЛО преди поставяне на инжекцията. Ако Вашият лекар прецени, че Вие или този, който полага грижи за Вас сте в състояние да поставите инжекциите Холаир 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 Холаир, ако обаче се прецени от техният лекуващ лекар, че е подходящо, този, който полага грижи за тях може да им поставя инжекциите Холаир след съответно обучение. Кутията съдържа Холаир предварително напълнена(и) спринцовка(и), в отделен запечатан пластмасов блистер.

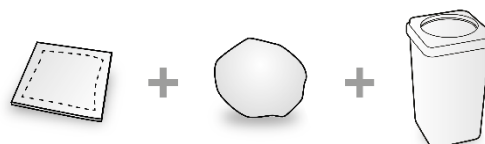
Вашата Холаир 75 mg предварително напълнена спринцовка



След инжектиране на лекарството предпазителят на иглата 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

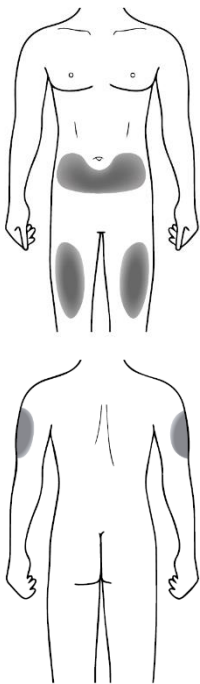
Внимание: Съхранявайте спринцовката на място, недостъпно за деца.

- Защитната капачка на иглата може да съдържа естествен каучук (получен от 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 запечатването на картонената опаковка или на пластмасовия блистер е нарушено, тъй като може да не е безопасно за употреба.
- 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 иглата преди употреба. Ако ги докоснете е възможно предпазителят на иглата 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 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 (ще отнеме около 20 минути). Оставете спринцовката в кутията, за да се предпази от светлина. Времето, за което спринцовката се държи на стайна температура (25°C) преди употреба не трябва да бъде повече от 4 часа.
- Не използвайте спринцовката след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия или 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 инжекции за прилагане на цялата доза, изберете различно място на инжектиране за всяка инжекция.
- Не поставяйте инжекцията в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена, бели се или е втвърдена. Избягвайте области с белези или стрии.

Ако този, 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 предварително напълнена спринцовка за приложение

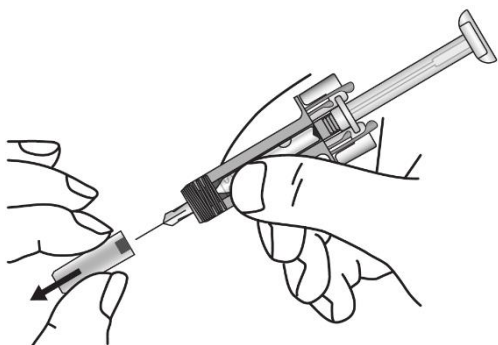
Забележка: В зависимост от дозата, която Ви е предписана от Вашия лекар, може да е необходимо да подготвите една или повече предварително напълнени спринцовки и да инжектирате съдържанието им. Следващата таблица дава примери за това, колко инжекции, със съответното количество активно вещество, са необходими 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 20 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 внимателно 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 синята спринцовката от блистера, като я хванете по средата.
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.

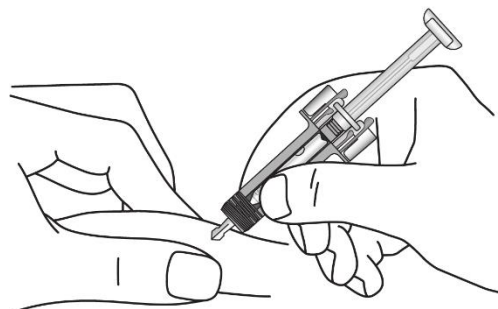
Как да използвате Xolair предварително напълнена спринцовка

1



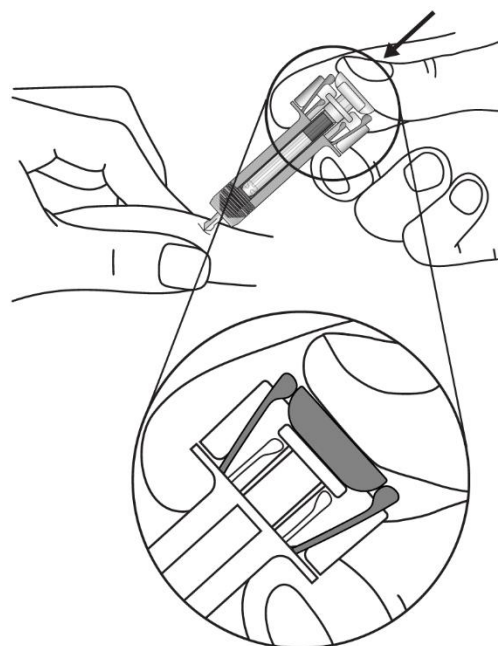
Внимателно отстранете защитната капачка на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачката на иглата. Възможно е да видите капка течност на върха на иглата. Това е нормално.

2



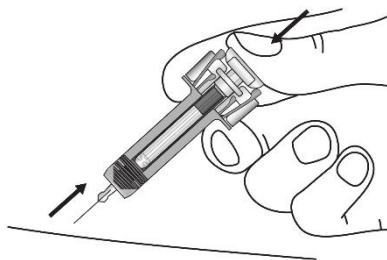
Внимателно пробийте кожата на мястото на инжектиране и въведете иглата, както е показано. Въведете иглата по цялата ѝ дължина, за да осигурите прилагането на цялото количество лекарство.

3



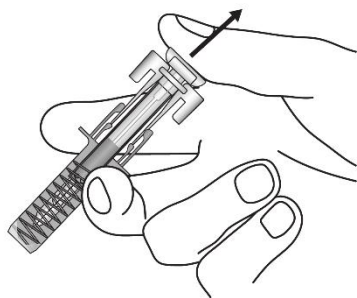
Дръжте спринцовката така, както е показано. **Бавно** натиснете буталото **докрай** така, че накрайникът на буталото да застане изцяло между клипсове на предпазителя на спринцовката.

4



Дръжте буталото натиснато докрай, докато внимателно отстранявате иглата от мястото на инжектиране.

5



Бавно освободете буталото и позволете на предпазителя на иглата 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 прободане 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 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 антители.

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 високите дози инхалаторни кортикостероиди или инхалаторни бета-агонисти.

Хроничен риносинуит с назални полипи

Това лекарство се използва за лечението 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 намаляването на размера на полипите и подобрява симптомите, включващи запушен нос, загубата 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 алергичната 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 б).

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 (получен от 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 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 да използвате този лекарствен продукт 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.
- Този, който полага грижи за Вас (например родител) също може да Ви поставя инжекцията Xolair, след съответното обучение.

За подробни инструкции, как се инжектира Xolair, вижте „Инструкции 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 от колко Xolair се нуждаете и колко често е нужно да Ви се прилага. Това зависи от Вашето телесно тегло и резултатите от направените кръвни тестове, измерващи количеството на IgE, преди започване на лечението.

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 и над 6 години, 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 кръвните тестове, взети 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, този, 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 да приемете 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 приема на 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.

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.

Сериозните нежелани реакции включват:

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 мехури 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, висока 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 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, 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
- грипopodobни 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. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- 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: L-аргинин хидрохлорид, L-хистидин хидрохлорид, L-хистидин, Полисорбат 20 и вода за инжекции.
- Защитната капачка на иглата може да съдържа суха гума (латекс).

Как изглежда Xolair и какво съдържа опаковката

Xolair инжекционен разтвор се предлага като бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледо кафяво-жълтеникав разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Xolair 150 mg инжекционен разтвор 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 опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 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.
Тél/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.
Тél/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

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката

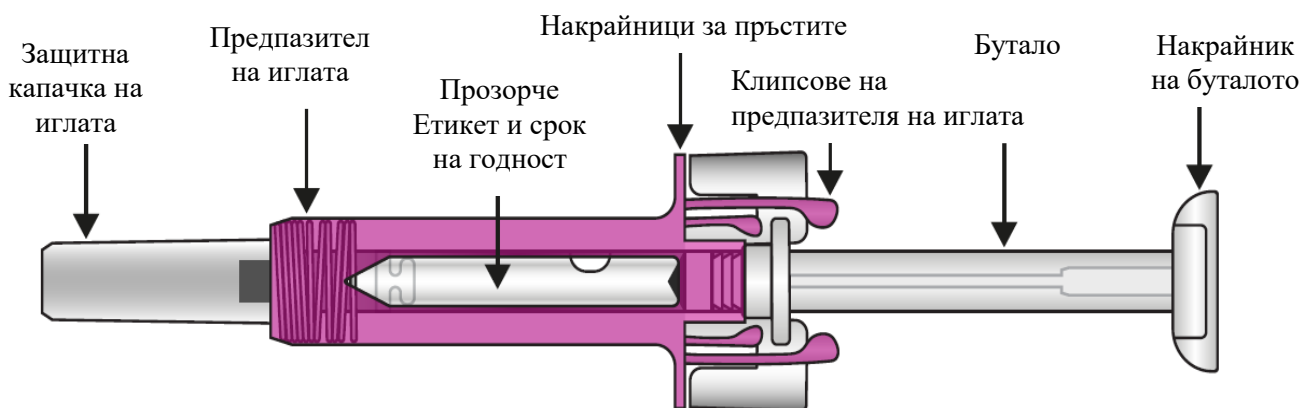
Други източници на информация

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

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА НА XOLAIR ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

Прочетете внимателно инструкциите ИЗЦЯЛО преди поставяне на инжекцията. Ако Вашият лекар прецени, че Вие или този, който полага грижи за Вас сте в състояние да поставяте 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 техният лекуващ лекар, че е подходящо, този, 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.

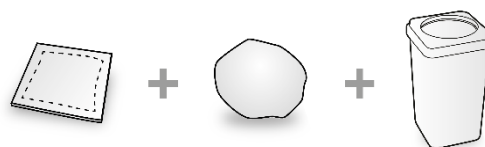
Вашата Xolair 150 mg предварително напълнена спринцовка



След инжектиране на лекарството предпазителят на иглата 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

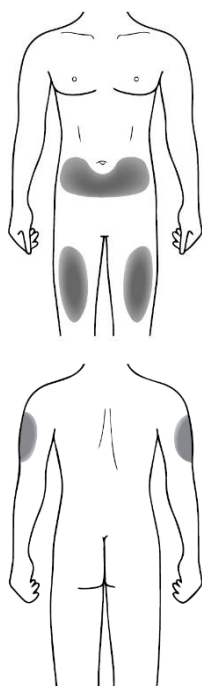
Внимание: Съхранявайте спринцовката на място, недостъпно за деца.

- Защитната капачка на иглата може да съдържа естествен каучук (получен от 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 запечатването на картонената опаковка или на пластмасовия блистер е нарушено, тъй като може да не е безопасно за употреба.
- 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 иглата преди употреба. Ако ги докоснете е възможно предпазителят на иглата 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 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 (ще отнеме около 20 минути). Оставете спринцовката в кутията, за да се предпази от светлина. Времето, за което спринцовката се държи на стайна температура (25°C) преди употреба не трябва да бъде повече от 4 часа.
- Не използвайте спринцовката след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия или 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 инжекции за прилагане на цялата доза, изберете различно място на инжектиране за всяка инжекция.
- Не поставяйте инжекцията в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена, бели се или е втвърдена. Избягвайте области с белези или стрии.

Ако този, 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 предварително напълнена спринцовка за приложение

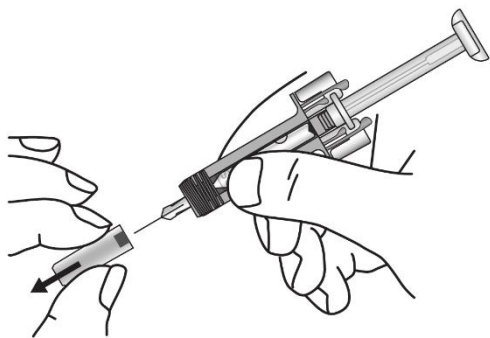
Забележка: В зависимост от дозата, която Ви е предписана от Вашия лекар, може да е необходимо да подготвите една или повече предварително напълнени спринцовки и да инжектирате съдържанието им. Следващата таблица дава примери за това, колко инжекции, със съответното количество активно вещество, са необходими 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 20 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 внимателно 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 синята спринцовката от блистера, като я хванете по средата.
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.

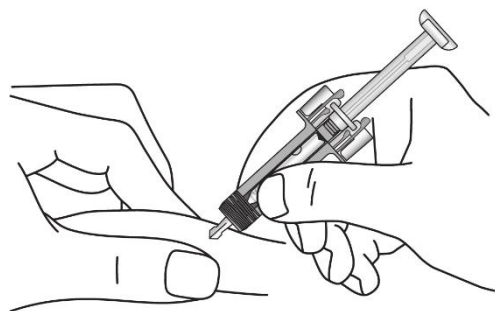
Как да използвате Xolair предварително напълнена спринцовка

1



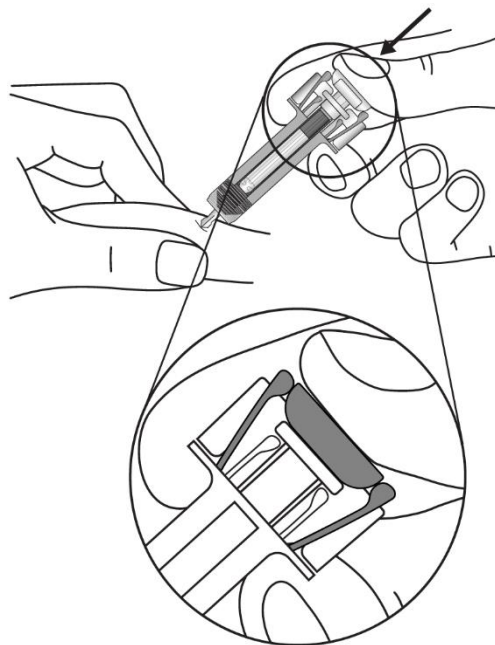
Внимателно отстранете защитната капачка на иглата от спринцовката. Изхвърлете капачката на иглата. Възможно е да видите капка течност на върха на иглата. Това е нормално.

2



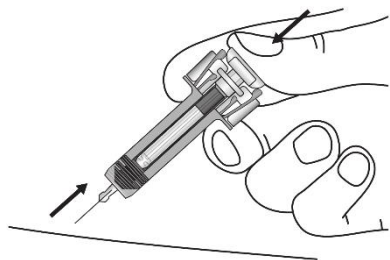
Внимателно пробийте кожата на мястото на инжектиране и въведете иглата, както е показано. Въведете иглата по цялата ѝ дължина, за да осигурите прилагането на цялото количество лекарство.

3



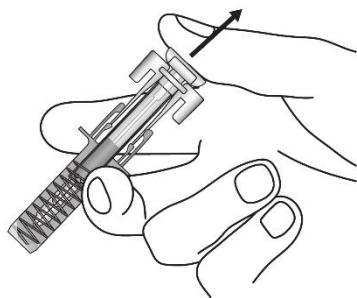
Дръжте спринцовката така, както е показано. **Бавно** натиснете буталото **докрай** така, че накрайникът на буталото да застане изцяло между клипсове на предпазителя на спринцовката.

4



Дръжте буталото натиснато докрай, докато внимателно отстранявате иглата от мястото на инжектиране.

5



Бавно освободете буталото и позволете на предпазителя на иглата 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 прободане 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.