Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Xolair, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMEA/H/C/000606/IAIN/0129).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xolair>

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

Xolair 75 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Xolair 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conţine 75 mg de omalizumab\* în 0,5 ml soluție.

Xolair 75 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Fiecare stilou injector preumplut conține 75 mg de omalizumab\* în 0,5 ml soluție.

\*Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat produs pe o linie de celule mamifere din ovar de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluţie injectabilă (injecție)

Soluţie transparentă până la puţin opalescentă, incoloră până la galben-maroniu deschis.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Astm alergic

Xolair este indicat la adulţi, adolescenţi şi copii (cu vârsta cuprinsă între 6 până la < de 12 ani).

Tratamentul cu Xolair trebuie avut în vedere numai la pacienţii cu astm bronşic mediat cu certitudine de IgE (imunoglobulină E) (vezi pct. 4.2).

*Adulţi şi adolescenţi (cu vârsta de 12 ani şi peste)*

Xolair este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătăţirea controlului astmului bronşic la pacienţii cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate *in vitro* la un alergen permanent din aer şi care au funcţia pulmonară redusă (FEV1 <80%), precum şi simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruşte în timpul nopţii şi care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi şi agonişti beta 2 cu acţiune de lungă durată.

*Copii (cu vârsta între 6 şi <12 ani)*

Xolair este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătăţirea controlului astmului bronşic la pacienţii cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate *in vitro* la un alergen permanent din aer şi simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruşte în timpul nopţii şi care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi şi agonişti beta 2 cu acţiune de lungă durată.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

Xolair este indicat ca terapie adjuvantă, în asociere cu corticosteroizi cu administrare intranazală (CSIN), în tratamentul adulților (cu vârsta de 18 ani și peste) cu RSCcPN severă la care terapia cu CSIN nu asigură controlul adecvat al bolii.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul trebuie iniţiat de către medici calificaţi în diagnosticarea şi tratamentul astmului bronşic sever persistent sau rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală (RSCcPN).

Doze

Stabilirea dozei pentru astmul alergic și RSCcPN urmează aceleași principii de dozare. Doza şi frecvenţa administrării adecvate de omalizumab pentru aceste afecțiuni sunt stabilite în funcţie de cantitatea iniţială de IgE (UI/ml), determinată înainte de începerea tratamentului, şi greutatea corporală (kg). Înainte de administrarea dozei iniţiale, pacienţilor trebuie să li se determine concentraţia IgE prin orice determinare uzuală a IgE totale serice, pentru stabilirea dozei. Pe baza acestor determinări, pentru fiecare administrare pot fi necesare 75 până la 600 mg de omalizumab, administrate fracţionat în 1 până la 4 injectări.

Este puţin probabil ca pacienţii cu astm alergic, cu concentraţia IgE inițială mai mică de 76 UI/ml să obţină beneficii terapeutice (vezi pct. 5.1). Înaintea iniţierii terapiei, medicii care prescriu acest medicament trebuie să se asigure că pacienţii adulţi şi adolescenţi, cu valori ale concentraţiei IgE mai mici de 76 UI/ml şi copii (cu vârsta de la 6 până la <12 ani) cu valori ale concentraţiei IgE mai mici de 200 UI/ml prezintă reactivitate certă (RAST) *in vitro* la un alergen permanent.

În Tabelul 1 puteţi vedea o schemă de conversie, iar Tabelele 2 şi 3 prezintă schemele privind determinarea dozei.

Omalizumab nu trebuie administrat pacienţilor care, înainte de începerea tratamentului, prezintă valori ale concentraţiei plasmatice de IgE sau ale greutăţii corporale, exprimate în kilograme, în afara limitelor din tabelul de dozare.

Doza maximă recomandată este de 600 mg omalizumab la fiecare două săptămâni.

**Tabelul 1 Conversia dozei din mg în număr de seringi/stilouri injectoare preumplute\*, număr de injectări\*\* şi volum total de injectat pentru fiecare administrare**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Doză (mg) | Număr de seringi/stilouri injectoare\* | | | Număr de injecţii | Volum total de injectat (ml) |
|  | 75 mg | 150 mg | 300 mg\* |  |  |
| 75 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0,5 |
| 150 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1,0 |
| 225 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1,5 |
| 300 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2,0 |
| 375 | 1 | 0 | 1 | 2 | 2,5 |
| 450 | 0 | 1 | 1 | 2 | 3,0 |
| 525 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3,5 |
| 600 | 0 | 0 | 2 | 2 | 4,0 |

\*Xolair 300 mg seringă preumplută și toate concentrațiile Xolair stilou injector preumplut nu sunt indicate utilizării de către pacienții cu vârsta <12 ani.

\*\*Acest tabel reprezintă numărul minim de injecții pentru pacienți, însă există alte asocieri posibile de seringă/stilou injector pentru obținerea dozei dorite.

**Tabelul 2 ADMINISTRAREA LA FIECARE 4** **SĂPTĂMÂNI. Dozele de omalizumab (miligrame per doză) administrate prin injectare subcutanată la fiecare 4** **săptămâni**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Greutate corporală (kg)** | | | | | | | | | |
| **Concen-traţie iniţială IgE (UI/ml)** | ≥20‑  25\* | >25‑  30\* | >30‑  40 | >40‑  50 | >50‑  60 | >60‑  70 | >70‑  80 | >80‑  90 | >90-125 | >125-150 |
| ≥30‑100 | 75 | 75 | 75 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 |
| >100‑200 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | 450 | 600 |
| >200‑300 | 150 | 150 | 225 | 300 | 300 | 450 | 450 | 450 | 600 |  |
| >300‑400 | 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 |  |  |  |  | ADMINISTRARE LA FIECARE 2 SĂPTĂMÂNI  VEZI TABEL 3 | | | | |  |
| >900-1 000 |  |  |  |  |  |
| >1 000-1 100 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

\*Greutatea corporală sub 30 kg nu a fost studiată în studiul pivot pentru RSCcPN.

**Tabelul 3 ADMINISTRAREA LA FIECARE 2** **SĂPTĂMÂNI. Dozele de omalizumab (miligrame per doză) administrate prin injectare subcutanată la fiecare 2** **săptămâni**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Greutate corporală (kg)** | | | | | | | | | |
| **Concen-traţie iniţială IgE (UI/ml)** | ≥20‑  25\* | >25‑  30\* | >30‑  40 | >40‑  50 | >50‑  60 | >60‑  70 | >70‑  80 | >80‑  90 | >90-125 | >125-150 |
| ≥30‑100 | ADMINISTRARE LA FIECARE 4 SĂPTĂMÂNI  VEZI TABEL 2 | | | | |  |  |  |  |  |
| >100‑200 |  |  |  |  |  |
| >200‑300 |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 375 |
| >300‑400 |  |  |  |  |  |  |  |  | 450 | 525 |
| >400‑500 |  |  |  |  |  |  | 375 | 375 | 525 | 600 |
| >500‑600 |  |  |  |  |  | 375 | 450 | 450 | 600 |  |
| >600‑700 |  | 225 |  |  | 375 | 450 | 450 | 525 |  |  |
| >700‑800 | 225 | 225 | 300 | 375 | 450 | 450 | 525 | 600 |  |  |
| >800‑900 | 225 | 225 | 300 | 375 | 450 | 525 | 600 |  |  |  |
| >900-1 000 | 225 | 300 | 375 | 450 | 525 | 600 |  |  |  |  |
| >1 000-1 100 | 225 | 300 | 375 | 450 | 600 |  |  |  |  |  |
| >1 100-1 200 | 300 | 300 | 450 | 525 | 600 | Date insuficiente pentru a recomanda o doză | | | | |
| >1 200-1 300 | 300 | 375 | 450 | 525 |  |  |  |  |  |  |
| >1 300-1 500 | 300 | 375 | 525 | 600 |  |  |  |  |  |  |

\*Greutatea corporală sub 30 kg nu a fost studiată în studiul pivot pentru RSCcPN.

*Durata tratamentului, monitorizare şi ajustări ale dozei*

*Astm alergic*

Xolair este destinat tratamentului de lungă durată.Studiile clinice au demonstrat că durează cel puţin 12‑16 săptămâni ca tratamentul să-şi dovedească eficacitatea. La 16 săptămâni de la începerea tratamentului cu Xolair, pacienţii trebuie evaluaţi de către medicii acestora, pentru determinarea eficacităţii tratamentului, înaintea administrării unor injecţii suplimentare. Decizia de continuare a tratamentului după 16 săptămâni sau ulterior trebuie să fie argumentată de observarea unei îmbunătăţiri semnificative în ceea ce priveşte controlul general al astmului bronşic (vezi pct. 5.1; Evaluarea generală de către medic a eficacităţii tratamentului).

*Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

În studiile clinice pentru RSCcPN, au fost observate modificări ale scorului privind polipii nazali (SPN) și ale scorului privind congestia nazală (SCN) la 4 săptămâni. Necesitatea continuării terapiei trebuie reevaluată periodic în funcție de severitatea bolii pacientului și de nivelul de control al bolii.

*Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

Întreruperea tratamentului conduce, în general, la recurenţa concentraţiilor crescute de IgE libere şi a simptomelor asociate. Concentraţiile totale ale IgE cresc în timpul tratamentului şi rămân crescute timp de până la un an de la întreruperea acestuia. Prin urmare, o nouă determinare a concentraţiilor de IgE în timpul tratamentului nu poate fi utilizată ca indicator pentru determinarea dozelor. Determinarea dozelor în cazul întreruperii tratamentului pe timp de mai puţin de un an trebuie să se bazeze pe concentraţiile plasmatice ale IgE obţinute la determinarea iniţială a dozei. Concentraţiile serice totale ale IgE pot fi determinate din nou pentru stabilirea dozei, dacă tratamentul a fost întrerupt timp de un an sau mai mult.

Dozele trebuie ajustate în cazul unor modificări semnificative ale greutăţii corporale (vezi Tabelele 2 şi 3).

*Grupe speciale de pacienţi*

*Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani şi peste)*

Datele disponibile privind administrarea omalizumab la pacienţii cu vârsta peste 65 ani sunt limitate, dar nu există nicio dovadă că pacienţii vârstnici necesită o doză diferită faţă de pacienţii adulţi tineri.

*Insuficienţă renală sau hepatică*

Nu au fost efectuate studii privind efectul funcţiei renale sau hepatice afectate asupra farmacocineticii omalizumab. Din cauza faptului că clearance-ul omalizumabului la doze clinice este dominat de sistemul reticulo-endotelial (SRE), este improbabil ca acesta să fie modificat de insuficienţa renală sau hepatică. Deoarece nu se recomandă o anumită ajustare a dozei pentru aceşti pacienţi, omalizumab trebuie administrat cu precauţie (vezi pct. 4.4).

*Copii şi adolescenţi*

În astmul alergic, siguranţa şi eficacitatea omalizumab la pacienții cu vârsta sub 6 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

În RSCcPN, siguranța și eficacitatea omalizumab la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Doar pentru administrare subcutanată. Omalizumab nu trebuie administrat pe cale intravenoasă sau intramusculară.

Xolair 300 mg seringă preumplută și toate concentrațiile Xolair stilou injector preumplut nu sunt indicate utilizării de către pacienții cu vârsta <12 ani. Xolair 75 mg seringă preumplută și Xolair 150 mg seringă preumplută pot fi utilizate la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani cu astm alergic.

Dacă este nevoie de mai mult de o injecție pentru a obține doza necesară, injecțiile trebuie administrate în două sau mai multe locuri de injectare (Tabelul 1).

Pacienții fără antecedente cunoscute de anafilaxie își pot autoadministra Xolair sau medicamentul le poate fi administrat de un aparținător, începând cu doza a patra, dacă un medic stabilește că acest lucru este adecvat (vezi pct. 4.4). Pacientul sau aparținătorul trebuie să fi fost instruit anterior cu privire la tehnica corectă de injectare și la recunoașterea primelor semne și simptome ale reacțiilor adverse grave.

Pacienții sau aparținătorii trebuie instruiți să administreze cantitatea întreagă de Xolair în conformitate cu instrucțiunile de utilizare furnizate în prospect.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Informaţii generale

Omalizumab nu este indicat pentru tratamentul crizelor acute de astm bronşic, bronhospasmului acut sau stării de rău astmatic.

Omalizumab nu a fost studiat la pacienţii cu sindrom hiperimunoglobulinic E sau aspergiloză bronhopulmonară alergică sau pentru profilaxia reacţiilor anafilactice, inclusiv a celor provocate de alergeni alimentari, dermatită atopică sau rinită alergică. Omalizumab nu este indicat pentru tratamentul acestor afecţiuni.

Tratamentul cu omalizumab nu a fost studiat la pacienţii cu tulburări autoimune, condiţii mediate de complexe imune sau cu insuficienţă renală sau hepatică pre-existente (vezi pct. 4.2). Se recomandă prudenţă atunci când omalizumab este administrat la aceste populaţii de pacienţi.

După începerea tratamentului cu omalizumab, nu se recomandă întreruperea bruscă a corticosteroizilor administraţi sistemic sau inhalator în astmul alergic sau RSCcPN. Reducerea dozei de corticosteroizi trebuie efectuată sub supravegherea directă a unui medic şi poate fi necesar ca aceasta să fie efectuată gradat.

Tulburări ale sistemului imunitar

*Reacţii alergice de tip I*

Pot apărea reacţii alergice locale sau sistemice de tip I, inclusiv anafilaxie şi şoc anafilactic, în momentul administrării omalizumab, chiar după o lungă durată de tratament. Totuși, majoritatea acestor reacţii au apărut în interval de 2 ore de la prima şi următoarele injectări de omalizumab, dar unele au apărut după 2 ore şi chiar după mai mult de 24 ore de la injectare. Cele mai multe reacții anafilactice au apărut după administrarea primelor 3 doze de omalizumab. Prin urmare, primele 3 doze trebuie administrate fie de către un profesionist din domeniul sănătății, fie sub supravegherea acestuia. Antecedentele de anafilaxie care nu sunt asociate cu administrarea omalizumab pot constitui un factor de risc pentru apariția anafilaxiei în urma administrării de omalizumab. De aceea, pentru pacienții cu antecedente cunoscute de anafilaxie, omalizumab trebuie administrat de un profesionist din domeniul sănătății, care trebuie să aibă disponibile pentru utilizare, imediat după administrarea de omalizumab, medicamente pentru tratamentul reacţiilor anafilactice. Dacă apar o reacție anafilactică sau alte reacții alergice grave, administrarea de omalizumab trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat tratament adecvat. Pacienţii trebuie informaţi că sunt posibile reacţii de acest tip şi, în cazul apariţiei reacţiilor alergice, trebuie solicitată îngrijire medicală promptă.

Au fost detectaţi anticorpi la omalizumab la un număr mic de pacienţi în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.8). Relevanţa clinică a anticorpilor anti-omalizumab nu este bine înţeleasă.

*Boala serului*

Boala serului şi reacţii asemănătoare bolii serului, care sunt reacţii alergice de tip III întârziate, au fost observate la pacienţii trataţi cu anticorpi monoclonali umanizaţi, din care face parte omalizumab. Mecanismul fiziopatologic sugerat include formarea şi depunerea de complexe imune datorită dezvoltării de anticorpi împotriva omalizumab. De obicei, debutul a avut loc la 1‑5 zile de la administrarea primei injecţii sau a injecţiilor ulterioare, şi după un tratament de lungă durată. Simptomele care sugerează boala serului includ artrită/artralgii, erupţii cutanate (urticarie sau alte forme), febră şi limfadenopatie. Antihistaminicele şi corticosteroizii pot fi utili pentru prevenirea sau tratarea acestei afecţiuni, iar pacienţii trebuie sfătuiţi să raporteze orice simptome suspectate.

*Sindromul Churg-Strauss şi sindromul hipereozinofilic*

Rar, pacienţii cu astm bronşic sever pot prezenta sindrom hipereozinofilic sistemic sau vasculită granulomatoasă eozinofilică alergică (Sindrom Churg-Strauss), ambele fiind de obicei tratate cu corticosteroizi cu administrare sistemică.

În cazuri rare, pacienţii trataţi cu medicamente antiasmatice, inclusiv omalizumab, pot prezenta sau dezvolta eozinofilie sistemică şi vasculită. Aceste evenimente sunt frecvent asociate cu reducerea tratamentului cu corticosteroizi administraţi oral.

La aceşti pacienţi, medicul trebuie să fie atent la apariţia eozinofiliei marcate, erupţiilor vasculitice, agravarea simptomelor pulmonare, anomaliilor sinusurilor paranazale, complicaţiilor cardiace şi/sau neuropatiei.

În toate cazurile severe ale tulburărilor sistemului imunitar menţionate mai sus trebuie avută în vedere întreruperea administrării omalizumab.

Infestări parazitare (helminţi)

IgE pot fi implicate în răspunsul imunitar în cazul unor infestări helmintice. Un studiu placebo controlat la pacienţii cu risc crescut cronic de infestare helmintică a demonstrat o uşoară creştere a proporţiei de infestare la asocierea omalizumab, deşi durata, severitatea şi răspunsul la tratament ale infestărilor au fost nemodificate. Proporţia de infestare helmintică în programul clinic general, care nu a fost conceput pentru detectarea acestor infestări, a fost mai mică de 1 la 1 000 pacienţi. Cu toate acestea, este necesară prudenţă la pacienţii cu risc crescut de infestări helmintice, în special în cazul călătoriilor în zone în care infestările helmintice sunt endemice. În cazul în care pacienţii nu răspund la tratamentul anti-helmintic recomandat, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu omalizumab.

Persoane sensibile la contactul cu latexul (seringă preumplută)

Capacul acului seringii preumplute conţine un derivat de latex cauciuc natural. Nu a fost depistat latex cauciuc natural în capacul acului. Cu toate acestea, nu a fost studiată utilizarea Xolair soluţie injectabilă în seringă preumplută la persoanele sensibile la latex, prin urmare există un risc potenţial de reacţii de hipersensibilitate care nu pot fi excluse complet.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Deoarece IgE poate fi implicată în răspunsul imunologic la anumite infestări helmintice, omalizumab poate reduce indirect eficacitatea medicamentelor administrate pentru tratarea infestărilor helmintice sau a altor infestări parazitice (vezi pct. 4.4).

Enzimele citocromului P450, pompele de eflux şi mecanismele de legare a proteinelor nu sunt implicate în clearance-ul omalizumab; de aceea, potenţialul interacţiunilor este mic. Nu s-au efectuat studii specifice de interacţiune ale omalizumab cu medicamente sau vaccinuri. Nu există motive farmacologice pe baza cărora să se presupună că medicamentele prescrise uzual, utilizate pentru tratamentul astmului bronşic sau RSCcPN, vor interacţiona cu omalizumab.

Astm alergic

În studiile clinice, omalizumab a fost frecvent utilizat în asociere cu corticosteroizi inhalatori şi orali, agonişti beta inhalatori cu acţiune de scurtă durată şi cu acţiune de lungă durată, modificatori de leucotriene, teofiline şi antihistaminice orale. Nu au existat indicii că siguranţa omalizumab a fost modificată de aceste medicamente utilizate frecvent pentru tratamentul astmului bronşic. Există date limitate privind utilizarea omalizumab în asociere cu imunoterapie specifică (tratament de hiposensibilizare). În cadrul unui studiu clinic în care omalizumab a fost administrat concomitent cu imunoterapie, s-a stabilit că siguranţa şi eficacitatea privind utilizarea omalizumab cu imunoterapia specifică nu sunt diferite faţă de administrarea omalizumab în monoterapie.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

În studiile clinice, omalizumab a fost utilizat în asociere cu spray intranazal cu mometazonă conform protocolului. Alte medicamente administrate concomitent, utilizate frecvent, au inclus alți corticosteroizi cu administrare intranazală, bronhodilatori, antihistaminice, antagoniști ai receptorilor de leukotriene, adrenergice/simpatomimetice și anestezice nazale cu administrare locală. Nu a existat nicio indicație conform căreia siguranța omalizumab a fost modificată în urma utilizării concomitente a acestor medicamente frecvent folosite.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Un volum moderat de date privind femeile gravide (între 300 și 1 000 rezultate ale sarcinilor), pe baza registrului de sarcini și raportărilor spontane de după punerea pe piață, nu evidențiază toxicitate care să determine malformații sau toxicitate fetală/neonatală. Un studiu prospectiv de înregistrare privind sarcina (EXPECT), efectuat la 250 femei gravide cu astm bronșic, expuse la omalizumab, a evidențiat faptul că prevalența anomaliilor congenitale majore a fost similară (8,1% comparativ cu 8,9%) între EXPECT și pacienți cu boală similară (astm bronșic moderat și sever). Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale studiului, inclusiv eșantionul redus de participanți și design-ul nerandomizat.

Omalizumab traversează bariera placentară. Cu toate acestea, studiile la animale nu au evidenţiat efecte toxice dăunătoare nici directe, nici indirecte asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3).

Omalizumab a fost asociat cu scăderea, dependentă de vârstă a plachetelor sanguine la primatele non-umane, cu o sensibilitate relativ crescută la animalele tinere (vezi pct. 5.3).

Dacă este clinic necesar, utilizarea omalizumab poate fi avută în vedere în timpul sarcinii.

Alăptarea

Imunoglobulinele G (IgGs) sunt prezente în laptele uman și, prin urmare, se anticipează că omalizumab va fi prezent în laptele uman. Datele la primate altele decât oameni au evidenţiat excreţia omalizumab în lapte (vezi pct. 5.3).

Studiul EXPECT, care a inclus 154 sugari care au fost expuși la omalizumab în timpul sarcinii și pe durata alăptării, nu a evidențiat efecte adverse asupra sugarului alăptat. Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale studiului, inclusiv eșantionul redus de participanți și design‑ul nerandomizat.

Administrate oral, proteinele imunoglobulină G sunt supuse proteolizei intestinale și au nivel redus de biodisponibilitate. Nu sunt anticipate efecte asupra nou‑născuților/sugarilor alăptați. Ca urmare, dacă este clinic necesar, utilizarea omalizumab poate fi avută în vedere în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om pentru omalizumab. În studiile non-clinice, special concepute, privind fertilitatea, la primate altele decât oameni, inclusiv studiile referitoare la împerechere, nu s-au observat afectarea fertilităţii la masculi sau femele, după administrarea de doze repetate la niveluri de dozare de până la 75 mg/kg. Suplimentar, nu au fost observate efecte de genotoxicitate în cadrul unui studiu non-clinic, separat, privind genotoxicitatea.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Omalizumab nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

*Rezumatul profilului de siguranţă*

În timpul studiilor clinice privind astmul alergic la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste, cele mai frecvente reacţii adverse raportate au fost cefaleea și reacţiile la locul injectării, incluzând durere la locul injectării, inflamaţie, eritem şi prurit. În studiile clinice la copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi < de 12 ani, reacţiile adverse cel mai frecvent raportate au inclus cefalee, pirexie şi dureri în regiunea abdominală superioară. Majoritatea acestor reacţii au avut o severitate uşoară sau moderată. În studii clinice la pacienți cu vârsta ≥18 ani cu RSCcPN, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost cefalee, amețeală, artralgie, durere în partea superioară a abdomenului și reacții la locul de injectare.

*Listă sub formă de tabel privind reacţiile adverse*

Tabelul 4 prezintă reacţiile adverse înregistrate în studiile clinice în întregul grup de siguranţă cu astm alergic și RSCcPN tratat cu Xolair, clasificate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme şi organe şi frecvenţă. În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii. Categoriile de frecvenţă sunt definite astfel: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥1/1 000 şi <1/100), rare (≥1/10 000 şi <1/1 000) şi foarte rare (<1/10 000). Reacţiile raportate după punerea pe piaţă sunt prezentate cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 4 Reacţii adverse în astmul alergic și RSCcPN**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infecţii şi infestări** | |
| Mai puţin frecvente | Faringită |
| Rare | Infestări parazitare |
| **Tulburări hematologice şi limfatice** | |
| Cu frecvenţă necunoscută | Trombocitopenie idiopatică, incluzând cazuri severe |
| **Tulburări ale sistemului imunitar** | |
| Rare | Reacţie anafilactică, alte afecţiuni alergice grave, apariţia de anticorpi anti-omalizumab |
| Cu frecvenţă necunoscută | Boala serului, poate include febră şi limfadenopatie |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | |
| Frecvente | Cefalee\* |
| Mai puţin frecvente | Sincopă, parestezie, somnolenţă, ameţeli# |
| **Tulburări vasculare** | |
| Mai puţin frecvente | Hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitor |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** | |
| Mai puţin frecvente | Bronhospasm alergic, tuse |
| Rare | Edem laringian |
| Cu frecvenţă necunoscută | Vasculită granulomatoasă alergică (de exemplu sindrom Churg-Strauss) |
| **Tulburări gastro-intestinale** | |
| Frecvente | Dureri în regiunea abdominală superioară\*\*,# |
| Mai puţin frecvente | Semne şi simptome dispeptice, diaree, greaţă |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** | |
| Mai puţin frecvente | Fotosensibilitate, urticarie, erupţie cutanată tranzitorie, prurit |
| Rare | Angioedem |
| Cu frecvenţă necunoscută | Alopecie |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** | |
| Frecvente | Artralgie† |
| Rare | Lupus eritematos sistemic (LES) |
| Cu frecvenţă necunoscută | Mialgie, edeme la nivelul articulaţiilor |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** | |
| Foarte frecvente | Pirexie\*\* |
| Frecvente | Reacţii la locul injectării, precum inflamaţie, eritem, durere, prurit |
| Mai puţin frecvente | Simptome asemănătoare gripei, edeme la nivelul braţelor, creşteri în greutate, fatigabilitate |

\*: Foarte frecvente la copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi < de 12 ani

\*\*: La copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi < de 12 ani

#: Frecvente în studiile privind polipoza nazală

†: Cu frecvenţă necunoscută în studiile privind astmul alergic

Descrierea anumitor reacţii adverse

*Tulburări ale sistemului imunitar*

Pentru informaţii suplimentare, vezi pct. 4.4.

*Anafilaxie*

În timpul studiilor clinice, reacţiile anafilactice au fost rare. Totuşi, datele de după punerea pe piaţă în urma unei cercetări cumulate în baza de date de siguranţă au evidenţiat un total de 898 cazuri de anafilaxie. Pe baza unei expuneri estimate de 566 923 pacienţi ani, aceasta a determinat o rată de raportare de aproximativ 0,20%.

*Evenimente arteriale tromboembolice (EAT)*

În cadrul studiilor clinice controlate şi în timpul analizelor intermediare ale unui studiu observaţional s-a observat un dezechilibru numeric al EAT. Definiţia obiectivului compus reprezentat de EAT a inclus accidentul vascular cerebral, atacul ischemic tranzitoriu, infarctul miocardic, angina instabilă şi decesul din cauze cardiovasculare (inclusiv deces din cauze necunoscute). În cadrul analizei finale a studiului observaţional, rata EAT per 1 000 pacienţi ani a fost de 7,52 (115/15 286 pacienţi ani) pentru pacienţii trataţi cu Xolair şi de 5,12 (51/9 963 pacienţi ani) pentru pacienţii din grupul de control. În cadrul unei analize multivariate care a verificat factorii iniţiali de risc cardiovascular, raportul de risc a fost de 1,32 (interval de încredere 95%, 0,91‑1,91). În cadrul unei analize separate a studiilor clinice centralizate, care a inclus toate studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo controlate, cu durata de 8 sau mai multe săptămâni, rata EAT per 1 000 pacienţi ani a fost de 2,69 (5/1 856 pacienţi ani) pentru pacienţii trataţi cu Xolair şi de 2,38 (4/1 680 pacienţi ani) pentru pacienţii trataţi cu placebo (raport incidenţă 1,13, interval de încredere 95%, 0,24‑5,71).

*Trombocite*

În studiile clinice, câţiva pacienţi au avut numărul de trombocite sub limita inferioară a intervalului valorilor normale. După punerea pe piaţă s-au raportat cazuri izolate de trombocitopenie idiopatică, incluzând cazuri severe.

*Infestări parazitare*

Un studiu placebo controlat la pacienţii cu risc crescut, cronic de infestare helmintică a demonstrat o uşoară creştere a proporţiei de infestări la asocierea omalizumab, care nu a fost semnificativă statistic. Durata, severitatea şi răspunsul la tratament ale infestărilor au fost nemodificate (vezi pct. 4.4).

*Lupus eritematos sistemic*

La pacienții cu astm bronșic moderat până la sever și USC au fost raportate cazuri de lupus eritematos sistemic (LES) în studiile clinice și experiența de după punerea pe piață. Patogenia LES nu este bine înțeleasă.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

Nu s-a determinat doza maximă tolerată de Xolair. Pacienţilor li s-au administrat intravenos doze unice de până la 4 000 mg, fără evidenţierea de efecte toxice limitante de doză. Cea mai mare doză cumulată administrată pacienţilor a fost de 44 000 mg, pe o perioadă de 20 săptămâni şi această doză nu a produs niciun efect acut nedorit.

Dacă se suspectează un supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru detectarea oricăror semne sau simptome anormale. Trebuie găsit şi instituit un tratament medicamentos adecvat.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru afecţiuni obstructive ale căilor respiratorii, alte medicamente sistemice pentru afecţiuni obstructive ale căilor respiratorii, codul ATC: R03DX05.

Mecanism de acţiune

Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat, obţinut prin recombinare ADN care se leagă în mod selectiv de imunoglobulina umană E (IgE) și previne legarea IgE de FcεRI (receptor IgE de mare afinitate) de bazofile și mastocite, reducând astfel cantitatea de IgE libere, disponibilă pentru declanşarea cascadei alergice. Anticorpul este o kappa IgG1 care conţine regiuni-cadru umane împreună cu regiuni complementare de anticorp sursă murinic care se leagă de IgE.

Tratamentul subiecţilor atopici cu omalizumab a determinat scăderea numărului receptorilor FcεRI (fenomen de down-regulation) de pe suprafaţa bazofilelor. Omalizumab inhibă inflamația mediată de IgE, fapt evidențiat de numărul redus de eozinofile din sânge și țesuturi și de mediatorii inflamatorii diminuați, inclusiv IL-4, IL-5 și IL-13, prin celule care aparțin sau nu sistemului imunitar înnăscut si adaptativ.

Efecte farmacodinamice

*Astm alergic*

După stimularea cu un alergen, eliberarea histaminei *in vitro* din bazofilele izolate de la subiecţii trataţi cu omalizumab fost redusă cu aproximativ 90%, comparativ cu valorile obţinute înaintea tratamentului.

În studiile clinice la pacienții cu astm alergic, concentraţiile serice ale IgE libere au fost reduse, în funcţie de doză, în prima oră după prima doză şi menţinute în intervalul dintre doze. La un an după întreruperea administrării omalizumab, concentraţiile IgE au revenit la valorile anterioare tratamentului, fără observarea unui rebound al concentraţiilor IgE după eliminarea medicamentului.

*Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

În studiile clinice la pacienții cu RSCcPN, tratamentul cu omalizumab a condus la o reducere a IgE plasmatice libere (aprox. 95%) și la o creștere a valorilor plasmatice totale ale IgE, la un nivel similar cu cel observat la pacienții cu astm alergic. Valorile plasmatice IgE totale au crescut din cauza formării complexelor omalizumab‑IgE care au o rată mai lentă de eliminare comparativ cu IgE liber.

Eficacitate şi siguranţă clinică

*Astm alergic*

*Adulţi şi adolescenţi cu vârsta ≥12 ani*

Eficacitatea şi siguranţa omalizumab au fost demonstrate într-un studiu de 28 săptămâni dublu orb, placebo controlat (studiul 1), care a implicat 419 pacienţi cu astm alergic sever, cu vârsta cuprinsă între 12‑79 ani, care au avut funcţie pulmonară redusă (FEV1 estimat la 40‑80%) şi control redus al simptomelor astmatice, în ciuda dozelor mari de corticosteroizi şi agonişti beta2 cu acţiune de lungă durată, administraţi inhalator. Pacienţii eligibili au prezentat numeroase crize astmatice, care au necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi sau au fost spitalizaţi sau s-au prezentat la camera de gardă în ultimul an datorită crizelor severe de astm bronşic, în ciuda tratamentului continuu cu doze mari de corticosteroizi şi agonişti beta2 cu acţiune de lungă durată, administraţi inhalator. Omalizumab sau placebo s-au administrat subcutanat ca tratament adjuvant la tratamentul cu dipropionat de beclometazonă (sau echivalent) >1 000 micrograme şi agonişti beta2 cu acţiune de lungă durată. Au fost permise tratamente de întreţinere cu corticosteroizi orali, teofilină şi modificatori de leucotriene (la 22%, 27%, respectiv la 35% dintre pacienţi).

Obiectivul principal a fost frecvenţa crizelor de astm bronşic care necesită tratament cu corticosteroizi sistemici în cure. Omalizumab a redus frecvenţa crizelor de astm bronşc cu 19% (p = 0,153). Evaluări suplimentare, care au demonstrat semnificaţie statistică (p<0,05) în favoarea omalizumab, au inclus reducerea crizelor severe (când funcţia pulmonară a pacientului a fost redusă sub 60% din valoarea maximă proprie şi necesită corticosteroizi sistemici) şi a vizitelor de urgenţă din cauza astmului bronşic (cuprinzând spitalizări, prezentare la camera de gardă şi vizite neprogramate la doctor) precum şi îmbunătăţirea evaluării generale efectuate de către medic a eficacităţii tratamentului, calităţii vieţii asociată astmului (CVA), simptomelor astmului şi funcţiei pulmonare.

Într-o analiză de subgrup, probabilitatea de a obţine beneficii semnificative clinic cu omalizumab a fost mult mai mare la pacienţii cu concentraţii ale IgE totale ≥76 UI/ml înainte de tratament. La aceşti pacienţi din studiul 1, omalizumab a redus frecvenţa crizelor de astm bronşic cu 40% (p = 0,002). În plus, mai mulţi pacienţi din populaţia cu IgE totale ≥76 UI/ml din programul omalizumab pentru astmul bronşic sever au obţinut răspunsuri semnificative clinic. Tabelul 5 cuprinde rezultatele obţinute în cadrul populaţiei din studiul 1.

**Tabelul 5 Rezultatele studiului 1**

|  | Întreaga populaţie a studiului 1 | |
| --- | --- | --- |
|  | Omalizumab N=209 | Placebo  N=210 |
| **Crizele de astm bronşic** |  |  |
| Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni | 0,74 | 0,92 |
| % reducere, valoare p pentru raportul evaluării | 19,4%, p = 0,153 | |
| **Crize severe de astm bronşic** |  |  |
| Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni | 0,24 | 0,48 |
| % reducere, valoare p pentru raportul evaluării | 50,1%, p = 0,002 | |
| **Vizite de urgenţă** |  |  |
| Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni | 0,24 | 0,43 |
| % reducere, valoare p pentru raportul evaluării | 43,9%, p = 0,038 | |
| **Evaluarea generală de către medic** |  |  |
| % persoane care au răspuns\* | 60,5% | 42,8% |
| Valoare p\*\* | <0,001 | |
| **Îmbunătăţire CVA** |  |  |
| % de pacienţi cu îmbunătăţire ≥0,5 | 60,8% | 47,8% |
| Valoare p | 0,008 | |

\* Îmbunătăţire semnificativă sau control complet

\*\* Valoare p a distribuţiei generale a evaluării

Studiul 2 a evaluat eficacitatea şi siguranţa omalizumab în cadrul unei populaţii de 312 persoane cu astm alergic sever care au corespuns cu populaţia din studiul 1. În acest studiu deschis, tratamentul cu omalizumab a condus la o reducere cu 61% a frecvenţei crizelor de astm bronşic semnificative clinic, comparativ numai cu tratamentul uzual pentru astm bronşic.

Patru mari studii suplimentare, de susţinere, placebo controlate, cu durata de 28 până la 52 săptămâni, la 1 722 adulţi şi adolescenţi (studiile 3, 4, 5, 6) au evaluat eficacitatea şi siguranţa omalizumab la pacienţii cu astm bronşic sever persistent. Majoritatea pacienţilor erau controlaţi inadecvat, dar au primit tratament concomitent pentru astm, într-o cantitate mai mică decât pacienţii din studiile 1 sau 2. Studiile 3‑5 au utilizat ca obiectiv principal crizele, în timp ce studiul 6 a evaluat în primul rând scăderea utilizării corticosteroizilor inhalatori.

În studiile 3, 4 şi 5, pacienţii trataţi cu omalizumab au prezentat o reducere a frecvenţei crizelor de astm bronşic cu 37,5% (p = 0,027), 40,3% (p<0,001) şi 57,6% (p<0,001) comparativ cu placebo.

În studiul 6, un număr semnificativ mai mare de pacienţi cu astm alergic server, trataţi cu omalizumab, au putut să reducă doza de fluticazonă până la ≤500 micrograme pe zi fără afectarea controlului astmului (60,3%), comparativ cu grupul placebo (45,8%, p<0,05).

Scorurile privind calitatea vieţii au fost determinate utilizând chestionarul Juniper Asthma-related Quality of Life. În cazul tuturor celor şase studii, s-a înregistrat o îmbunătăţire semnificativă statistic, faţă de începerea tratamentului, în ceea ce priveşte scorurile privind calitatea vieţii la pacienţii trataţi cu omalizumab, comparativ cu grupul placebo sau cel de control.

Evaluarea generală de către medic a eficacităţii tratamentului:

Evaluarea generală de către medic a fost efectuată în cinci din studiile menţionate anterior, ca determinare generală a controlului astmului bronşic, fiind efectuată de către medicul curant. Medicul a putut lua în calcul PEF (fluxul expirator maxim), simptomele din timpul zilei şi al nopţii, utilizarea medicaţiei de salvare, spirometria şi crizele. În toate cele cinci studii, s-a considerat că un procent semnificativ mai mare din pacienţii trataţi cu omalizumab a înregistrat fie o îmbunătăţire marcată, fie un control complet al astmului, comparativ cu pacienţii cărora la s-a administrat placebo.

*Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani <12 ani*

Principalele dovezi care susţin siguranţa şi eficacitatea omalizumab la grupa de vârstă de la 6 la <12 ani provin dintr-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat (studiul 7).

Studiul 7 a fost un studiu placebo controlat care a inclus un subgrup specific de pacienţi (N=235), aşa cum este definit în această indicaţie, care au fost trataţi cu corticosteroizi administraţi inhalator cu doze mari (≥500 µg/zi echivalent fluticazonă) plus agonist beta cu acţiune de lungă durată.

Exacerbarea clinic semnificativă a fost definită drept o agravare a simptomelor de astm determinată clinic de investigator, care necesită dublarea dozei iniţiale de corticosteroizi administraţi inhalator timp de cel puţin 3 zile şi/sau tratament cu corticosteroizi sistemici de urgenţă (administraţi oral sau intravenos) timp de cel puţin 3 zile.

În grupul specific de pacienţi cărora li s-au administrat corticosteroizi administraţi inhalator cu doze mari, grupul căruia i s-a administrat omalizumab a prezentat o rată statistic semnificativ mai mică de exacerbări clinic semnificative ale astmului decât grupul căruia i s-a administrat placebo. La 24 săptămâni, diferenţa dintre ratele grupurilor de tratament a reprezentat o scădere cu 34% (raport rată 0,662, p = 0,047) la pacienţii care au primit omalizumab faţă de placebo. În cea de-a doua perioadă de tratament, dublu-orb, cu durata de 28 săptămâni, diferenţa dintre ratele înregistrate de grupurile de tratament a reprezentat o scădere de 63% (raport rată 0,37, p<0,001) pentru pacienţii care au primit omalizumab faţă de cei care au primit placebo.

În perioada de tratament dublu-orb, cu durata de 52 săptămâni (inclusiv faza cu durată de 24 săptămâni cu administrare de steroizi în doză fixă şi faza cu durata de 28 săptămâni cu ajustare a dozei de steroizi), diferenţa dintre ratele înregistrate de grupurile de tratament a reprezentat o scădere relativă cu 50% (raport rată 0,504, p<0,001) a exacerbărilor la pacienţii cărora li s-a administrat omalizumab.

Grupul căruia i s-a administrat omalizumab a înregistrat scăderi mai mari ale terapiei de urgenţă cu beta-agonişti decât grupul placebo la finele perioadei de tratament de 52 săptămâni, deşi diferenţa dintre grupurile de tratament nu a fost statistic semnificativă. Pentru evaluarea globală a a eficacităţii tratamentului, la finele perioadei de tratament dublu-orb, cu durata de 52 săptămâni, în subgrupul de pacienţi cu afecţiune severă cărora li s-au adiministrat corticosteroizi administraţi inhalator cu doze mari plus agonişti beta cu acţiune de lungă durată, procentajul de pacienţi cu eficacitate „excelentă” a tratamentului a fost mai mare, iar procentajele de pacienţi cu eficacitate „moderată” sau „slabă” au fost mai reduse în grupul tratat cu omalizumab în comparaţie cu grupul placebo; diferenţa dintre grupuri a fost statistic semnificativă (p<0,001), în timp ce nu au existat diferenţe între grupurile cărora li s-a administrat omalizumab şi grupurile cu placebo în ce priveşte scorurile subiective ale pacienţilor privind Calitatea Vieţii.

*Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

Siguranța și eficacitatea omalizumab au fost evaluate în două studii randomizate, dublu‑orb, placebo controlate, la pacienți cu RSCcPN (Tabelul 7). Pacienții au utilizat omalizumab sau placebo subcutanat, la interval de 2 sau 4 săptămâni (vezi pct. 4.2). Toți pacienții au utilizat terapie intranazală de bază cu mometazonă pe durata studiului. Pentru includerea în studiu nu a fost necesară operație chirurgicală sino-nazală anterioară sau utilizare sistemică anterioară de corticosteroizi. Pacienții au utilizat omalizumab sau placebo timp de 24 săptămâni, urmat de o perioadă de monitorizare de 4 săptămâni. Caracteristicile demografice sau inițiale, inclusiv comorbidități alergice, sunt descrise în Tabelul 6.

**Tabelul 6 Caracteristici demografice sau inițiale în studiile privind polipoza nazală**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametru** | **Studiul 1 privind polipoza nazală**  **N=138** | **Studiul 2 privind polipoza nazală**  **N=127** |
| Vârsta medie (ani) (DS) | 51,0 (13,2) | 50,1 (11,9) |
| % bărbați | 63,8 | 65,4 |
| Pacienți care au utilizat corticosteroizi sistemici în anul anterior (%) | 18,8 | 26,0 |
| Scor endoscopic bilateral privind polipii nazali (NPS): mediu (DS), interval 0-8 | 6,2 (1,0) | 6,3 (0,9) |
| Scor privind congestia nazală (NCS): medie (DS), interval 0-3 | 2,4 (0,6) | 2,3 (0,7) |
| Scor privind simțul olfactiv: medie (DS), interval 0-3 | 2,7 (0,7) | 2,7 (0,7) |
| Scor total SNOT-22: medie (DS) interval 0-110 | 60,1 (17,7) | 59,5 (19,3) |
| Eozinofile sanguine (celule/µl): medie (DS) | 346,1 (284,1) | 334,6 (187,6) |
| Total IgE UI/ml: medie (DS) | 160,9 (139,6) | 190,2 (200,5) |
| Astm bronșic (%) | 53,6 | 60,6 |
| Ușor (%) | 37,8 | 32,5 |
| Moderat (%) | 58,1 | 58,4 |
| Sever (%) | 4,1 | 9,1 |
| Afecțiune respiratorie exacerbată de aspirină (%) | 19,6 | 35,4 |
| Rinită alergică | 43,5 | 42,5 |

DS = deviere standard; SNOT-22 = Chestionar privind Testul 22 pentru rezultate sino‑nazale; IgE = Imunoglobulină E; IU = unități internaționale. Pentru SPN, SCN și SNOT-22, scorurile mai mari indică o severitate mai mare a bolii.

Obiectivele primare au fost scorul privind polipii nazali bilaterali (SPN) și scorul mediu zilnic privind congestia nazală (SCN) în săptămâna 24. În ambele studii 1 și 2 privind polipoza nazală, pacienții care au utilizat omalizumab au prezentat ameliorări mai mari față de valoarea inițială în săptămâna 24 ale SPN și SCN medie săptămânală, mai mari comparativ cu cele asociate cu pacienții care și-au administrat placebo. Rezultatele din studiile 1 și 2 privind polipoza nazală sunt evidențiate în Tabelul 7.

**Tabelul 7 Modificare față de valoarea inițială în săptămâna 24 a scorurilor clinice din studiul 1 privind polipoza nazală, studiul 2 privind polipoza nazală și datele centralizate**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Studiul 1**  **privind polipoza nazală** | | **Studiul 2**  **privind polipoza nazală** | | **Rezultate centralizate**  **privind polipoza nazală** | |
|  | **Placebo** | **Omalizumab** | **Placebo** | **Omalizumab** | **Placebo** | **Omalizumab** |
| N | 66 | 72 | 65 | 62 | 131 | 134 |
| Scor polipi nazali |  | |  | |  | |
| Valoare medie inițială | 6,32 | 6,19 | 6,09 | 6,44 | 6,21 | 6,31 |
| Modificare medie LS în săptămâna 24 | 0,06 | -1,08 | -0,31 | -0,90 | -0,13 | -0,99 |
| Diferență (IC 95%) | -1,14 (-1,59, -0,69) | | -0,59 (-1,05, -0,12) | | -0,86 (-1,18, -0,54) | |
| valoare p | <0,0001 | | 0,0140 | | <0,0001 | |
| Media pe 7 zile a scorului privind congestia nazală zilnică |  | |  | |  | |
| Valoare medie inițială | 2,46 | 2,40 | 2,29 | 2,26 | 2,38 | 2,34 |
| Modificare medie LS în săptămâna 24 | -0,35 | -0,89 | -0,20 | -0,70 | -0,28 | -0,80 |
| Diferență (IC 95%) | -0,55 (-0,84, -0,25) | | -0,50 (-0,80, -0,19) | | -0,52 (-0,73, -0,31) | |
| valoare p | 0,0004 | | 0,0017 | | <0,0001 | |
| STSN |  | |  | |  | |
| Valoare medie inițială | 9,33 | 8,56 | 8,73 | 8,37 | 9,03 | 8,47 |
| Modificare medie LS în săptămâna 24 | -1,06 | -2,97 | -0,44 | -2,53 | -0,77 | -2,75 |
| Diferență (IC 95%) | -1,91 (-2,85, -0,96) | | -2,09 (-3,00, -1,18) | | -1,98 (-2,63, -1,33) | |
| valoare p | 0,0001 | | <0,0001 | | <0,0001 | |
| SNOT-22 |  | |  | |  | |
| Valoare medie inițială | 60,26 | 59,82 | 59,80 | 59,21 | 60,03 | 59,54 |
| Modificare medie LS în săptămâna 24 | -8,58 | -24,70 | -6,55 | -21,59 | -7,73 | -23,10 |
| Diferență (IC 95%) | -16,12 (-21,86, -10,38) | | -15,04 (-21,26, -8,82) | | -15,36 (-19,57, -11,16) | |
| valoare p | <0,0001 | | <0,0001 | | <0,0001 | |
| (DMI = 8,9) |  | |  | |  | |
| UPSIT |  | |  | |  | |
| Valoare medie inițială | 13,56 | 12,78 | 13,27 | 12,87 | 13,41 | 12,82 |
| Modificare medie LS în săptămâna 24 | 0,63 | 4,44 | 0,44 | 4,31 | 0,54 | 4,38 |
| Diferență (IC 95%) | 3,81 (1,38, 6,24) | | 3,86 (1,57, 6,15) | | 3,84 (2,17, 5,51) | |
| valoare p | 0,0024 | | 0,0011 | | <0,0001 | |

LS = cel mai mic pătrat; IC = interval de confidență; STSN = Scor total simptome nazale; SNOT-22 = Chestionar privind Testul 22 pentru rezultate sino‑nazale; UPSIT = Test identificare simț olfactiv efectuat de Universitatea din Pennsylvania; DMI = diferență minimă importantă.

**Figura 1 Modificare medie față de valoarea inițială a scorului privind congestia nazală și modificare medie față de valoarea inițială a scorului privind polipoza nazală, pe grupe de tratament din studiul 1 și studiul 2 privind polipoza nazală**



Modificare medie față de valoarea inițială a scorului privind polipii nazali

Privind congestia nazalaă

**-1.25**

**-1.25**

**-1.00**

**-1.00**

**-0.75**

**-0.75**

**-0.50**

**-0.50**

**-0.25**

**-0.25**

**0.00**

**0.00**

**0.25**

**0.25**

Modificare medie față de valoarea inițială a scorului privind polipii nazali

**Val. inițială**

**săpt.**

**săpt.**

**24**

**20**

**16**

**12**

**8**

**4**

**4**

**8**

**12**

Analiză secundară a eficacității

**16**

**20**

**24**

**Val. inițială**

Analiză primară a eficacității

Analiză primară a eficacității

Analiză secundară a eficacității

Studiul 2 / Placebo (N=65)

Studiul 2 / Omalizumab (N=62)

Studiul 2 / Placebo (N=65)

Studiul 2 / Omalizumab (N=62)

Studiul 1 / Placebo (N=66)

Studiul 1 / Omalizumab (N=72)

Studiul 1 / Placebo (N=66)

Studiul 1 / Omalizumab (N=72)

Într‑o analiză centralizată prespecificată a tratamentului de salvare (corticosteroizi sistemici administrați timp de ≥3 zile consecutive sau polipectomie nazală) pe o perioadă de tratament de 24 săptămâni, procentul de pacienți care au necesitat tratament de salvare a fost mai mic la cei care au utilizat omalizumab comparativ cu cei care au utilizat placebo (2,3%, respectiv 6,2%). Riscul relativ asociat cu administrarea anterioară de tratament de salvare la pacienții care au utilizat omalizumab comparativ cu placebo a fost de 0,38 (IC 95%: 0,10, 1,49). În niciunul dintre studii nu au fost raportate operații chirurgicale sino-nazale.

Eficacitatea și siguranța pe termen lung ale tratamentului cu omalizumab la pacienții cu RSCcPN, care au participat în studiile clinice 1 și 2 privind polipoza nazală, au fost evaluate într‑un studiu deschis, de extensie. Datele privind eficacitatea, provenite din acest studiu, sugerează faptul că beneficiul clinic adus în săptămâna 24 a fost menținut până în săptămâna 52. Datele privind siguranța au corespuns, în general, profilului de siguranță cunoscut al omalizumab.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Farmacocinetica omalizumab a fost studiată la pacienţii adulţi şi adolescenţi cu astm alergic, ca și la pacienții adulți cu RSCcPN. Caracteristicile farmacocinetice generale ale omalizumab sunt similare la aceste categorii de pacienți.

Absorbţie

După administrarea subcutanată, omalizumab este absorbit cu o biodisponibilitate medie absolută de 62%. După o singură administrare subcutanată la pacienţii adulţi şi adolescenţi cu astm bronşic, omalizumab a fost absorbit lent, atingând concentraţii plasmatice maxime după o perioadă medie de 7‑8 zile. Farmacocinetica omalizumab este lineară pentru doze mai mari de 0,5 mg/kg. După administrarea de doze repetate de omalizumab, la starea de echilibru, ariile de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp, din Ziua 0 până în Ziua 14, au fost de până la 6 ori mai mari decât cele după prima doză.

Administrarea Xolair fabricat ca formulă liofilizată sau lichidă a condus la profiluri plasmatice similare de concentraţie-timp ale omalizumab.

Distribuţie

*In vitro*, omalizumab formează cu IgE complexe de dimensiuni limitate. *In vitro* şi *in vivo* nu au fost observate complexe precipitate şi complexe cu masa moleculară mai mare de un milion Daltoni. La pacienţi, după administrare subcutanată, volumul aparent de distribuţie a fost de 78 ± 32 ml/kg.

Eliminare

Clearance-ul omalizumab implică procesele de eliminare ale IgG, precum şi clearance-ul prin legare specifică şi formare de complexe cu ligandul ţintă, IgE. Eliminarea IgG la nivel hepatic cuprinde degradarea în sistemul reticulo-endotelial şi celulele endoteliale. De asemenea, IgG intacte sunt eliminate prin bilă. La pacienţii cu astm bronşic, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a omalizumab este în medie 26 zile, cu un clearance mediu aparent de 2,4 ± 1,1 ml/kg şi zi. În plus, prin dublarea greutăţii corporale se dublează aproximativ clearance-ul aparent.

Caracteristici la populaţiile de pacienţi

*Vârstă, rasă/etnie, sex, indice de masă corporală*

S-au analizat proprietăţile farmacocinetice populaţionale ale omalizumab pentru a evalua efectele asupra caracteristicilor demografice. Analizele acestor date limitate sugerează că nu sunt necesare ajustări ale dozei în funcţie de vârstă (6‑76 ani pentru pacienții cu astm alergic; 18 până la 75 ani pentru pacienții cu RSCcPN), rasă/etnie, sex sau indice de masă corporală (vezi pct. 4.2).

*Insuficienţă renală şi hepatică*

Nu există date farmacocinetice sau farmacodinamice pentru pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Siguranţa omalizumab a fost studiată pe maimuţele cynomolgus, deoarece omalizumab se leagă cu afinitate similară de IgE umane şi ale cynomolgus. După administrare subcutanată sau intravenoasă de doze repetate, la unele maimuţe s-au detectat anticorpi ai omalizumab. Cu toate acestea, nu s-a observat toxicitate aparentă precum tulburări mediate prin complexe imune sau citotoxicitate dependentă de complement. Nu există dovezi ale unui răspuns anafilactic determinat de degranularea mastocitelor la maimuţele cynomolgus.

Administrarea cronică de omalizumab la valori ale dozei de până la 250 mg/kg (de minim 14 ori doza clinică maximă în mg/kg conform tabelului recomandat de dozare) a fost bine tolerată la primatele non-umane (animale adulte şi tinere), cu excepţia scăderii trombocitelor, dependente de doză şi de vârstă, cu o sensibilitate crescută la animalele tinere. Concentraţia plasmatică necesară pentru a produce o scădere cu 50% a numărului de trombocite faţă de valoarea iniţială la o maimuţă adultă cynomolgus a fost de aproximativ 4 până la 20 ori mai mare decât concentraţiile plasmatice clinice maxime anticipate. În plus, la maimuţele cynomolgus, la locurile de injectare s-au observat hemoragie acută şi inflamaţie.

Nu s-au efectuat studii specifice de carcinogenitate cu omalizumab.

În studiile de reproducere la maimuţele cynomolgus, doze de până la 75 mg/kg pe săptămână (de minim 8 ori doza clinică maximă recomandată în mg/kg pe o perioadă de 4 săptămâni), administrate subcutanat, nu au evidenţiat toxicitate maternă, embriotoxicitate sau teratogenitate, când au fost administrate în timpul organogenezei şi nu au evidenţiat reacţii adverse asupra creşterii fetale sau neonatale, când au fost administrate în timpul ultimei perioade a sarcinii, al naşterii şi alăptării.

La maimuţele cynomolgus, omalizumab se excretă în laptele matern. Concentraţiile din lapte ale omalizumab au fost 0,15% din concentraţiile serice materne.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Arginină clorhidrat

Clorhidrat de histidină monohidrat

Histidină

Polisorbat 20

Apă pentru preparate injectabile

**6.2 Incompatibilităţi**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

**6.3 Perioada de valabilitate**

18 luni.

Produsul poate fi păstrat la o temperatură de 25°C pentru o durată totală de 48 ore.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Xolair 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (ac fix de mărimea 26, protecție de culoare albastră pentru seringă)

Xolair 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută este furnizat sub formă de 0,5 ml soluție într‑un cilindru de seringă preumplută (sticlă de tip I), cu ac fix de mărimea 26 (oțel inoxidabil), piston cu opritor (tip I) și protecție pentru ac.

Mărimi de ambalaj: ambalaje conținând 1 seringă preumplută și ambalaje colective conținând 4 (4 x 1) sau 10 (10 x 1) seringi preumplute.

Xolair 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (ac fix de mărimea 27, piston de culoare albastră)

Xolair 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută este furnizat sub formă de 0,5 ml soluție într‑un cilindru de seringă preumplută (sticlă de tip I), cu ac fix de mărimea 27 (oțel inoxidabil), piston cu opritor (tip I) și protecție pentru ac.

Mărimi de ambalaj: ambalaje conținând 1 seringă preumplută și ambalaje colective conținând 3 (3 x 1) sau 6 (6 x 1) seringi preumplute.

Xolair 75 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Xolair 75 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut este furnizat sub formă de 0,5 ml soluție într‑un cilindru de stilou injector preumplut (sticlă de tip I), cu ac fix de mărimea 27 (oțel inoxidabil), piston cu opritor (tip I) și protecție pentru ac.

Mărimi de ambalaj: ambalaje conținând 1 stilou injector preumplut și ambalaje colective conținând 3 (3 x 1) sau 6 (6 x 1) stilouri injectoare preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Seringă preumplută

Seringa preumplută de unică folosință este pentru administrare unică. Aceasta trebuie scoasă din frigider cu 30 minute înainte de injectare pentru a ajunge la temperatura camerei.

Stilou injector preumplut

Stiloul injector preumplut de unică folosință este pentru administrare unică. Acesta trebuie scos din frigider cu 30 minute înainte de injectare pentru a ajunge la temperatura camerei.

Instrucţiuni de eliminare

Eliminaţi imediat seringa utilizată sau stiloul injector utilizat într-un container pentru obiecte ascuţite.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Xolair 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

EU/1/05/319/005

EU/1/05/319/006

EU/1/05/319/007

EU/1/05/319/018

EU/1/05/319/019

EU/1/05/319/020

Xolair 75 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

EU/1/05/319/021

EU/1/05/319/022

EU/1/05/319/023

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 25 octombrie 2005

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 22 iunie 2015

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

Xolair 300 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

Xolair 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Xolair 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Xolair 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conţine 150 mg de omalizumab\* în 1 ml soluție.

Xolair 300 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține 300 mg de omalizumab\* în 2 ml soluție.

Xolair 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Fiecare stilou injector preumplut conține 150 mg de omalizumab\* în 1 ml soluție.

Xolair 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Fiecare stilou injector preumplut conține 300 mg de omalizumab\* în 2 ml soluție.

\*Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat produs pe o linie de celule mamifere din ovar de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluţie injectabilă (injecție)

Soluţie transparentă până la puţin opalescentă, incoloră până la galben-maroniu deschis.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Astm alergic

Xolair este indicat la adulţi, adolescenţi şi copii (cu vârsta cuprinsă între 6 până la < de 12 ani).

Tratamentul cu Xolair trebuie avut în vedere numai la pacienţii cu astm bronşic mediat cu certitudine de IgE (imunoglobulină E) (vezi pct. 4.2).

*Adulţi şi adolescenţi (cu vârsta de 12 ani şi peste)*

Xolair este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătăţirea controlului astmului bronşic la pacienţii cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate *in vitro* la un alergen permanent din aer şi care au funcţia pulmonară redusă (FEV1 <80%), precum şi simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruşte în timpul nopţii şi care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi şi agonişti beta 2 cu acţiune de lungă durată.

*Copii (cu vârsta între 6 şi <12 ani)*

Xolair este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătăţirea controlului astmului bronşic la pacienţii cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate *in vitro* la un alergen permanent din aer şi simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruşte în timpul nopţii şi care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi şi agonişti beta 2 cu acţiune de lungă durată.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

Xolair este indicat ca terapie adjuvantă, în asociere cu corticosteroizi cu administrare intranazală (CSIN), în tratamentul adulților (cu vârsta de 18 ani și peste) cu RSCcPN severă la care terapia cu CSIN nu asigură controlul adecvat al bolii.

Urticarie spontană cronică (USC)

Xolair este indicat ca tratament adjuvant al urticariei spontane cronice la pacienţi adulţi şi adolescenţi (12 ani şi peste această vârstă), cu răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul trebuie iniţiat de către medici calificaţi în diagnosticarea şi tratamentul astmului bronşic sever persistent, rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală (RSCcPN) sau urticariei spontane cronice.

Doze

*Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

Stabilirea dozei pentru astmul alergic și RSCcPN urmează aceleași principii de dozare. Doza şi frecvenţa administrării adecvate de omalizumab pentru aceste afecțiuni sunt stabilite în funcţie de cantitatea iniţială de IgE (UI/ml), determinată înainte de începerea tratamentului, şi greutatea corporală (kg). Înainte de administrarea dozei iniţiale, pacienţilor trebuie să li se determine concentraţia IgE prin orice determinare uzuală a IgE totale serice, pentru stabilirea dozei. Pe baza acestor determinări, pentru fiecare administrare pot fi necesare 75 până la 600 mg de omalizumab, administrate fracţionat în 1 până la 4 injectări.

Este puţin probabil ca pacienţii cu astm alergic, cu concentraţia IgE inițială mai mică de 76 UI/ml să obţină beneficii terapeutice (vezi pct. 5.1). Înaintea iniţierii terapiei, medicii care prescriu acest medicament trebuie să se asigure că pacienţii adulţi şi adolescenţi, cu valori ale concentraţiei IgE mai mici de 76 UI/ml şi copii (cu vârsta de la 6 până la <12 ani) cu valori ale concentraţiei IgE mai mici de 200 UI/ml prezintă reactivitate certă (RAST) *in vitro* la un alergen permanent.

În Tabelul 1 puteţi vedea o schemă de conversie, iar Tabelele 2 şi 3 prezintă schemele privind determinarea dozei.

Omalizumab nu trebuie administrat pacienţilor care, înainte de începerea tratamentului, prezintă valori ale concentraţiei plasmatice de IgE sau ale greutăţii corporale, exprimate în kilograme, în afara limitelor din tabelul de dozare.

Doza maximă recomandată este de 600 mg omalizumab la fiecare două săptămâni.

**Tabelul 1 Conversia dozei din mg în număr de seringi/stilouri injectoare preumplute\*, număr de injectări\*\* şi volum total de injectat pentru fiecare administrare**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Doză (mg) | Număr de seringi/stilouri injectoare\* | | | Număr de injecţii | Volum total de injectat (ml) |
|  | 75 mg | 150 mg | 300 mg\* |  |  |
| 75 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0,5 |
| 150 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1,0 |
| 225 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1,5 |
| 300 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2,0 |
| 375 | 1 | 0 | 1 | 2 | 2,5 |
| 450 | 0 | 1 | 1 | 2 | 3,0 |
| 525 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3,5 |
| 600 | 0 | 0 | 2 | 2 | 4,0 |

\*Xolair 300 mg seringă preumplută și toate concentrațiile Xolair stilou injector preumplut nu sunt indicate utilizării de către pacienții cu vârsta <12 ani.

\*\*Acest tabel reprezintă numărul minim de injecții pentru pacienți, însă există alte asocieri posibile de seringă/stilou injector pentru obținerea dozei dorite.

**Tabelul 2 ADMINISTRAREA LA FIECARE 4** **SĂPTĂMÂNI. Dozele de omalizumab (miligrame per doză) administrate prin injectare subcutanată la fiecare 4** **săptămâni**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Greutate corporală (kg)** | | | | | | | | | |
| **Concen-traţie iniţială IgE (UI/ml)** | ≥20‑  25\* | >25‑  30\* | >30‑  40 | >40‑  50 | >50‑  60 | >60‑  70 | >70‑  80 | >80‑  90 | >90-125 | >125-150 |
| ≥30‑100 | 75 | 75 | 75 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 |
| >100‑200 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | 450 | 600 |
| >200‑300 | 150 | 150 | 225 | 300 | 300 | 450 | 450 | 450 | 600 |  |
| >300‑400 | 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 |  |  |  |  | ADMINISTRARE LA FIECARE 2 SĂPTĂMÂNI  VEZI TABEL 3 | | | | |  |
| >900-1 000 |  |  |  |  |  |
| >1 000-1 100 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

\*Greutatea corporală sub 30 kg nu a fost studiată în studiul pivot pentru RSCcPN.

**Tabelul 3 ADMINISTRAREA LA FIECARE 2** **SĂPTĂMÂNI. Dozele de omalizumab (miligrame per doză) administrate prin injectare subcutanată la fiecare 2** **săptămâni**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Greutate corporală (kg)** | | | | | | | | | |
| **Concen-traţie iniţială IgE (UI/ml)** | ≥20‑  25\* | >25‑  30\* | >30‑  40 | >40‑  50 | >50‑  60 | >60‑  70 | >70‑  80 | >80‑  90 | >90-125 | >125-150 |
| ≥30‑100 | ADMINISTRARE LA FIECARE 4 SĂPTĂMÂNI  VEZI TABEL 2 | | | | |  |  |  |  |  |
| >100‑200 |  |  |  |  |  |
| >200‑300 |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 375 |
| >300‑400 |  |  |  |  |  |  |  |  | 450 | 525 |
| >400‑500 |  |  |  |  |  |  | 375 | 375 | 525 | 600 |
| >500‑600 |  |  |  |  |  | 375 | 450 | 450 | 600 |  |
| >600‑700 |  | 225 |  |  | 375 | 450 | 450 | 525 |  |  |
| >700‑800 | 225 | 225 | 300 | 375 | 450 | 450 | 525 | 600 |  |  |
| >800‑900 | 225 | 225 | 300 | 375 | 450 | 525 | 600 |  |  |  |
| >900-1 000 | 225 | 300 | 375 | 450 | 525 | 600 |  |  |  |  |
| >1 000-1 100 | 225 | 300 | 375 | 450 | 600 |  |  |  |  |  |
| >1 100-1 200 | 300 | 300 | 450 | 525 | 600 | Date insuficiente pentru a recomanda o doză | | | | |
| >1 200-1 300 | 300 | 375 | 450 | 525 |  |  |  |  |  |  |
| >1 300-1 500 | 300 | 375 | 525 | 600 |  |  |  |  |  |  |

\*Greutatea corporală sub 30 kg nu a fost studiată în studiul pivot pentru RSCcPN.

*Durata tratamentului, monitorizare şi ajustări ale dozei*

*Astm alergic*

Xolair este destinat tratamentului de lungă durată.Studiile clinice au demonstrat că durează cel puţin 12‑16 săptămâni ca tratamentul să-şi dovedească eficacitatea. La 16 săptămâni de la începerea tratamentului cu Xolair, pacienţii trebuie evaluaţi de către medicii acestora, pentru determinarea eficacităţii tratamentului, înaintea administrării unor injecţii suplimentare. Decizia de continuare a tratamentului după 16 săptămâni sau ulterior trebuie să fie argumentată de observarea unei îmbunătăţiri semnificative în ceea ce priveşte controlul general al astmului bronşic (vezi pct. 5.1; Evaluarea generală de către medic a eficacităţii tratamentului).

*Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

În studiile clinice pentru RSCcPN, au fost observate modificări ale scorului privind polipii nazali (SPN) și ale scorului privind congestia nazală (SCN) la 4 săptămâni. Necesitatea continuării terapiei trebuie reevaluată periodic în funcție de severitatea bolii pacientului și de nivelul de control al bolii.

*Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

Întreruperea tratamentului conduce, în general, la recurenţa concentraţiilor crescute de IgE libere şi a simptomelor asociate. Concentraţiile totale ale IgE cresc în timpul tratamentului şi rămân crescute timp de până la un an de la întreruperea acestuia. Prin urmare, o nouă determinare a concentraţiilor de IgE în timpul tratamentului nu poate fi utilizată ca indicator pentru determinarea dozelor. Determinarea dozelor în cazul întreruperii tratamentului pe timp de mai puţin de un an trebuie să se bazeze pe concentraţiile plasmatice ale IgE obţinute la determinarea iniţială a dozei. Concentraţiile serice totale ale IgE pot fi determinate din nou pentru stabilirea dozei, dacă tratamentul a fost întrerupt timp de un an sau mai mult.

Dozele trebuie ajustate în cazul unor modificări semnificative ale greutăţii corporale (vezi Tabelele 2 şi 3).

*Urticarie spontană cronică (USC)*

Doza recomandată este de 300 mg, administrată prin injectare subcutanată, la intervale de patru săptămâni. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 300 mg sau sub forma a două injecții subcutanate a 150 mg.

Medicilor prescriptori li se recomandă să evalueze periodic necesitatea continuării tratamentului.

Experienţa din studiile clinice privind tratamentul de lungă durată pentru această indicaţie este descrisă la pct. 5.1.

*Grupe speciale de pacienţi*

*Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani şi peste)*

Datele disponibile privind administrarea omalizumab la pacienţii cu vârsta peste 65 ani sunt limitate, dar nu există nicio dovadă că pacienţii vârstnici necesită o doză diferită faţă de pacienţii adulţi tineri.

*Insuficienţă renală sau hepatică*

Nu au fost efectuate studii privind efectul funcţiei renale sau hepatice afectate asupra farmacocineticii omalizumabului. Din cauza faptului că clearance-ul omalizumabului la doze clinice este dominat de sistemul reticulo-endotelial (SRE), este improbabil ca acesta să fie modificat de insuficienţa renală sau hepatică. Deoarece nu se recomandă o anumită ajustare a dozei pentru aceşti pacienţi, omalizumab trebuie administrat cu precauţie (vezi pct. 4.4).

*Copii şi adolescenţi*

În astmul alergic, siguranţa şi eficacitatea omalizumab la pacienţii copii cu vârsta sub 6 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

În RSCcPN, siguranța și eficacitatea omalizumab la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

În USC, siguranţa şi eficacitatea omalizumab la pacienţii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Doar pentru administrare subcutanată. Omalizumab nu trebuie administrat pe cale intravenoasă sau intramusculară.

Xolair 300 mg seringă preumplută și toate concentrațiile Xolair stilou injector preumplut nu sunt indicate utilizării de către pacienții cu vârsta <12 ani. Xolair 75 mg seringă preumplută și Xolair 150 mg seringă preumplută pot fi utilizate la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani cu astm alergic.

Dacă este nevoie de mai mult de o injecție pentru a obține doza necesară, injecțiile trebuie administrate în două sau mai multe locuri de injectare (Tabelul 1).

Pacienții fără antecedente cunoscute de anafilaxie își pot autoadministra Xolair sau medicamentul le poate fi administrat de un aparținător, începând cu doza a patra, dacă un medic stabilește că acest lucru este adecvat (vezi pct. 4.4). Pacientul sau aparținătorul trebuie să fi fost instruit anterior cu privire la tehnica corectă de injectare și la recunoașterea primelor semne și simptome ale reacțiilor adverse grave.

Pacienții sau aparținătorii trebuie instruiți să administreze cantitatea întreagă de Xolair în conformitate cu instrucțiunile de utilizare furnizate în prospect.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Informaţii generale

Omalizumab nu este indicat pentru tratamentul crizelor acute de astm bronşic, bronhospasmului acut sau stării de rău astmatic.

Omalizumab nu a fost studiat la pacienţii cu sindrom hiperimunoglobulinic E sau aspergiloză bronhopulmonară alergică sau pentru profilaxia reacţiilor anafilactice, inclusiv a celor provocate de alergeni alimentari, dermatită atopică sau rinită alergică. Omalizumab nu este indicat pentru tratamentul acestor afecţiuni.

Tratamentul cu omalizumab nu a fost studiat la pacienţii cu tulburări autoimune, condiţii mediate de complexe imune sau cu insuficienţă renală sau hepatică pre-existente (vezi pct. 4.2). Se recomandă prudenţă atunci când omalizumab este administrat la aceste populaţii de pacienţi.

După începerea tratamentului cu omalizumab, nu se recomandă întreruperea bruscă a corticosteroizilor administraţi sistemic sau inhalator în astmul alergic sau RSCcPN. Reducerea dozei de corticosteroizi trebuie efectuată sub supravegherea directă a unui medic şi poate fi necesar ca aceasta să fie efectuată gradat.

Tulburări ale sistemului imunitar

*Reacţii alergice de tip I*

Pot apărea reacţii alergice locale sau sistemice de tip I, inclusiv anafilaxie şi şoc anafilactic, în momentul administrării omalizumab, chiar după o lungă durată de tratament. Totuși, majoritatea acestor reacţii au apărut în interval de 2 ore de la prima şi următoarele injectări de omalizumab, dar unele au apărut după 2 ore şi chiar după mai mult de 24 ore de la injectare. Cele mai multe reacții anafilactice au apărut după administrarea primelor 3 doze de omalizumab. Prin urmare, primele 3 doze trebuie administrate fie de către un profesionist din domeniul sănătății, fie sub supravegherea acestuia. Antecedentele de anafilaxie care nu sunt asociate cu administrarea omalizumab pot constitui un factor de risc pentru apariția anafilaxiei în urma administrării de omalizumab. De aceea, pentru pacienții cu antecedente cunoscute de anafilaxie, omalizumab trebuie administrat de un profesionist din domeniul sănătății, care trebuie să aibă disponibile pentru utilizare, imediat după administrarea de omalizumab, medicamente pentru tratamentul reacţiilor anafilactice. Dacă apar o reacție anafilactică sau alte reacții alergice grave, administrarea de omalizumab trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat tratament adecvat. Pacienţii trebuie informaţi că sunt posibile reacţii de acest tip şi, în cazul apariţiei reacţiilor alergice, trebuie solicitată îngrijire medicală promptă.

Au fost detectaţi anticorpi la omalizumab la un număr mic de pacienţi în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.8). Relevanţa clinică a anticorpilor anti-omalizumab nu este bine înţeleasă.

*Boala serului*

Boala serului şi reacţii asemănătoare bolii serului, care sunt reacţii alergice de tip III întârziate, au fost observate la pacienţii trataţi cu anticorpi monoclonali umanizaţi, din care face parte omalizumab. Mecanismul fiziopatologic sugerat include formarea şi depunerea de complexe imune datorită dezvoltării de anticorpi împotriva omalizumab. De obicei, debutul a avut loc la 1‑5 zile de la administrarea primei injecţii sau a injecţiilor ulterioare, şi după un tratament de lungă durată. Simptomele care sugerează boala serului includ artrită/artralgii, erupţii cutanate (urticarie sau alte forme), febră şi limfadenopatie. Antihistaminicele şi corticosteroizii pot fi utili pentru prevenirea sau tratarea acestei afecţiuni, iar pacienţii trebuie sfătuiţi să raporteze orice simptome suspectate.

*Sindromul Churg-Strauss şi sindromul hipereozinofilic*

Rar, pacienţii cu astm bronşic sever pot prezenta sindrom hipereozinofilic sistemic sau vasculită granulomatoasă eozinofilică alergică (Sindrom Churg-Strauss), ambele fiind de obicei tratate cu corticosteroizi cu administrare sistemică.

În cazuri rare, pacienţii trataţi cu medicamente antiasmatice, inclusiv omalizumab, pot prezenta sau dezvolta eozinofilie sistemică şi vasculită. Aceste evenimente sunt frecvent asociate cu reducerea tratamentului cu corticosteroizi administraţi oral.

La aceşti pacienţi, medicul trebuie să fie atent la apariţia eozinofiliei marcate, erupţiilor vasculitice, agravarea simptomelor pulmonare, anomaliilor sinusurilor paranazale, complicaţiilor cardiace şi/sau neuropatiei.

În toate cazurile severe ale tulburărilor sistemului imunitar menţionate mai sus trebuie avută în vedere întreruperea administrării omalizumab.

Infestări parazitare (helminţi)

IgE pot fi implicate în răspunsul imunitar în cazul unor infestări helmintice. Un studiu placebo controlat la pacienţii alergici, cu risc crescut cronic de infestare helmintică, a demonstrat o uşoară creştere a proporţiei de infestare la asocierea omalizumab, deşi durata, severitatea şi răspunsul la tratament ale infestărilor au fost nemodificate. Proporţia de infestare helmintică în programul clinic general, care nu a fost conceput pentru detectarea acestor infestări, a fost mai mică de 1 la 1 000 pacienţi. Cu toate acestea, este necesară prudenţă la pacienţii cu risc crescut de infestări helmintice, în special în cazul călătoriilor în zone în care infestările helmintice sunt endemice. În cazul în care pacienţii nu răspund la tratamentul anti-helmintic recomandat, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu omalizumab.

Persoane sensibile la contactul cu latexul (seringă preumplută)

Capacul acului seringii preumplute conţine un derivat de latex cauciuc natural. Nu a fost depistat latex cauciuc natural în capacul acului. Cu toate acestea, nu a fost studiată utilizarea Xolair soluţie injectabilă în seringă preumplută la persoanele sensibile la latex, prin urmare există un risc potenţial de reacţii de hipersensibilitate care nu pot fi excluse complet.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Deoarece IgE poate fi implicată în răspunsul imunologic la anumite infestări helmintice, omalizumab poate reduce indirect eficacitatea medicamentelor administrate pentru tratarea infestărilor helmintice sau a altor infestări parazitice (vezi pct. 4.4).

Enzimele citocromului P450, pompele de eflux şi mecanismele de legare a proteinelor nu sunt implicate în clearance-ul omalizumab; de aceea, potenţialul interacţiunilor este mic. Nu s-au efectuat studii specifice de interacţiune ale omalizumab cu medicamente sau vaccinuri. Nu există motive farmacologice pe baza cărora să se presupună că medicamentele prescrise uzual, utilizate pentru tratamentul astmului bronşic, RSCcPN sau USC, vor interacţiona cu omalizumab.

Astm alergic

În studiile clinice, omalizumab a fost frecvent utilizat în asociere cu corticosteroizi inhalatori şi orali, agonişti beta inhalatori cu acţiune de scurtă durată şi cu acţiune de lungă durată, modificatori de leucotriene, teofiline şi antihistaminice orale. Nu au existat indicii că siguranţa omalizumab a fost modificată de aceste medicamente utilizate frecvent pentru tratamentul astmului bronşic. Există date limitate privind utilizarea omalizumab în asociere cu imunoterapie specifică (tratament de hiposensibilizare). În cadrul unui studiu clinic în care omalizumab a fost administrat concomitent cu imunoterapie, s-a stabilit că siguranţa şi eficacitatea privind utilizarea omalizumab cu imunoterapia specifică nu sunt diferite faţă de administrarea omalizumab în monoterapie.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

În studiile clinice, omalizumab a fost utilizat în asociere cu spray imtranazal cu mometazonă conform protocolului. Alte medicamente administrate concomitent, utilizate frecvent, au inclus alți corticosteroizi cu administrare intranazală, bronhodilatori, antihistaminice, antagoniști ai receptorilor de leukotriene, adrenergice/simpatomimetice și anestezice nazale cu administrare locală. Nu a existat nicio indicație conform căreia siguranța omalizumab a fost modificată în urma utilizării concomitente a acestor medicamente frecvent folosite.

Urticarie spontană cronică (USC)

În studiile clinice cu USC, omalizumab a fost utilizat în asociere cu antihistaminice (anti-H1, anti-H2) şi antagonişti ai receptorilor de leukotriene (LTRAs). Nu au existat dovezi conform cărora siguranţa omalizumab a fost modificată când acesta a fost utilizat împreună cu aceste medicamente, în ce priveşte profilul cunoscut de siguranţă în astmul alergic. În plus, o analiză a farmacocineticii nu a evidenţiat niciun efect relevant al antihistaminicelor H2 şi LTRAs asupra farmacocineticii omalizumabului (vezi pct. 5.2).

Copii şi adolescenţi

Studiile clinice privind USC au inclus câţiva pacienţi cu vârste cuprinse între 12 şi 17 ani, cărora li s-a administrat omalizumab împreună cu antihistaminice (anti-H1, anti-H2) şi LTRAs. Nu au fost efectuate studii la copiii cu vârsta sub 12 ani.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Un volum moderat de date privind femeile gravide (între 300 și 1 000 rezultate ale sarcinilor), pe baza registrului de sarcini și raportărilor spontane de după punerea pe piață, nu evidențiază toxicitate care să determine malformații sau toxicitate fetală/neonatală. Un studiu prospectiv de înregistrare privind sarcina (EXPECT), efectuat la 250 femei gravide cu astm bronșic, expuse la omalizumab, a evidențiat faptul că prevalența anomaliilor congenitale majore a fost similară (8,1% comparativ cu 8,9%) între EXPECT și pacienți cu boală similară (astm bronșic moderat și sever). Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale studiului, inclusiv eșantionul redus de participanți și design-ul nerandomizat.

Omalizumab traversează bariera placentară. Cu toate acestea, studiile la animale nu au evidenţiat efecte toxice dăunătoare nici directe, nici indirecte asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3).

Omalizumab a fost asociat cu scăderea, dependentă de vârstă a plachetelor sanguine la primatele non-umane, cu o sensibilitate relativ crescută la animalele tinere (vezi pct. 5.3).

Dacă este clinic necesar, utilizarea omalizumab poate fi avută în vedere în timpul sarcinii.

Alăptarea

Imunoglobulinele G (IgGs) sunt prezente în laptele uman și, prin urmare, se anticipează că omalizumab va fi prezent în laptele uman. Datele la primate altele decât oameni au evidenţiat excreţia omalizumab în lapte (vezi pct. 5.3).

Studiul EXPECT, care a inclus 154 sugari care au fost expuși la omalizumab în timpul sarcinii și pe durata alăptării, nu a evidențiat efecte adverse asupra sugarului alăptat. Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale studiului, inclusiv eșantionul redus de participanți și design‑ul nerandomizat.

Administrate oral, proteinele imunoglobulină G sunt supuse proteolizei intestinale și au nivel redus de biodisponibilitate. Nu sunt anticipate efecte asupra nou‑născuților/sugarilor alăptați. Ca urmare, dacă este clinic necesar, utilizarea omalizumab poate fi avută în vedere în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om pentru omalizumab. În studiile non-clinice, special concepute, privind fertilitatea, la primate altele decât oameni, inclusiv studiile referitoare la împerechere, nu s-au observat afectarea fertilităţii la masculi sau femele, după administrarea de doze repetate la niveluri de dozare de până la 75 mg/kg. Suplimentar, nu au fost observate efecte de genotoxicitate în cadrul unui studiu non-clinic, separat, privind genotoxicitatea.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Omalizumab nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

*Rezumatul profilului de siguranţă*

În timpul studiilor clinice privind astmul alergic la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste, cele mai frecvente reacţii adverse raportate au fost cefaleea și reacţiile la locul injectării, incluzând durere la locul injectării, inflamaţie, eritem, prurit. În studiile clinice la copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi < de 12 ani, reacţiile adverse cel mai frecvent raportate au inclus cefalee, pirexie şi dureri în regiunea abdominală superioară. Majoritatea acestor reacţii au avut o severitate uşoară sau moderată. În studii clinice la pacienți cu vârsta ≥18 ani cu RSCcPN, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost cefalee, amețeală, artralgie, durere în partea superioară a abdomenului și reacții la locul de injectare.

*Listă sub formă de tabel privind reacţiile adverse*

Tabelul 4 prezintă reacţiile adverse înregistrate în studiile clinice în întregul grup de siguranţă cu astm alergic și RSCcPN tratat cu Xolair, clasificate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme şi organe şi frecvenţă. În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii. Categoriile de frecvenţă sunt definite astfel: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥1/1 000 şi <1/100), rare (≥1/10 000 şi <1/1 000) şi foarte rare (<1/10 000). Reacţiile raportate după punerea pe piaţă sunt prezentate cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 4 Reacţii adverse în astmul alergic și RSCcPN**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infecţii şi infestări** | |
| Mai puţin frecvente | Faringită |
| Rare | Infestări parazitare |
| **Tulburări hematologice şi limfatice** | |
| Cu frecvenţă necunoscută | Trombocitopenie idiopatică, incluzând cazuri severe |
| **Tulburări ale sistemului imunitar** | |
| Rare | Reacţie anafilactică, alte afecţiuni alergice grave, apariţia de anticorpi anti-omalizumab |
| Cu frecvenţă necunoscută | Boala serului, poate include febră şi limfadenopatie |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | |
| Frecvente | Cefalee\* |
| Mai puţin frecvente | Sincopă, parestezie, somnolenţă, ameţeli# |
| **Tulburări vasculare** | |
| Mai puţin frecvente | Hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitor |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** | |
| Mai puţin frecvente | Bronhospasm alergic, tuse |
| Rare | Edem laringian |
| Cu frecvenţă necunoscută | Vasculită granulomatoasă alergică (de exemplu sindrom Churg-Strauss) |
| **Tulburări gastro-intestinale** | |
| Frecvente | Dureri în regiunea abdominală superioară\*\*,# |
| Mai puţin frecvente | Semne şi simptome dispeptice, diaree, greaţă |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** | |
| Mai puţin frecvente | Fotosensibilitate, urticarie, erupţie cutanată tranzitorie, prurit |
| Rare | Angioedem |
| Cu frecvenţă necunoscută | Alopecie |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** | |
| Frecvente | Artralgie† |
| Rare | Lupus eritematos sistemic (LES) |
| Cu frecvenţă necunoscută | Mialgie, edeme la nivelul articulaţiilor |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** | |
| Foarte frecvente | Pirexie\*\* |
| Frecvente | Reacţii la locul injectării, precum inflamaţie, eritem, durere, prurit |
| Mai puţin frecvente | Simptome asemănătoare gripei, edeme la nivelul braţelor, creşteri în greutate, fatigabilitate |

\*: Foarte frecvente la copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi < de 12 ani

\*\*: La copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi < de 12 ani

#: Frecvente în studiile privind polipoza nazală

†: Cu frecvenţă necunoscută în studiile privind astmul alergic

Urticarie spontană cronică (CSU)

*Rezumatul profilului de siguranţă*

Siguranţa şi tolerabilitatea omalizumabului au fost investigate la administrarea dozelor de 75 mg, 150 mg şi 300 mg, la intervale de patru săptămâni, la 975 pacienţi cu USC, dintre care la 242 s-a administrat placebo. Per total, 733 pacienţi au fost trataţi cu omalizumab timp de până la 12 săptămâni şi 490 pacienţi au fost trataţi timp de până la 24 săptămâni. Dintre aceştia, 412 pacienţi au fost trataţi timp de până la 12 săptămâni, iar 333 pacienţi au fost trataţi timp de până la 24 săptămâni, cu administrarea unei doze de 300 mg.

*Listă sub formă de tabel privind reacţiile adverse*

Un tabel separat (Tabel 5) indică faptul că reacţiile adverse asociate indicaţiei USC care rezultă din diferenţele de dozare şi cele privind populaţiile de tratament (cu factori de risc semnificativ diferiţi, co-morbidităţi, medicaţii concomitente şi vârstă [de exemplu studiile privind astmul au inclus copii cu vârste de 6‑12 ani]).

Tabelul 5 enumeră reacţiile adverse (evenimente care apar la ≥1% pacienţi din orice grup de tratament şi ≥2% mai frecvent la orice grup de tratament cu omalizumab decât la administrarea placebo (după o analiză medicală)), raportate la administrarea a 300 mg în cadrul a trei studii centralizate, de fază III. Reacţiile adverse prezentate sunt împărţite în două grupe: cele identificate în perioada de tratament de 12 săptămâni şi cele identificate în perioada de tratament de 24 săptămâni.

Reacţiile adverse sunt enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate, organe şi sisteme. În cadrul fiecărei clase de aparate, organe şi sisteme, reacţiile adverse sunt enumerate în funcţie de frecvenţă, cu cele mai frecvente reacţii menţionate mai întâi. Categoria de frecvenţă corespunzătoare fiecărei reacţii adverse se bazează pe următoarea convenţie: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1 000 şi <1/100); rare (≥1/10 000 şi <1/1 000); foarte rare (<1/10 000) şi cu frecvenţă necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 5 Reacţii adverse din baza de date de siguranţă centralizată privind USC (ziua 1 până la săptămâna 24) la administrarea omalizumab 300 mg**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **12 săptămâni** | **Omalizumab studiile 1, 2 şi 3 centralizate** | | **Categoria de frecvenţă** |
| Placebo N=242 | 300 mg N=412 |  | |
| **Infecţii şi infestări** | | | |
| Sinuzită | 5 (2,1%) | 20 (4,9%) | Frecvente | |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | | | |
| Cefalee | 7 (2,9%) | 25 (6,1%) | Frecvente | |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** | | | |
| Artralgie | 1 (0,4%) | 12 (2,9%) | Frecvente | |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** | | | | |
| Reacţie la locul de administrare\* | 2 (0,8%) | 11 (2,7%) | Frecvente | |
| **24 săptămâni** | **Omalizumab studiile 1 şi 3 centralizate** | | **Categoria de frecvenţă** |
| Placebo N=163 | 300 mg N=333 |  | |
| **Infecţii şi infestări** | | | |
| Infecţie a căilor respiratorii superioare | 5 (3,1%) | 19 (5,7%) | Frecvente | |

\* Deşi nu se evidenţiază o diferenţă de 2% comparativ cu placebo, au fost incluse reacţiile la locul de administrare deoarece toate cazurile au fost evaluate prin prisma cauzei asociate tratametului studiat.

În cadrul unui studiu desfășurat pe parcursul a 48 săptămâni, la 81 de pacienți cu UCS s-a administrat omalizumab 300 mg la intervale de 4 săptămâni (vezi pct. 5.1). Profilul de siguranță al utilizării pe termen lung a fost similar profilului de siguranță observat în cadrul studiilor desfășurate pe o perioadă de 24 săptămâni pentru indicația UCS.

Descrierea anumitor reacţii adverse

*Tulburări ale sistemului imunitar*

Pentru informaţii suplimentare, vezi pct. 4.4.

*Anafilaxie*

În timpul studiilor clinice, reacţiile anafilactice au fost rare. Totuşi, datele de după punerea pe piaţă în urma unei cercetări cumulate în baza de date de siguranţă au evidenţiat un total de 898 cazuri de anafilaxie. Pe baza unei expuneri estimate de 566 923 pacienţi ani, aceasta a determinat o rată de raportare de aproximativ 0,20%.

*Evenimente arteriale tromboembolice (EAT)*

În cadrul studiilor clinice controlate şi în timpul analizelor intermediare ale unui studiu observaţional s-a observat un dezechilibru numeric al EAT. Definiţia obiectivului compus reprezentat de EAT a inclus accidentul vascular cerebral, atacul ischemic tranzitoriu, infarctul miocardic, angina instabilă şi decesul din cauze cardiovasculare (inclusiv deces din cauze necunoscute). În cadrul analizei finale a studiului observaţional, rata EAT per 1 000 pacienţi ani a fost de 7,52 (115/15 286 pacienţi ani) pentru pacienţii trataţi cu Xolair şi de 5,12 (51/9 963 pacienţi ani) pentru pacienţii din grupul de control. În cadrul unei analize multivariate care a verificat factorii iniţiali de risc cardiovascular, raportul de risc a fost de 1,32 (interval de încredere 95%, 0,91‑1,91). În cadrul unei analize separate a studiilor clinice centralizate, care a inclus toate studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo controlate, cu durata de 8 sau mai multe săptămâni, rata EAT per 1 000 pacienţi ani a fost de 2,69 (5/1 856 pacienţi ani) pentru pacienţii trataţi cu Xolair şi de 2,38 (4/1 680 pacienţi ani) pentru pacienţii trataţi cu placebo (raport incidenţă 1,13, interval de încredere 95%, 0,24‑5,71).

*Trombocite*

În studiile clinice, câţiva pacienţi au avut numărul de trombocite sub limita inferioară a intervalului valorilor normale. După punerea pe piaţă s-au raportat cazuri izolate de trombocitopenie idiopatică, incluzând cazuri severe.

*Infestări parazitare*

Un studiu placebo controlat la pacienţii alergici, cu risc crescut, cronic de infestare helmintică, a demonstrat o uşoară creştere a proporţiei de infestări la asocierea omalizumab, care nu a fost semnificativă statistic. Durata, severitatea şi răspunsul la tratament ale infestărilor au fost nemodificate (vezi pct. 4.4).

*Lupus eritematos sistemic*

La pacienții cu astm bronșic moderat până la sever și USC au fost raportate cazuri de lupus eritematos sistemic (LES) în studiile clinice și experiența de după punerea pe piață. Patogenia LES nu este bine înțeleasă.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

Nu s-a determinat doza maximă tolerată de Xolair. Pacienţilor li s-au administrat intravenos doze unice de până la 4 000 mg, fără evidenţierea de efecte toxice limitante de doză. Cea mai mare doză cumulată administrată pacienţilor a fost de 44 000 mg, pe o perioadă de 20 săptămâni şi această doză nu a produs niciun efect acut nedorit.

Dacă se suspectează un supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru detectarea oricăror semne sau simptome anormale. Trebuie găsit şi instituit un tratament medicamentos adecvat.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru afecţiuni obstructive ale căilor respiratorii, alte medicamente sistemice pentru afecţiuni obstructive ale căilor respiratorii, codul ATC: R03DX05.

Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

*Mecanism de acţiune*

Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat, obținut prin recombinare ADN care se leagă în mod selectiv de imunoglobulina umană E (IgE) și previne legarea IgE de FcεRI (receptor IgE de mare afinitate) de bazofile şi mastocite, reducând astfel cantitatea de IgE libere, disponibilă pentru declanşarea cascadei alergice. Anticorpul este kappa IgG1 care conține regiuni-cadru umane împreună cu regiuni complementare de anticorp sursă murinic care se leagă de IgE.

Tratamentul subiecţilor atopici cu omalizumab a determinat scăderea numărului receptorilor FcεRI (fenomen de down-regulation) de pe suprafaţa bazofilelor. Omalizumab inhibă inflamația mediată de IgE, fapt evidențiat de numărul redus de eozinofile din sânge și țesuturi și de mediatorii inflamatorii diminuați, inclusiv IL-4, IL-5 și IL-13, prin celule care aparțin sau nu sistemului imunitar înnăscut si adaptativ.

*Efecte farmacodinamice*

*Astm alergic*

După stimularea cu un alergen, eliberarea histaminei *in vitro* din bazofilele izolate de la subiecţii trataţi cu omalizumab fost redusă cu aproximativ 90%, comparativ cu valorile obţinute înaintea tratamentului.

În studiile clinice efectuate la pacienţi cu astm alergic, concentraţiile serice ale IgE libere au fost reduse, în funcţie de doză, în prima oră după prima doză şi menţinute în intervalul dintre doze. La un an după întreruperea administrării omalizumab, concentraţiile IgE au revenit la valorile anterioare tratamentului, fără observarea unui rebound al concentraţiilor IgE după eliminarea medicamentului.

*Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

În studiile clinice la pacienții cu RSCcPN, tratamentul cu omalizumab a condus la o reducere a IgE plasmatice libere (aprox. 95%) și la o creștere a valorilor plasmatice totale ale IgE, la un nivel similar cu cel observat la pacienții cu astm alergic. Valorile plasmatice IgE totale au crescut din cauza formării complexelor omalizumab‑IgE care au o rată mai lentă de eliminare comparativ cu IgE liber.

Urticarie spontană cronică (USC)

*Mecanism de acţiune*

Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat, obținut prin recombinare ADN care se leagă în mod selectiv de imunoglobulina umană E (IgE) și scade valorile IgE liber. Anticorpul este kappa IgG1 care conține regiuni-cadru umane împreună cu regiuni complementare de anticorp sursă murinic care se leagă de IgE. Ulterior, activitatea receptorilor IgE (FcεRI) la nivel celular este scăzută. Nu se înţelege în întregime modul în care acest fapt duce la o ameliorare a simptomelor USC.

*Efecte farmacodinamice*

În studiile clinice la pacienţii cu USC, supresia maximă a IgE liber s-a observat la 3 zile de la administrarea primei doze subcutanate. După administrarea repetată a dozei la intervale de 4 săptămâni, concentraţiile plasmatice anterioare dozei ale IgE liber au rămas stabile între săptămânile 12 şi 24 de tratament. După întreruperea administrării omalizumab, concentraţiile IgE liber au crescut spre valorile concentraţiilor anterioare tratamentului într-o perioadă de urmărire de 16 săptămâni în care nu s-a administrat tratament.

Eficacitate şi siguranţă clinică

*Astm alergic*

*Adulţi şi adolescenţi cu vârsta ≥12 ani*

Eficacitatea şi siguranţa omalizumab au fost demonstrate într-un studiu de 28 săptămâni dublu orb, placebo controlat (studiul 1), care a implicat 419 pacienţi cu astm alergic sever, cu vârsta cuprinsă între 12‑79 ani, care au avut funcţie pulmonară redusă (FEV1 estimat la 40‑80%) şi control redus al simptomelor astmatice, în ciuda dozelor mari de corticosteroizi şi agonişti beta2 cu acţiune de lungă durată, administraţi inhalator. Pacienţii eligibili au prezentat numeroase crize astmatice, care au necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi sau au fost spitalizaţi sau s-au prezentat la camera de gardă în ultimul an datorită crizelor severe de astm bronşic, în ciuda tratamentului continuu cu doze mari de corticosteroizi şi agonişti beta2 cu acţiune de lungă durată, administraţi inhalator. Omalizumab sau placebo s-au administrat subcutanat ca tratament adjuvant la tratamentul cu dipropionat de beclometazonă (sau echivalent) >1 000 micrograme şi agonişti beta2 cu acţiune de lungă durată. Au fost permise tratamente de întreţinere cu corticosteroizi orali, teofilină şi modificatori de leucotriene (la 22%, 27%, respectiv la 35% dintre pacienţi).

Obiectivul principal a fost frecvenţa crizelor de astm bronşic care necesită tratament cu corticosteroizi sistemici în cure. Omalizumab a redus frecvenţa crizelor de astm bronşc cu 19% (p = 0,153). Evaluări suplimentare, care au demonstrat semnificaţie statistică (p<0,05) în favoarea omalizumab, au inclus reducerea crizelor severe (când funcţia pulmonară a pacientului a fost redusă sub 60% din valoarea maximă proprie şi necesită corticosteroizi sistemici) şi a vizitelor de urgenţă din cauza astmului bronşic (cuprinzând spitalizări, prezentare la camera de gardă şi vizite neprogramate la doctor) precum şi îmbunătăţirea evaluării generale efectuate de către medic a eficacităţii tratamentului, calităţii vieţii asociată astmului (CVA), simptomelor astmului şi funcţiei pulmonare.

Într-o analiză de subgrup, probabilitatea de a obţine beneficii semnificative clinic cu omalizumab a fost mult mai mare la pacienţii cu concentraţii ale IgE totale ≥76 UI/ml înainte de tratament. La aceşti pacienţi din studiul 1, omalizumab a redus frecvenţa crizelor de astm bronşic cu 40% (p = 0,002). În plus, mai mulţi pacienţi din populaţia cu IgE totale ≥76 UI/ml din programul omalizumab pentru astmul bronşic sever au obţinut răspunsuri semnificative clinic. Tabelul 6 cuprinde rezultatele obţinute în cadrul populaţiei din studiul 1.

**Tabelul 6 Rezultatele studiului 1**

|  | Întreaga populaţie a studiului 1 | |
| --- | --- | --- |
|  | Omalizumab  N=209 | Placebo  N=210 |
| **Crizele de astm bronşic** |  |  |
| Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni | 0,74 | 0,92 |
| % reducere, valoare p pentru raportul evaluării | 19,4%, p = 0,153 | |
| **Crize severe de astm bronşic** |  |  |
| Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni | 0,24 | 0,48 |
| % reducere, valoare p pentru raportul evaluării | 50,1%, p = 0,002 | |
| **Vizite de urgenţă** |  |  |
| Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni | 0,24 | 0,43 |
| % reducere, valoare p pentru raportul evaluării | 43,9%, p = 0,038 | |
| **Evaluarea generală de către medic** |  |  |
| % persoane care au răspuns\* | 60,5% | 42,8% |
| Valoare p\*\* | <0,001 | |
| **Îmbunătăţire CVA** |  |  |
| % de pacienţi cu îmbunătăţire ≥0,5 | 60,8% | 47,8% |
| Valoare p | 0,008 | |

\* Îmbunătăţire semnificativă sau control complet

\*\* Valoare p a distribuţiei generale a evaluării

Studiul 2 a evaluat eficacitatea şi siguranţa omalizumab în cadrul unei populaţii de 312 persoane cu astm alergic sever care au corespuns cu populaţia din studiul 1. În acest studiu deschis, tratamentul cu omalizumab a condus la o reducere cu 61% a frecvenţei crizelor de astm bronşic semnificative clinic, comparativ numai cu tratamentul uzual pentru astm bronşic.

Patru mari studii suplimentare, de susţinere, placebo controlate, cu durata de 28 până la 52 săptămâni, la 1 722 adulţi şi adolescenţi (studiile 3, 4, 5, 6) au evaluat eficacitatea şi siguranţa omalizumab la pacienţii cu astm bronşic sever persistent. Majoritatea pacienţilor erau controlaţi inadecvat, dar au primit tratament concomitent pentru astm, într-o cantitate mai mică decât pacienţii din studiile 1 sau 2. Studiile 3‑5 au utilizat ca obiectiv principal crizele, în timp ce studiul 6 a evaluat în primul rând scăderea utilizării corticosteroizilor inhalatori.

În studiile 3, 4 şi 5, pacienţii trataţi cu omalizumab au prezentat o reducere a frecvenţei crizelor de astm bronşic cu 37,5% (p = 0,027), 40,3% (p<0,001) şi 57,6% (p<0,001) comparativ cu placebo.

În studiul 6, un număr semnificativ mai mare de pacienţi cu astm alergic server, trataţi cu omalizumab, au putut să reducă doza de fluticazonă până la ≤500 micrograme pe zi fără afectarea controlului astmului (60,3%), comparativ cu grupul placebo (45,8%, p<0,05).

Scorurile privind calitatea vieţii au fost determinate utilizând chestionarul Juniper Asthma-related Quality of Life. În cazul tuturor celor şase studii, s-a înregistrat o îmbunătăţire semnificativă statistic, faţă de începerea tratamentului, în ceea ce priveşte scorurile privind calitatea vieţii la pacienţii trataţi cu omalizumab, comparativ cu grupul placebo sau cel de control.

Evaluarea generală de către medic a eficacităţii tratamentului:

Evaluarea generală de către medic a fost efectuată în cinci din studiile menţionate anterior, ca determinare generală a controlului astmului bronşic, fiind efectuată de către medicul curant. Medicul a putut lua în calcul PEF (fluxul expirator maxim), simptomele din timpul zilei şi al nopţii, utilizarea medicaţiei de salvare, spirometria şi crizele. În toate cele cinci studii, s-a considerat că un procent semnificativ mai mare din pacienţii trataţi cu omalizumab a înregistrat fie o îmbunătăţire marcată, fie un control complet al astmului, comparativ cu pacienţii cărora la s-a administrat placebo.

*Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani <12 ani*

Principalele dovezi care susţin siguranţa şi eficacitatea omalizumab la grupa de vârstă de la 6 la <12 ani provin dintr-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat (studiul 7).

Studiul 7 a fost un studiu placebo controlat care a inclus un subgrup specific de pacienţi (N=235), aşa cum este definit în această indicaţie, care au fost trataţi cu corticosteroizi administraţi inhalator cu doze mari (≥500 µg/zi echivalent fluticazonă) plus agonist beta cu acţiune de lungă durată.

Exacerbarea clinic semnificativă a fost definită drept o agravare a simptomelor de astm determinată clinic de investigator, care necesită dublarea dozei iniţiale de corticosteroizi administraţi inhalator timp de cel puţin 3 zile şi/sau tratament cu corticosteroizi sistemici de urgenţă (administraţi oral sau intravenos) timp de cel puţin 3 zile.

În grupul specific de pacienţi cărora li s-au administrat corticosteroizi administraţi inhalator cu doze mari, grupul căruia i s-a administrat omalizumab a prezentat o rată statistic semnificativ mai mică de exacerbări clinic semnificative ale astmului decât grupul căruia i s-a administrat placebo. La 24 săptămâni, diferenţa dintre ratele grupurilor de tratament a reprezentat o scădere cu 34% (raport rată 0,662, p = 0,047) la pacienţii care au primit omalizumab faţă de placebo. În cea de-a doua perioadă de tratament, dublu-orb, cu durata de 28 săptămâni, diferenţa dintre ratele înregistrate de grupurile de tratament a reprezentat o scădere de 63% (raport rată 0,37, p<0,001) pentru pacienţii care au primit omalizumab faţă de cei care au primit placebo.

În perioada de tratament dublu-orb, cu durata de 52 săptămâni (inclusiv faza cu durată de 24 săptămâni cu administrare de steroizi în doză fixă şi faza cu durata de 28 săptămâni cu ajustare a dozei de steroizi), diferenţa dintre ratele înregistrate de grupurile de tratament a reprezentat o scădere relativă cu 50% (raport rată 0,504, p<0,001) a exacerbărilor la pacienţii cărora li s-a administrat omalizumab.

Grupul căruia i s-a administrat omalizumab a înregistrat scăderi mai mari ale terapiei de urgenţă cu beta-agonişti decât grupul placebo la finele perioadei de tratament de 52 săptămâni, deşi diferenţa dintre grupurile de tratament nu a fost statistic semnificativă. Pentru evaluarea globală a a eficacităţii tratamentului, la finele perioadei de tratament dublu-orb, cu durata de 52 săptămâni, în subgrupul de pacienţi cu afecţiune severă cărora li s-au adiministrat corticosteroizi administraţi inhalator cu doze mari plus agonişti beta cu acţiune de lungă durată, procentajul de pacienţi cu eficacitate „excelentă” a tratamentului a fost mai mare, iar procentajele de pacienţi cu eficacitate „moderată” sau „slabă” au fost mai reduse în grupul tratat cu omalizumab în comparaţie cu grupul placebo; diferenţa dintre grupuri a fost statistic semnificativă (p<0,001), în timp ce nu au existat diferenţe între grupurile cărora li s-a administrat omalizumab şi grupurile cu placebo în ce priveşte scorurile subiective ale pacienţilor privind Calitatea Vieţii.

*Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

Siguranța și eficacitatea omalizumab au fost evaluate în două studii randomizate, dublu‑orb, placebo controlate, la pacienți cu RSCcPN (Tabelul 7). Pacienții au utilizat omalizumab sau placebo subcutanat, la interval de 2 sau 4 săptămâni (vezi pct. 4.2). Toți pacienții au utilizat terapie intranazală de bază cu mometazonă pe durata studiului. Pentru includerea în studiu nu a fost necesară operație chirurgicală sino-nazală anterioară sau utilizare sistemică anterioară de corticosteroizi. Pacienții au utilizat omalizumab sau placebo timp de 24 săptămâni, urmat de o perioadă de monitorizare de 4 săptămâni. Caracteristicile demografice sau inițiale, inclusiv comorbidități alergice, sunt descrise în Tabelul 7.

**Tabelul 7 Caracteristici demografice sau inițiale în studiile privind polipoza nazală**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametru** | **Studiul 1 privind polipoza nazală**  **N=138** | **Studiul 2 privind polipoza nazală**  **N=127** |
| Vârsta medie (ani) (DS) | 51,0 (13,2) | 50,1 (11,9) |
| % bărbați | 63,8 | 65,4 |
| Pacienți care au utilizat corticosteroizi sistemici în anul anterior (%) | 18,8 | 26,0 |
| Scor endoscopic bilateral privind polipii nazali (NPS): mediu (DS), interval 0-8 | 6,2 (1,0) | 6,3 (0,9) |
| Scor privind congestia nazală (NCS): medie (DS), interval 0-3 | 2,4 (0,6) | 2,3 (0,7) |
| Scor privind simțul olfactiv: medie (DS), interval 0-3 | 2,7 (0,7) | 2,7 (0,7) |
| Scor total SNOT-22: medie (DS) interval 0-110 | 60,1 (17,7) | 59,5 (19,3) |
| Eozinofile sanguine (celule/µl): medie (DS) | 346,1 (284,1) | 334,6 (187,6) |
| Total IgE UI/ml: medie (DS) | 160,9 (139,6) | 190,2 (200,5) |
| Astm bronșic (%) | 53,6 | 60,6 |
| Ușor (%) | 37,8 | 32,5 |
| Moderat (%) | 58,1 | 58,4 |
| Sever (%) | 4,1 | 9,1 |
| Afecțiune respiratorie exacerbată de aspirină (%) | 19,6 | 35,4 |
| Rinită alergică | 43,5 | 42,5 |

DS = deviere standard; SNOT-22 = Chestionar privind Testul 22 pentru rezultate sino‑nazale; IgE = Imunoglobulină E; IU = unități internaționale. Pentru SPN, SCN și SNOT-22, scorurile mai mari indică o severitate mai mare a bolii.

Obiectivele primare au fost scorul privind polipii nazali bilaterali (SPN) și scorul mediu zilnic privind congestia nazală (SCN) în săptămâna 24. În ambele studii 1 și 2 privind polipoza nazală, pacienții care au utilizat omalizumab au prezentat ameliorări mai mari față de valoarea inițială în săptămâna 24 ale SPN și SCN medie săptămânală, mai mari comparativ cu cele asociate cu pacienții care și-au administrat placebo. Rezultatele din studiile 1 și 2 privind polipoza nazală sunt evidențiate în Tabelul 8.

**Tabelul 8 Modificare față de valoarea inițială în săptămâna 24 a scorurilor clinice din studiul 1 privind polipoza nazală, studiul 2 privind polipoza nazală și datele centralizate**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Studiul 1**  **privind polipoza nazală** | | | | **Studiul 2**  **privind polipoza nazală** | | | **Rezultate centralizate**  **privind polipoza nazală** | | |
|  | | **Placebo** | **Omalizumab** | | **Placebo** | **Omalizumab** | | **Placebo** | **Omalizumab** | |
| N | 66 | | | 72 | 65 | | 62 | 131 | | 134 |
| Scor polipi nazali |  | | | |  | | |  | | |
| Valoare medie inițială | 6,32 | | | 6,19 | 6,09 | | 6,44 | 6,21 | | 6,31 |
| Modificare medie LS în săptămâna 24 | 0,06 | | | -1,08 | -0,31 | | -0,90 | -0,13 | | -0,99 |
| Diferență (IC 95%) | -1,14 (-1,59, -0,69) | | | | -0,59 (-1,05, -0,12) | | | -0,86 (-1,18, -0,54) | | |
| valoare p | <0,0001 | | | | 0,0140 | | | <0,0001 | | |
| Media pe 7 zile a scorului privind congestia nazală zilnică |  | | | |  | | |  | | |
| Valoare medie inițială | 2,46 | | | 2,40 | 2,29 | | 2,26 | 2,38 | | 2,34 |
| Modificare medie LS în săptămâna 24 | -0,35 | | | -0,89 | -0,20 | | -0,70 | -0,28 | | -0,80 |
| Diferență (IC 95%) | -0,55 (-0,84, -0,25) | | | | -0,50 (-0,80, -0,19) | | | -0,52 (-0,73, -0,31) | | |
| valoare p | 0,0004 | | | | 0,0017 | | | <0,0001 | | |
| STSN |  | | | |  | | |  | | |
| Valoare medie inițială | 9,33 | | | 8,56 | 8,73 | | 8,37 | 9,03 | | 8,47 |
| Modificare medie LS în săptămâna 24 | -1,06 | | | -2,97 | -0,44 | | -2,53 | -0,77 | | -2,75 |
| Diferență (IC 95%) | -1,91 (-2,85, -0,96) | | | | -2,09 (-3,00, -1,18) | | | -1,98 (-2,63, -1,33) | | |
| valoare p | 0,0001 | | | | <0,0001 | | | <0,0001 | | |
| SNOT-22 |  | | | |  | | |  | | |
| Valoare medie inițială | 60,26 | | | 59,82 | 59,80 | | 59,21 | 60,03 | | 59,54 |
| Modificare medie LS în săptămâna 24 | -8,58 | | | -24,70 | -6,55 | | -21,59 | -7,73 | | -23,10 |
| Diferență (IC 95%) | -16,12 (-21,86, -10,38) | | | | -15,04 (-21,26, -8,82) | | | -15,36 (-19,57, -11,16) | | |
| valoare p | <0,0001 | | | | <0,0001 | | | <0,0001 | | |
| (DMI = 8,9) |  | | | |  | | |  | | |
| UPSIT |  | | | |  | | |  | | |
| Valoare medie inițială | 13,56 | | | 12,78 | 13,27 | | 12,87 | 13,41 | | 12,82 |
| Modificare medie LS în săptămâna 24 | 0,63 | | | 4,44 | 0,44 | | 4,31 | 0,54 | | 4,38 |
| Diferență (IC 95%) | 3,81 (1,38, 6,24) | | | | 3,86 (1,57, 6,15) | | | 3,84 (2,17, 5,51) | | |
| valoare p | 0,0024 | | | | 0,0011 | | | <0,0001 | | |

LS = cel mai mic pătrat; IC = interval de confidență; STSN = Scor total simptome nazale; SNOT-22 = Chestionar privind Testul 22 pentru rezultate sino‑nazale; UPSIT = Test identificare simț olfactiv efectuat de Universitatea din Pennsylvania; DMI = diferență minimă importantă.

**Figura 1 Modificare medie față de valoarea inițială a scorului privind congestia nazală și modificare medie față de valoarea inițială a scorului privind polipoza nazală, pe grupe de tratament din studiul 1 și studiul 2 privind polipoza nazală**



Modificare medie față de valoarea inițială a scorului privind polipii nazali

Privind congestia nazalaă

**-1.25**

**-1.25**

**-1.00**

**-1.00**

**-0.75**

**-0.75**

**-0.50**

**-0.50**

**-0.25**

**-0.25**

**0.00**

**0.00**

**0.25**

**0.25**

Modificare medie față de valoarea inițială a scorului privind polipii nazali

**Val. inițială**

**săpt.**

**săpt.**

**24**

**20**

**16**

**12**

**8**

**4**

**4**

**8**

**12**

Analiză secundară a eficacității

**16**

**20**

**24**

**Val. inițială**

Analiză primară a eficacității

Analiză primară a eficacității

Analiză secundară a eficacității

Studiul 2 / Placebo (N=65)

Studiul 2 / Omalizumab (N=62)

Studiul 2 / Placebo (N=65)

Studiul 2 / Omalizumab (N=62)

Studiul 1 / Placebo (N=66)

Studiul 1 / Omalizumab (N=72)

Studiul 1 / Placebo (N=66)

Studiul 1 / Omalizumab (N=72)

Într‑o analiză centralizată prespecificată a tratamentului de salvare (corticosteroizi sistemici administrați timp de ≥3 zile consecutive sau polipectomie nazală) pe o perioadă de tratament de 24 săptămâni, procentul de pacienți care au necesitat tratament de salvare a fost mai mic la cei care au utilizat omalizumab comparativ cu cei care au utilizat placebo (2,3%, respectiv 6,2%). Riscul relativ asociat cu administrarea anterioară de tratament de salvare la pacienții care au utilizat omalizumab comparativ cu placebo a fost de 0,38 (IC 95%: 0,10, 1,49). În niciunul dintre studii nu au fost raportate operații chirurgicale sino-nazale.

Eficacitatea și siguranța pe termen lung ale tratamentului cu omalizumab la pacienții cu RSCcPN, care au participat în studiile clinice 1 și 2 privind polipoza nazală, au fost evaluate într‑un studiu deschis, de extensie. Datele privind eficacitatea, provenite din acest studiu, sugerează faptul că beneficiul clinic adus în săptămâna 24 a fost menținut până în săptămâna 52. Datele privind siguranța au corespuns, în general, profilului de siguranță cunoscut al omalizumab.

Urticaria spontană cronică (USC)

Eficacitatea şi siguranţa omalizumab au fost demonstrate în cadrul a două studii randomizate, placebo controlate, de fază III (studiile 1 şi 2) la pacienţii cu USC care au continuat să prezinte simptome deşi li s-a administrat tratament cu antihistaminice H1 în doza aprobată. Un al treilea studiu (studiul 3) a evaluat, în primul rând, siguranţa omalizumab la pacienţii cu USC care au continuat să prezinte simptome deşi li s-a administrat tratament cu antihistaminice H1 de până la patru ori doza aprobată şi tratament cu antihistaminice H2 şi/sau LTRA. Cele trei studii au înrolat 975 pacienţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi 75 ani (vârstă mediană 42,3 ani; 39 pacienţi cu vârsta de 12‑17 ani, 54 pacienţi ≥65 ani; 259 bărbaţi şi 716 femei). Toţi pacienţii trebuiau să aibă un control necorespunzător al simptomelor, conform evaluării punctajului săptămânal privind urticaria (UAS7, interval 0‑42) de ≥16 şi unui punctaj săptămânal privind severitatea mâncărimii (care constituie o componentă a UAS7; interval 0‑21) de ≥8 timp de 7 zile anterior randomizării, deşi li se administrase tratament cu antihistaminice timp de minim 2 săptămâni în prealabil.

În studiile 1 şi 2, pacienţii au prezentat un punctaj săptămânal mediu al mâncărimii între 13,7 şi 14,5 la momentul iniţial şi un punctaj UAS7 mediu de 29,5, respectiv de 31,7. Pacienţii din studiul 3 privind siguranţa au prezentat un un punctaj săptămânal mediu al mâncărimii de 13,8 şi un punctaj mediu UAS7 de 31,2 la momentul iniţial. În cadrul tuturor celor trei studii, pacienţii au raportat faptul că li s-au administrat, în medie, 4 până la 6 medicamente (inclusiv antihistaminice H1) pentru tratarea simptomelor USC, anterior înrolării în studiu. Pacienţilor li s-a administrat omalizumab în doze de 75 mg, 150 mg sau 300 mg sau placebo prin injectare subcutanată, la intervale de 4 săptămâni timp de 24 şi 12 săptămâni în studiile 1, respectiv 2, şi 300 mg sau placebo prin injectare subcutanată, la intervale de 4 săptămâni timp de 24 săptămâni în cadrul studiului 3. Toate studiile au inclus o perioadă de urmărire, în care nu s-a administrat tratament, cu durata de 16 săptămâni.

Obiectivul final principal a fost modificarea faţă de valoarea iniţială până în săptămâna 12 a punctajului săptămânal privind severitatea mâncărimii. Omalizumab administrat în doze de 300 mg a scăzut punctajul săptămânal privind severitatea mâncărimii cu 8,55 până la 9,77 (p<0,0001) comparativ cu o scădere de 3,63 până la 5,14 pentru placebo (vezi Tabelul 9). În continuare, au fost observate rezultate semnificative din punct de vedere statistic în ce priveşte ratele repondenţilor pentru UAS7≤6 (în săptămâna 12) care au fost mai mari pentru grupurile cărora li s-a administrat tratament în doze de 300 mg, variind între 52‑66% (p<0,0001) comparativ cu 11‑19% pentru grupurile cărora li s-a administrat placebo, un răspuns complet (UAS7=0) fiind obţinut de 34‑44% (p<0,0001) dintre pacienţii trataţi cu 300 mg comparativ cu 5‑9% dintre pacienţi din grupurile în care s-a administrat placebo. Pacienţii din grupurile de tratament administrat în doze de 300 mg au atins cea mai mare proporţie medie de zile fără angioedem din săptămâna 4 în săptămâna 12, (91,0‑96,1%; p<0,001) comparativ cu grupurile cărora li s-a administrat placebo (88,1‑89,2%). Modificarea medie faţă de valoarea iniţială până în săptămâna 12 în DLQI total pentru grupurile de tratament în doze de 300 mg a fost mai mare (p<0,001) decât pentru placebo, evidenţiind o variaţie a modificării de 9,7‑10,3 puncte comparativ cu 5,1‑6,1 puncte pentru grupurile corespondente în care s-a administrat placebo.

**Tabelul 9 Modificarea faţă de valoarea iniţială până în săptămâna 12 a punctajului săptămânal privind severitatea mâncărimii, studiile 1, 2 şi 3 (populaţie mITT\*)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Placebo** | **Omalizumab 300 mg** |
| **Studiul 1** |  |  |
| N | 80 | 81 |
| Medie (DS) | −3,63 (5,22) | −9,40 (5,73) |
| Diferenţa dintre mediile LS comparativ cu placebo1 | - | −5,80 |
| IÎ 95% pentru diferenţă | - | −7,49,−4,10 |
| Valoare p comparativ cu placebo2 | - | <0,0001 |
| **Studiul 2** |  |  |
| N | 79 | 79 |
| Medie (DS) | −5,14 (5,58) | −9,77 (5,95) |
| Diferenţa dintre mediile LS comparativ cu placebo 1 | - | −4,81 |
| IÎ 95% pentru diferenţă | - | −6,49,−3,13 |
| Valoare p comparativ cu placebo2 | - | <0,0001 |
| **Studiul 3** |  |  |
| N | 83 | 252 |
| Medie (DS) | −4,01 (5,87) | −8,55 (6,01) |
| Diferenţa dintre mediile LS comparativ cu placebo 1 | - | ‑4,52 |
| IÎ 95% pentru diferenţă | - | −5,97, −3,08 |
| Valoare p comparativ cu placebo2 | - | <0,0001 |

\*Populaţie cu intenţie modificată de tratament (mITT): a inclus toţi pacienţii care au fost randomizaţi şi cărora li s-a administrat cel puţin o doză din medicamentul studiat.

BOCF (Baseline Observation Carried Forward/Observaţie iniţială continuată) a fost utilizată pentru a imputa datele lipsă.

1 Media LS a fost estimată folosind un model ANCOVA. Criteriile au fost punctajul săptămânal iniţial privind severitatea mâncărimii (<13 faţă de ≥13) şi masa corporală iniţială (<80 kg faţă de ≥80 kg).

2 valoarea p este derivată din ANCOVA t-test.

Figura 2 indică punctajul săptămânal mediu privind severitatea mâncărimii, în timp, în cadrul studiului 1. Punctajele săptămânale medii privind severitatea mâncărimii au scăzut semnificativ, evidenţiind un efect maxim în jurul săptămânii 12, care s-a menţinut pe perioada de tratament de 24 săptămâni. Rezultatele au fost similare în studiul 3.

În toate cele trei studii, punctajul săptămânal mediu privind severitatea mâncărimii a scăzut treptat în timpul perioadei de urmărire de 16 săptămâni, în care nu s-a administrat tratament, odată cu reapariţia simptomelor. Valorile medii la sfârşitul perioadei de urmărire au fost similare valorilor din grupul placebo, dar inferioare valorilor medii respective iniţiale.

**Figura 2 Punctajul săptămânal mediu privind severitatea mâncărimii în timp, studiul 1 (populaţie mITT)**

Punctaj mediu săptămânal privind severitatea mâncărimii

Placebo

Omalizumab sau placebo administrate

Omalizumab 300 mg

Săpt. 12 Obiectiv primar



Săptămâna

BOCF=baseline observation carried forward/ Observaţie iniţială continuată; mITT=populaţie cu intenţie modificată de tratament

Valoarea rezultatelor privind eficacitatea, observate în săptămâna 24 de tratament a fost comparabilă cu cea observată în săptămâna 12:

Pentru 300 mg, în studiile 1 şi 3, scăderea medie faţă de valoarea iniţială a punctajului săptămânal mediu privind severitatea mâncărimii a fost de 9,8 şi 8,6, procentajul de pacienţi cu UAS7≤6 a fost de 61,7% şi 55,6%, iar procentajul de pacienţi cu răspuns complet (UAS7=0) a fost de 48,1%, respectiv 42,5% (toate p<0.0001, comparativ cu placebo).

Datele provenite din studiile clinice la adolescenţi (12 până la 17 ani) au inclus un total de 39 pacienţi dintre care la 11 li s-a administrat doza de 300 mg. Rezultatele pentru doza de 300 mg sunt disponibile pentru 9 pacienţi în săptămâna 12 şi 6 pacienţi în săptămâna 24, şi evidenţiază o mărime similară a răspunsului la tratamentul cu omalizumab comparativ cu populaţia adultă. Modificarea medie faţă de valoarea iniţială a punctajului săptămânal privind severitatea mâncărimii a evidenţiat o scădere cu 8,25 în săptămâna 12 şi cu 8,95 în săptămâna 24. Ratele repondenţilor au fost: 33% în săptămâna 12 şi 67% în săptămâna 24 pentru UAS7=0, şi 56% în săptămâna 12 şi 67% în săptămâna 24 pentru UAS7≤6.

În cadrul unui studiu desfășurat pe parcursul a 48 săptămâni, 206 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și 75 ani au fost înrolați timp de 24 săptămâni într-o perioadă de tratament deschisă în care s-a administrat omalizumab 300 mg la interval de 4 săptămâni. Pacienții care au răspuns la tratament pe parcursul acestei perioade deschise au fost apoi randomizați și li s-a administrat tratament cu omalizumab 300 mg (81 pacienți) sau placebo (53 pacienți), la interval de 4 săptămâni, pentru încă 24 săptămâni.

Dintre pacienții care au rămas pe tratament cu omalizumab timp de 48 săptămâni, 21% au prezentat agravare a simptomatologiei clinice (scor UAS7 ≥12 timp de cel puțin 2 săptămâni consecutive după randomizare, între săptămânile 24 și 48), comparativ cu 60,4% dintre pacienții la care s-a administrat placebo, la săptămâna 48 (diferență ˗39,4%, p<0,0001, IÎ 95%: −54,5%, −22,5%).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Farmacocinetica omalizumab a fost studiată la pacienţii adulţi şi adolescenţi cu astm alergic, ca şi la la pacienții adulți cu RSCcPN și pacienţii adulţi şi adolescenţi cu USC. Caracteristicile de farmacocinetică generale ale omalizumab sunt similare la aceste categorii de pacienţi.

Absorbţie

După administrarea subcutanată, omalizumab este absorbit cu o biodisponibilitate medie absolută de 62%. După o singură administrare subcutanată la pacienţii adulţi şi adolescenţi cu astm bronşic sau USC, omalizumab a fost absorbit lent, atingând concentraţii plasmatice maxime după o perioadă medie de 6‑8 zile. La pacienţii cu astm, după administrarea de doze repetate de omalizumab, la starea de echilibru, ariile de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp, din Ziua 0 până în Ziua 14, au fost de până la 6 ori mai mari decât cele după prima doză.

Farmacocinetica omalizumab este liniară la doze mai mari de 0,5 mg/kg. După administrarea dozelor de 75 mg, 150 mg sau 300 mg, la intervale de 4 săptămâni, la pacienţi cu USC, concentraţiile plasmatice ale omalizumab au crescut proporţional cu valoarea dozei.

Administrarea Xolair fabricat ca formulă liofilizată sau lichidă a condus la profiluri plasmatice similare de concentraţie-timp ale omalizumab.

Distribuţie

*In vitro*, omalizumab formează cu IgE complexe de dimensiuni limitate. *In vitro* şi *in vivo* nu au fost observate complexe precipitate şi complexe cu masa moleculară mai mare de un milion Daltoni. Pe baza farmacocineticii populaţionale, distribuţia omalizumab a fost similară la pacienţii cu astm alergic şi la pacienţii cu USC. La pacienţi, după administrare subcutanată, volumul aparent de distribuţie a fost de 78 ± 32 ml/kg.

Eliminare

Clearance-ul omalizumab implică procesele de eliminare ale IgG, precum şi clearance-ul prin legare specifică şi formare de complexe cu ligandul ţintă, IgE. Eliminarea IgG la nivel hepatic cuprinde degradarea în sistemul reticulo-endotelial şi celulele endoteliale. De asemenea, IgG intacte sunt eliminate prin bilă. La pacienţii cu astm bronşic, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a omalizumab este în medie 26 zile, cu un clearance mediu aparent de 2,4 ± 1,1 ml/kg şi zi. Dublarea greutăţii corporale se dublează aproximativ clearance-ul aparent. La pacienţii cu USC, pe baza simulărilor de farmacocinetică populaţională, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a omalizumab la starea de echilibru a fost, în medie, de 24 zile, iar clearance-ul aparent la starea de echilibru, la un pacient cu masă corporală de 80 kg, a fost de 3,0 ml/kg şi zi.

Caracteristici la populaţiile de pacienţi

*Vârstă, rasă/etnie, sex, indice de masă corporală*

*Pacienţi cu astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

S-au analizat proprietăţile farmacocinetice populaţionale ale omalizumabului pentru a evalua efectele asupra caracteristicilor demografice. Analizele acestor date limitate sugerează că, la pacienţii cu astm, nu sunt necesare ajustări ale dozei în funcţie de vârstă (6‑76 ani pentru pacienții cu astm alergic; 18 până la 75 ani pentru pacienții cu RSCcPN), rasă/etnie, sex sau indice de masă corporală (vezi pct. 4.2).

*Pacienţi cu USC*

Efectele caracteristicilor demografice şi ale altor factori asupra expunerii la omalizumab au fost evaluate pe baza farmacocinetii populaţionale. Suplimentar, au fost evaluate efecte covariate prin analizarea relaţiei dintre concentraţiile de omalizumab şi răspunsurile clinice. Aceste analize sugerează că nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienţii cu USC în funcţie de vârstă (12‑75 ani), rasă/etnie, sex, masă corporală, index de masă corporală, IgE iniţial, autoanticorpi anti-FcεRI sau administrare concomitentă de antihistaminice H2 sau LTRAs.

*Insuficienţă renală şi hepatică*

Nu există date farmacocinetice sau farmacodinamice pentru pacienţii cu astm alergic sau USC cu insuficienţă renală sau hepatică (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Siguranţa omalizumab a fost studiată pe maimuţele cynomolgus, deoarece omalizumab se leagă cu afinitate similară de IgE umane şi ale cynomolgus. După administrare subcutanată sau intravenoasă de doze repetate, la unele maimuţe s-au detectat anticorpi ai omalizumab. Cu toate acestea, nu s-a observat toxicitate aparentă precum tulburări mediate prin complexe imune sau citotoxicitate dependentă de complement. Nu există dovezi ale unui răspuns anafilactic determinat de degranularea mastocitelor la maimuţele cynomolgus.

Administrarea cronică de omalizumab la valori ale dozei de până la 250 mg/kg (de minim 14 ori doza clinică maximă în mg/kg conform tabelului recomandat de dozare) a fost bine tolerată la primatele non-umane (animale adulte şi tinere), cu excepţia scăderii trombocitelor, dependente de doză şi de vârstă, cu o sensibilitate crescută la animalele tinere. Concentraţia plasmatică necesară pentru a produce o scădere cu 50% a numărului de trombocite faţă de valoarea iniţială la o maimuţă adultă cynomolgus a fost de aproximativ 4 până la 20 ori mai mare decât concentraţiile plasmatice clinice maxime anticipate. În plus, la maimuţele cynomolgus, la locurile de injectare s-au observat hemoragie acută şi inflamaţie.

Nu s-au efectuat studii specifice de carcinogenitate cu omalizumab.

În studiile de reproducere la maimuţele cynomolgus, doze de până la 75 mg/kg pe săptămână (de minim 8 ori doza clinică maximă recomandată în mg/kg pe o perioadă de 4 săptămâni), administrate subcutanat, nu au evidenţiat toxicitate maternă, embriotoxicitate sau teratogenitate, când au fost administrate în timpul organogenezei şi nu au evidenţiat reacţii adverse asupra creşterii fetale sau neonatale, când au fost administrate în timpul ultimei perioade a sarcinii, al naşterii şi alăptării.

La maimuţele cynomolgus, omalizumab se excretă în laptele matern. Concentraţiile din lapte ale omalizumab au fost 0,15% din concentraţiile serice materne.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Arginină clorhidrat

Clorhidrat de histidină monohidrat

Histidină

Polisorbat 20

Apă pentru preparate injectabile

**6.2 Incompatibilităţi**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

**6.3 Perioada de valabilitate**

18 luni.

Produsul poate fi păstrat la o temperatură de 25°C pentru o durată totală de 48 ore.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C)

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Xolair 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (ac fix de mărimea 26, protecție de culoare mov pentru seringă)

Xolair 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută este furnizat sub formă de 1 ml soluție într‑un cilindru de seringă preumplută (sticlă de tip I), cu ac fix de mărimea 26 (oțel inoxidabil), piston cu opritor (tip I) și protecție pentru ac.

Mărimi de ambalaj: ambalaje conținând 1 seringă preumplută și ambalaje colective conținând 4 (4 x 1); 6 (6 x 1) sau 10 (10 x 1) seringi preumplute.

Xolair 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (ac fix de mărimea 27, piston de culoare mov)

Xolair 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută este furnizat sub formă de 1 ml soluție într‑un cilindru de seringă preumplută (sticlă de tip I), cu ac fix de mărimea 27 (oțel inoxidabil), piston cu opritor (tip I) și protecție pentru ac.

Mărimi de ambalaj: ambalaje conținând 1 seringă preumplută și ambalaje colective conținând 3 (3 x 1) sau 6 (6 x 1) seringi preumplute.

Xolair 300 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

Xolair 300 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută este furnizat sub formă de 2 ml soluție într‑un cilindru de seringă preumplută (sticlă de tip I), cu ac fix de mărimea 27 (oțel inoxidabil), piston cu opritor (tip I) și protecție pentru ac.

Mărimi de ambalaj: ambalaje conținând 1 seringă preumplută și ambalaje colective conținând 3 (3 x 1) sau 6 (6 x 1) seringi preumplute.

Xolair 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Xolair 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut este furnizat sub formă de 1 ml soluție într‑un cilindru de stilou injector preumplut (sticlă de tip I), cu ac fix de mărimea 27 (oțel inoxidabil), piston cu opritor (tip I) și protecție pentru ac.

Mărimi de ambalaj: ambalaje conținând 1 stilou injector preumplut și ambalaje colective conținând 3 (3 x 1), 6 (6 x 1) sau 10 (10 x 1) stilouri injectoare preumplute.

Xolair 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Xolair 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut este furnizat sub formă de 2 ml soluție într‑un cilindru de stilou injector preumplut (sticlă de tip I), cu ac fix de mărimea 27 (oțel inoxidabil), piston cu opritor (tip I) și protecție pentru ac.

Mărimi de ambalaj: ambalaje conținând 1 stilou injector preumplut și ambalaje colective conținând 3 (3 x 1) sau 6 (6 x 1) stilouri injectoare preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Seringă preumplută

Seringa preumplută de unică folosință este pentru administrare unică. Aceasta trebuie scoasă din frigider cu 30 minute înainte de injectare pentru a ajunge la temperatura camerei.

Stilou injector preumplut

Stiloul injector preumplut de unică folosință este pentru administrare unică. Acesta trebuie scos din frigider cu 30 minute înainte de injectare pentru a ajunge la temperatura camerei.

Instrucţiuni de eliminare

Eliminaţi imediat seringa utilizată sau stiloul injector utilizat într-un container pentru obiecte ascuţite.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Xolair 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

EU/1/05/319/008

EU/1/05/319/009

EU/1/05/319/010

EU/1/05/319/011

EU/1/05/319/024

EU/1/05/319/025

EU/1/05/319/026

Xolair 300 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

EU/1/05/319/012

EU/1/05/319/013

EU/1/05/319/014

Xolair 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

EU/1/05/319/027

EU/1/05/319/028

EU/1/05/319/029

EU/1/05/319/030

Xolair 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

EU/1/05/319/015

EU/1/05/319/016

EU/1/05/319/017

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 25 octombrie 2005

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 22 iunie 2015

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 75 mg pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Un flacon conţine omalizumab 75 mg\*.

După reconstituire, un flacon conţine omalizumab 125 mg/ml (75 mg în 0,6 ml).

\*Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat produs pe o linie de celule mamifere din ovar de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

Pulbere: liofilizat de culoare albă până la aproape albă.

Solvent: soluție limpede și incoloră

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Astm alergic

Xolair este indicat la adulţi, adolescenţi şi copii (cu vârsta cuprinsă între 6 până la < de 12 ani).

Tratamentul cu Xolair trebuie avut în vedere numai la pacienţii cu astm bronşic mediat cu certitudine de IgE (imunoglobulină E) (vezi pct. 4.2).

*Adulţi şi adolescenţi (cu vârsta de 12 ani şi peste)*

Xolair este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătăţirea controlului astmului bronşic la pacienţii cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate *in vitro* la un alergen permanent din aer şi care au funcţia pulmonară redusă (FEV1 <80%), precum şi simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruşte în timpul nopţii şi care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi şi agonişti beta 2 cu acţiune de lungă durată.

*Copii (cu vârsta între 6 şi <12 ani)*

Xolair este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătăţirea controlului astmului bronşic la pacienţii cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate *in vitro* la un alergen permanent din aer şi simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruşte în timpul nopţii şi care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi şi agonişti beta 2 cu acţiune de lungă durată.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

Xolair este indicat ca terapie adjuvantă, în asociere cu corticosteroizi cu administrare intranazală (CSIN), în tratamentul adulților (cu vârsta de 18 ani și peste) cu RSCcPN severă la care terapia cu CSIN nu asigură controlul adecvat al bolii.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul trebuie iniţiat de către medici calificaţi în diagnosticarea şi tratamentul astmului bronşic sever persistent sau rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală (RSCcPN).

Doze

Stabilirea dozei pentru astmul alergic și RSCcPN urmează aceleași principii de dozare. Doza şi frecvenţa administrării adecvate de omalizumab pentru aceste afecțiuni sunt stabilite în funcţie de cantitatea iniţială de IgE (UI/ml), determinată înainte de începerea tratamentului şi greutatea corporală (kg). Înainte de administrarea dozei iniţiale, pacienţilor trebuie să li se determine concentraţia IgE prin orice determinare uzuală a IgE totale serice, pentru stabilirea dozei. Pe baza acestor determinări, pentru fiecare administrare pot fi necesare 75 până la 600 mg de omalizumab, administrate fracţionat în 1 până la 4 injectări.

Este puţin probabil ca pacienţii cu astm alergic, cu concentraţia IgE inițială mai mică de 76 UI/ml să obţină beneficii terapeutice (vezi pct. 5.1). Înaintea iniţierii terapiei, medicii care prescriu acest medicament trebuie să se asigure că pacienţii adulţi şi adolescenţi cu valori ale concentraţiei IgE mai mici de 76 UI/ml şi copii (cu vârsta de la 6 până la <12 ani) cu valori ale concentraţiei IgE mai mici de 200 UI/ml prezintă reactivitate certă (RAST) *in vitro* la un alergen permanent.

În Tabelul 1 puteţi vedea o schemă de conversie, iar Tabelele 2 şi 3 prezintă schemele privind determinarea dozei.

Omalizumab nu trebuie administrat pacienţilor care, înainte de începerea tratamentului, prezintă valori ale concentraţiei plasmatice de IgE sau ale greutăţii corporale, exprimate în kilograme, în afara limitelor din tabelul de dozare.

Doza maximă recomandată este de 600 mg omalizumab la fiecare două săptămâni.

**Tabelul 1 Conversia dozei din mg în număr de flacoane, număr de injectări şi volum total de injectat pentru fiecare administrare**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Doză (mg) | Număr de flacoane | | Număr de injectări | Volum total de injectat (ml) |
|  | 75 mg a | 150 mg b |  |  |
| 75 | 1c | 0 | 1 | 0,6 |
| 150 | 0 | 1 | 1 | 1,2 |
| 225 | 1c | 1 | 2 | 1,8 |
| 300 | 0 | 2 | 2 | 2,4 |
| 375 | 1c | 2 | 3 | 3,0 |
| 450 | 0 | 3 | 3 | 3,6 |
| 525 | 1c | 3 | 4 | 4,2 |
| 600 | 0 | 4 | 4 | 4,8 |
| a 0,6 ml = volumul maxim ce poate fi utilizat per flacon (Xolair 75 mg). | | | | |
| b 1,2 ml = volumul maxim ce poate fi utilizat per flacon (Xolair 150 mg). | | | | |
| c sau utilizaţi 0,6 ml dintr-un flacon de 150 mg. | | | | |

**Tabelul 2 ADMINISTRAREA LA FIECARE 4** **SĂPTĂMÂNI. Dozele de omalizumab (miligrame per doză) administrate prin injectare subcutanată la fiecare 4** **săptămâni**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Greutate corporală (kg)** | | | | | | | | | |
| **Concen-traţie iniţială IgE (UI/ml)** | ≥20‑  25\* | >25‑  30\* | >30‑  40 | >40‑  50 | >50‑  60 | >60‑  70 | >70‑  80 | >80‑  90 | >90-125 | >125-150 |
| ≥30‑100 | 75 | 75 | 75 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 |
| >100‑200 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | 450 | 600 |
| >200‑300 | 150 | 150 | 225 | 300 | 300 | 450 | 450 | 450 | 600 |  |
| >300‑400 | 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 |  |  |  |  | ADMINISTRARE LA FIECARE 2 SĂPTĂMÂNI  VEZI TABEL 3 | | | | |  |
| >900-1 000 |  |  |  |  |  |
| >1 000-1 100 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

\*Greutatea corporală sub 30 kg nu a fost studiată în studiul pivot pentru RSCcPN.

**Tabelul 3 ADMINISTRAREA LA FIECARE 2** **SĂPTĂMÂNI. Dozele de omalizumab (miligrame per doză) administrate prin injectare subcutanată la fiecare 2** **săptămâni**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Greutate corporală (kg)** | | | | | | | | | |
| **Concen-traţie iniţială IgE (UI/ml)** | ≥20‑  25\* | >25‑  30\* | >30‑  40 | >40‑  50 | >50‑  60 | >60‑  70 | >70‑  80 | >80‑  90 | >90-125 | >125-150 |
| ≥30‑100 | ADMINISTRARE LA FIECARE 4 SĂPTĂMÂNI  VEZI TABEL 2 | | | | |  |  |  |  |  |
| >100‑200 |  |  |  |  |  |
| >200‑300 |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 375 |
| >300‑400 |  |  |  |  |  |  |  |  | 450 | 525 |
| >400‑500 |  |  |  |  |  |  | 375 | 375 | 525 | 600 |
| >500‑600 |  |  |  |  |  | 375 | 450 | 450 | 600 |  |
| >600‑700 |  | 225 |  |  | 375 | 450 | 450 | 525 |  |  |
| >700‑800 | 225 | 225 | 300 | 375 | 450 | 450 | 525 | 600 |  |  |
| >800‑900 | 225 | 225 | 300 | 375 | 450 | 525 | 600 |  |  |  |
| >900-1 000 | 225 | 300 | 375 | 450 | 525 | 600 |  |  |  |  |
| >1 000-1 100 | 225 | 300 | 375 | 450 | 600 |  |  |  |  |  |
| >1 100-1 200 | 300 | 300 | 450 | 525 | 600 | Date insuficiente pentru a recomanda o doză | | | | |
| >1 200-1 300 | 300 | 375 | 450 | 525 |  |  |  |  |  |  |
| >1 300-1 500 | 300 | 375 | 525 | 600 |  |  |  |  |  |  |

\*Greutatea corporală sub 30 kg nu a fost studiată în studiul pivot pentru RSCcPN.

*Durata tratamentului, monitorizare şi ajustări ale dozei*

*Astm alergic*

Xolair este destinat tratamentului de lungă durată.Studiile clinice au demonstrat că durează cel puţin 12‑16 săptămâni ca tratamentul să-şi dovedească eficacitatea. La 16 săptămâni de la începerea tratamentului cu Xolair, pacienţii trebuie evaluaţi de către medicii acestora, pentru determinarea eficacităţii tratamentului, înaintea administrării unor injecţii suplimentare. Decizia de continuare a tratamentului după 16 săptămâni sau ulterior trebuie să fie argumentată de observarea unei îmbunătăţiri semnificative în ceea ce priveşte controlul general al astmului bronşic (vezi pct. 5.1; Evaluarea generală de către medic a eficacităţii tratamentului).

*Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

În studiile clinice pentru RSCcPN, au fost observate modificări ale scorului privind polipii nazali (SPN) și ale scorului privind congestia nazală (SCN) la 4 săptămâni. Necesitatea continuării terapiei trebuie reevaluată periodic în funcție de severitatea bolii pacientului și de nivelul de control al bolii.

*Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

Întreruperea tratamentului conduce, în general, la recurenţa concentraţiilor crescute de IgE libere şi a simptomelor asociate. Concentraţiile totale ale IgE cresc în timpul tratamentului şi rămân crescute timp de până la un an de la întreruperea acestuia. Prin urmare, o nouă determinare a concentraţiilor de IgE în timpul tratamentului nu poate fi utilizată ca indicator pentru determinarea dozelor. Determinarea dozelor în cazul întreruperii tratamentului pe timp de mai puţin de un an trebuie să se bazeze pe concentraţiile plasmatice ale IgE obţinute la determinarea iniţială a dozei. Concentraţiile serice totale ale IgE pot fi determinate din nou pentru stabilirea dozei, dacă tratamentul a fost întrerupt timp de un an sau mai mult.

Dozele trebuie ajustate în cazul unor modificări semnificative ale greutăţii corporale (vezi Tabelele 2 şi 3).

*Grupe speciale de pacienţi*

*Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani şi peste)*

Datele disponibile privind administrarea omalizumab la pacienţii cu vârsta peste 65 de ani sunt limitate, dar nu există nicio dovadă că pacienţii vârstnici necesită o doză diferită faţă de pacienţii adulţi tineri.

*Insuficienţă renală sau hepatică*

Nu au fost efectuate studii privind efectul funcţiei renale sau hepatice afectate asupra farmacocineticii omalizumab. Din cauza faptului că clearance-ul omalizumabului la doze clinice este dominat de sistemul reticulo-endotelial (SRE), este improbabil ca acesta să fie modificat de insuficienţa renală sau hepatică. Deoarece nu se recomandă o anumită ajustare a dozei pentru aceşti pacienţi, omalizumab trebuie administrat cu precauţie (vezi pct. 4.4).

*Copii şi adolescenţi*

În astmul alergic, siguranţa şi eficacitatea omalizumab la pacienții cu vârsta sub 6 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

În RSCcPN, siguranța și eficacitatea omalizumab la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Doar pentru administrare subcutanată. Omalizumab nu trebuie administrat pe cale intravenoasă sau intramusculară.

Dozele de peste 150 mg (Tabelul 1) trebuie administrate în două sau mai multe locuri de injectare.

Xolair pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă este destinat administrării numai de către un cadru medical.

Pentru instrucţiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6 şi, de asemenea, informaţiile pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii din prospect.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Informaţii generale

Omalizumab nu este indicat pentru tratamentul crizelor acute de astm bronşic, bronhospasmului acut sau stării de rău astmatic.

Omalizumab nu a fost studiat la pacienţii cu sindrom hiperimunoglobulinic E sau aspergiloză bronhopulmonară alergică sau pentru profilaxia reacţiilor anafilactice, inclusiv a celor provocate de alergeni alimentari, dermatită atopică sau rinită alergică. Omalizumab nu este indicat pentru tratamentul acestor afecţiuni.

Tratamentul cu omalizumab nu a fost studiat la pacienţii cu tulburări autoimune, condiţii mediate de complexe imune sau cu insuficienţă renală sau hepatică pre-existente (vezi pct. 4.2). Se recomandă prudenţă atunci când omalizumab este administrat la aceste populaţii de pacienţi.

După începerea tratamentului cu omalizumab, nu se recomandă întreruperea bruscă a corticosteroizilor administraţi sistemic sau inhalator în astmul alergic sau RSCcPN. Reducerea dozei de corticosteroizi trebuie efectuată sub supravegherea directă a unui medic şi poate fi necesar ca aceasta să fie efectuată gradat.

Tulburări ale sistemului imunitar

*Reacţii alergice de tip I*

Pot apărea reacţii alergice locale sau sistemice de tip I, inclusiv anafilaxie şi şoc anafilactic, în momentul administrării omalizumab, chiar și după o lungă durată de tratament. Totuși, majoritatea acestor reacţii au apărut în interval de 2 ore de la prima şi următoarele injectări de omalizumab, dar unele au apărut după 2 ore şi chiar după mai mult de 24 ore de la injectare. Cele mai multe reacții anafilactice au apărut după administrarea primelor 3 doze de omalizumab. Antecedentele de anafilaxie care nu sunt asociate cu administrarea omalizumab pot constitui un factor de risc pentru apariția anafilaxiei în urma administrării omalizumab. De aceea, întotdeauna trebuie să fie disponibile pentru utilizare, imediat după administrarea de omalizumab, medicamente pentru tratamentul reacţiilor anafilactice. Dacă apar o reacție anafilactică sau alte reacții alergice grave, administrarea omalizumab trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat tratament adecvat. Pacienţii trebuie informaţi că sunt posibile reacţii de acest tip şi, în cazul apariţiei reacţiilor alergice, trebuie solicitată îngrijire medicală promptă.

Au fost detectaţi anticorpi la omalizumab la un număr mic de pacienţi în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.8). Relevanţa clinică a anticorpilor anti-omalizumab nu este bine înţeleasă.

*Boala serului*

Boala serului şi reacţii asemănătoare bolii serului, care sunt reacţii alergice de tip III întârziate, au fost observate la pacienţii trataţi cu anticorpi monoclonali umanizaţi, din care face parte omalizumab. Mecanismul fiziopatologic sugerat include formarea şi depunerea de complexe imune datorită dezvoltării de anticorpi împotriva omalizumab. De obicei, debutul a avut loc la 1‑5 zile de la administrarea primei injecţii sau a injecţiilor ulterioare, şi după un tratament de lungă durată. Simptomele care sugerează boala serului includ artrită/artralgii, erupţii cutanate (urticarie sau alte forme), febră şi limfadenopatie. Antihistaminicele şi corticosteroizii pot fi utili pentru prevenirea sau tratarea acestei afecţiuni, iar pacienţii trebuie sfătuiţi să raporteze orice simptome suspectate.

*Sindromul Churg-Strauss şi sindromul hipereozinofilic*

Rar, pacienţii cu astm bronşic sever pot prezenta sindrom hipereozinofilic sistemic sau vasculită granulomatoasă eozinofilică alergică (Sindrom Churg-Strauss), ambele fiind de obicei tratate cu corticosteroizi cu administrare sistemică.

În cazuri rare, pacienţii trataţi cu medicamente antiasmatice, inclusiv omalizumab, pot prezenta sau dezvolta eozinofilie sistemică şi vasculită. Aceste evenimente sunt frecvent asociate cu reducerea tratamentului cu corticosteroizi administraţi oral.

La aceşti pacienţi, medicul trebuie să fie atent la apariţia eozinofiliei marcate, erupţiilor vasculitice, agravarea simptomelor pulmonare, anomaliilor sinusurilor paranazale, complicaţiilor cardiace şi/sau neuropatiei.

În toate cazurile severe ale tulburărilor sistemului imunitar menţionate mai sus trebuie avută în vedere întreruperea administrării omalizumab.

Infestări parazitare (helminţi)

IgE pot fi implicate în răspunsul imunitar în cazul unor infestări helmintice. Un studiu placebo controlat la pacienţii cu risc crescut cronic de infestare helmintică a demonstrat o uşoară creştere a proporţiei de infestare la asocierea omalizumab, deşi durata, severitatea şi răspunsul la tratament ale infestărilor au fost nemodificate. Proporţia de infestare helmintică în programul clinic general, care nu a fost conceput pentru detectarea acestor infestări, a fost mai mică de 1 la 1 000 pacienţi. Cu toate acestea, este necesară prudenţă la pacienţii cu risc crescut de infestări helmintice, în special în cazul călătoriilor în zone în care infestările helmintice sunt endemice. În cazul în care pacienţii nu răspund la tratamentul anti-helmintic recomandat, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu omalizumab.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Deoarece IgE poate fi implicată în răspunsul imunologic la anumite infestări helmintice, omalizumab poate reduce indirect eficacitatea medicamentelor administrate pentru tratarea infestărilor helmintice sau a altor infestări parazitice (vezi pct. 4.4).

Enzimele citocromului P450, pompele de eflux şi mecanismele de legare a proteinelor nu sunt implicate în clearance-ul omalizumab; de aceea, potenţialul interacţiunilor este mic. Nu s-au efectuat studii specifice de interacţiune ale omalizumab cu medicamente sau vaccinuri. Nu există motive farmacologice pe baza cărora să se presupună că medicamentele prescrise uzual, utilizate pentru tratamentul astmului bronşic sau RSCcPN, vor interacţiona cu omalizumab.

Astm alergic

În studiile clinice, omalizumab a fost frecvent utilizat în asociere cu corticosteroizi inhalatori şi orali, agonişti beta inhalatori cu acţiune de scurtă durată şi cu acţiune de lungă durată, modificatori de leucotriene, teofiline şi antihistaminice orale. Nu au existat indicii că siguranţa omalizumab a fost modificată de aceste medicamente utilizate frecvent pentru tratamentul astmului bronşic. Există date limitate privind utilizarea omalizumab în asociere cu imunoterapie specifică (tratament de hiposensibilizare). În cadrul unui studiu clinic în care omalizumab a fost administrat concomitent cu imunoterapie, s-a stabilit că siguranţa şi eficacitatea privind utilizarea omalizumab cu imunoterapia specifică nu sunt diferite faţă de administrarea omalizumab în monoterapie.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

În studiile clinice, omalizumab a fost utilizat în asociere cu spray imtranazal cu mometazonă conform protocolului. Alte medicamente administrate concomitent, utilizate frecvent, au inclus alți corticosteroizi cu administrare intranazală, bronhodilatori, antihistaminice, antagoniști ai receptorilor de leukotriene, adrenergice/simpatomimetice și anestezice nazale cu administrare locală. Nu a existat nicio indicație conform căreia siguranța omalizumab a fost modificată în urma utilizării concomitente a acestor medicamente frecvent folosite.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Un volum moderat de date privind femeile gravide (între 300 și 1 000 rezultate ale sarcinilor), pe baza registrului de sarcini și raportărilor spontane de după punerea pe piață, nu evidențiază toxicitate care să determine malformații sau toxicitate fetală/neonatală. Un studiu prospectiv de înregistrare privind sarcina (EXPECT), efectuat la 250 femei gravide cu astm bronșic, expuse la omalizumab, a evidențiat faptul că prevalența anomaliilor congenitale majore a fost similară (8,1% comparativ cu 8,9%) între EXPECT și pacienți cu boală similară (astm bronșic moderat și sever). Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale studiului, inclusiv eșantionul redus de participanți și design-ul nerandomizat.

Omalizumab traversează bariera placentară. Cu toate acestea, studiile la animale nu au evidenţiat efecte toxice dăunătoare nici directe, nici indirecte asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3).

Omalizumab a fost asociat cu scăderea dependentă de vârstă a plachetelor sanguine la primatele non-umane, cu o sensibilitate relativ crescută la animalele tinere (vezi pct. 5.3).

Dacă este clinic necesar, utilizarea omalizumab poate fi avută în vedere în timpul sarcinii.

Alăptarea

Imunoglobulinele G (IgGs) sunt prezente în laptele uman și, prin urmare, se anticipează că omalizumab va fi prezent în laptele uman. Datele la primate altele decât oameni au evidenţiat excreţia omalizumab în lapte (vezi pct. 5.3).

Studiul EXPECT, care a inclus 154 sugari care au fost expuși la omalizumab în timpul sarcinii și pe durata alăptării, nu a evidențiat efecte adverse asupra sugarului alăptat. Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale studiului, inclusiv eșantionul redus de participanți și design‑ul nerandomizat.

Administrate oral, proteinele imunoglobulină G sunt supuse proteolizei intestinale și au nivel redus de biodisponibilitate. Nu sunt anticipate efecte asupra nou‑născuților/sugarilor alăptați. Ca urmare, dacă este clinic necesar, utilizarea omalizumab poate fi avută în vedere în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om pentru omalizumab. În studiile non-clinice, special concepute, privind fertilitatea, la primate altele decât oameni, inclusiv studiile referitoare la împerechere, nu s-au observat afectarea fertilităţii la masculi sau femele, după administrarea de doze repetate la niveluri de dozare de până la 75 mg/kg. Suplimentar, nu au fost observate efecte de genotoxicitate în cadrul unui studiu non-clinic, separat, privind genotoxicitatea.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Omalizumab nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

*Rezumatul profilului de siguranţă*

În timpul studiilor clinice privind astmul alergic la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste, cele mai frecvente reacţii adverse raportate au fost cefaleea și reacţiile la locul injectării, incluzând durere la locul injectării, inflamaţie, eritem şi prurit. În studiile clinice la copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi < de 12 ani, reacţiile adverse cel mai frecvent raportate au inclus cefalee, pirexie şi dureri în regiunea abdominală superioară. Majoritatea acestor reacţii au avut o severitate uşoară sau moderată. În studii clinice la pacienți cu vârsta ≥18 ani cu RSCcPN, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost cefalee, amețeală, artralgie, durere în partea superioară a abdomenului și reacții la locul de injectare.

*Listă sub formă de tabel privind reacţiile adverse*

Tabelul 4 prezintă reacţiile adverse înregistrate în studiile clinice în întregul grup de siguranţă cu astm alergic și RSCcPN tratat cu Xolair, clasificate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme şi organe şi frecvenţă. În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii. Categoriile de frecvenţă sunt definite astfel: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥1/1 000 şi <1/100), rare (≥1/10 000 şi <1/1 000) şi foarte rare (<1/10 000). Reacţiile raportate după punerea pe piaţă sunt prezentate cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 4 Reacţii adverse în astmul alergic și RSCcPN**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infecţii şi infestări** | |
| Mai puţin frecvente | Faringită |
| Rare | Infestări parazitare |
| **Tulburări hematologice şi limfatice** | |
| Cu frecvenţă necunoscută | Trombocitopenie idiopatică, incluzând cazuri severe |
| **Tulburări ale sistemului imunitar** | |
| Rare | Reacţie anafilactică, alte afecţiuni alergice grave, apariţia de anticorpi anti-omalizumab |
| Cu frecvenţă necunoscută | Boala serului, poate include febră şi limfadenopatie |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | |
| Frecvente | Cefalee\* |
| Mai puţin frecvente | Sincopă, parestezie, somnolenţă, ameţeli# |
| **Tulburări vasculare** | |
| Mai puţin frecvente | Hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitor |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** | |
| Mai puţin frecvente | Bronhospasm alergic, tuse |
| Rare | Edem laringian |
| Cu frecvenţă necunoscută | Vasculită granulomatoasă alergică (de exemplu sindrom Churg-Strauss) |
| **Tulburări gastro-intestinale** | |
| Frecvente | Dureri în regiunea abdominală superioară\*\*,# |
| Mai puţin frecvente | Semne şi simptome dispeptice, diaree, greaţă |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** | |
| Mai puţin frecvente | Fotosensibilitate, urticarie, erupţie cutanată tranzitorie, prurit |
| Rare | Angioedem |
| Cu frecvenţă necunoscută | Alopecie |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** | |
| Frecvente | Artralgie† |
| Rare | Lupus eritematos sistemic (LES) |
| Cu frecvenţă necunoscută | Mialgie, edeme la nivelul articulaţiilor |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** | |
| Foarte frecvente | Pirexie\*\* |
| Frecvente | Reacţii la locul injectării, precum inflamaţie, eritem, durere, prurit |
| Mai puţin frecvente | Simptome asemănătoare gripei, edeme la nivelul braţelor, creşteri în greutate, fatigabilitate |

\*: Foarte frecvente la copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi < de 12 ani

\*\*: La copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi < de 12 ani

#: Frecvente în studiile privind polipoza nazală

†: Cu frecvenţă necunoscută în studiile privind astmul alergic

Descrierea anumitor reacții adverse

*Tulburări ale sistemului imunitar*

Pentru informaţii suplimentare, vezi pct. 4.4.

*Anafilaxie*

În timpul studiilor clinice, reacţiile anafilactice au fost rare. Totuşi, datele de după punerea pe piaţă în urma unei cercetări cumulate în baza de date de siguranţă au evidenţiat un total de 898 cazuri de anafilaxie. Pe baza unei expuneri estimate de 566 923 pacienţi ani, aceasta a determinat o rată de raportare de aproximativ 0,20%.

*Evenimente arteriale tromboembolice (EAT)*

În cadrul studiilor clinice controlate şi în timpul analizelor intermediare ale unui studiu observaţional s-a observat un dezechilibru numeric al EAT. Definiţia obiectivului compus reprezentat de EAT a inclus accidentul vascular cerebral, atacul ischemic tranzitoriu, infarctul miocardic, angina instabilă şi decesul din cauze cardiovasculare (inclusiv deces din cauze necunoscute). În cadrul analizei finale a studiului observaţional, rata EAT per 1 000 pacienţi ani a fost de 7,52 (115/15 286 pacienţi ani) pentru pacienţii trataţi cu Xolair şi de 5,12 (51/9 963 pacienţi ani) pentru pacienţii din grupul de control. În cadrul unei analize multivariate care a verificat factorii iniţiali de risc cardiovascular, raportul de risc a fost de 1,32 (interval de încredere 95%, 0,91‑1,91). În cadrul unei analize separate a studiilor clinice centralizate, care a inclus toate studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo controlate, cu durata de 8 sau mai multe săptămâni, rata EAT per 1 000 pacienţi ani a fost de 2,69 (5/1 856 pacienţi ani) pentru pacienţii trataţi cu Xolair şi de 2,38 (4/1 680 pacienţi ani) pentru pacienţii trataţi cu placebo (raport incidenţă 1,13, interval de încredere 95%, 0,24‑5,71).

*Trombocite*

În studiile clinice, câţiva pacienţi au avut numărul de trombocite sub limita inferioară a intervalului valorilor normale. După punerea pe piaţă s-au raportat cazuri izolate de trombocitopenie idiopatică, incluzând cazuri severe.

*Infestări parazitare*

Un studiu placebo controlat la pacienţii cu risc crescut, cronic de infestare helmintică a demonstrat o uşoară creştere a proporţiei de infestări la asocierea omalizumab, care nu a fost semnificativă statistic. Durata, severitatea şi răspunsul la tratament ale infestărilor au fost nemodificate (vezi pct. 4.4).

*Lupus eritematos sistemic*

La pacienții cu astm bronșic moderat până la sever și USC au fost raportate cazuri de lupus eritematos sistemic (LES) în studiile clinice și experiența de după punerea pe piață. Patogenia LES nu este bine înțeleasă.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

Nu s-a determinat doza maximă tolerată de Xolair. Pacienţilor li s-au administrat intravenos doze unice de până la 4 000 mg, fără evidenţierea de efecte toxice limitante de doză. Cea mai mare doză cumulată administrată pacienţilor a fost de 44 000 mg, pe o perioadă de 20 săptămâni şi această doză nu a produs niciun efect acut nedorit.

Dacă se suspectează un supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru detectarea oricăror semne sau simptome anormale. Trebuie găsit şi instituit un tratament medicamentos adecvat.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru afecţiuni obstructive ale căilor respiratorii, alte medicamente sistemice pentru afecţiuni obstructive ale căilor respiratorii, codul ATC: R03DX05.

Mecanism de acţiune

Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat, obţinut prin recombinare ADN care se leagă în mod selectiv de imunoglobulina umană E (IgE) și previne legarea IgE de FcεRI (receptor IgE de mare afinitate) de bazofile și mastocite, reducând astfel cantitatea de IgE libere, disponibilă pentru declanşarea cascadei alergice. Anticorpul este o kappa IgG1 care conţine regiuni-cadru umane împreună cu regiuni complementare de anticorp sursă murinic care se leagă de IgE.

Tratamentul subiecţilor atopici cu omalizumab a determinat scăderea numărului receptorilor FcεRI (fenomen de down-regulation) de pe suprafaţa bazofilelor. Omalizumab inhibă inflamația mediată de IgE, fapt evidențiat de numărul redus de eozinofile din sânge și țesuturi și de mediatorii inflamatorii diminuați, inclusiv IL-4, IL-5 și IL-13, prin celule care aparțin sau nu sistemului imunitar înnăscut si adaptativ.

Efecte farmacodinamice

*Astm alergic*

După stimularea cu un alergen, eliberarea histaminei *in vitro* din bazofilele izolate de la subiecţii trataţi cu omalizumab fost redusă cu aproximativ 90%, comparativ cu valorile obţinute înaintea tratamentului.

În studiile clinice la pacienții cu astm alergic, concentraţiile serice ale IgE libere au fost reduse, în funcţie de doză, în prima oră după prima doză şi menţinute în intervalul dintre doze. La un an după întreruperea administrării omalizumab, concentraţiile IgE au revenit la valorile anterioare tratamentului, fără observarea unui rebound al concentraţiilor IgE după eliminarea medicamentului.

*Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

În studiile clinice la pacienții cu RSCcPN, tratamentul cu omalizumab a condus la o reducere a IgE plasmatice libere (aprox. 95%) și la o creștere a valorilor plasmatice totale ale IgE, la un nivel similar cu cel observat la pacienții cu astm alergic. Valorile plasmatice IgE totale au crescut din cauza formării complexelor omalizumab‑IgE care au o rată mai lentă de eliminare comparativ cu IgE liber.

Eficacitate şi siguranţă clinică

*Astm alergic*

*Adulţi şi adolescenţi cu vârsta ≥12 ani*

Eficacitatea şi siguranţa omalizumab au fost demonstrate într-un studiu de 28 săptămâni dublu orb, placebo controlat (studiul 1), care a implicat 419 pacienţi cu astm alergic sever, cu vârsta cuprinsă între 12‑79 ani, care au avut funcţie pulmonară redusă (FEV1 estimat la 40‑80%) şi control redus al simptomelor astmatice, în ciuda dozelor mari de corticosteroizi şi agonişti beta2 cu acţiune de lungă durată, administraţi inhalator. Pacienţii eligibili au prezentat numeroase crize astmatice, care au necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi sau au fost spitalizaţi sau s-au prezentat la camera de gardă în ultimul an datorită crizelor severe de astm bronşic, în ciuda tratamentului continuu cu doze mari de corticosteroizi şi agonişti beta2 cu acţiune de lungă durată, administraţi inhalator. Omalizumab sau placebo s-au administrat subcutanat ca tratament adjuvant la tratamentul cu dipropionat de beclometazonă (sau echivalent) >1 000 micrograme şi agonişti beta2 cu acţiune de lungă durată. Au fost permise tratamente de întreţinere cu corticosteroizi orali, teofilină şi modificatori de leucotriene (la 22%, 27%, respectiv la 35% dintre pacienţi).

Obiectivul principal a fost frecvenţa crizelor de astm bronşic care necesită tratament cu corticosteroizi sistemici în cure. Omalizumab a redus frecvenţa crizelor de astm bronşc cu 19% (p = 0,153). Evaluări suplimentare, care au demonstrat semnificaţie statistică (p<0,05) în favoarea omalizumab, au inclus reducerea crizelor severe (când funcţia pulmonară a pacientului a fost redusă sub 60% din valoarea maximă proprie şi necesită corticosteroizi sistemici) şi a vizitelor de urgenţă din cauza astmului bronşic (cuprinzând spitalizări, prezentare la camera de gardă şi vizite neprogramate la doctor) precum şi îmbunătăţirea evaluării generale efectuate de către medic a eficacităţii tratamentului, calităţii vieţii asociată astmului (CVA), simptomelor astmului şi funcţiei pulmonare.

Într-o analiză de subgrup, probabilitatea de a obţine beneficii semnificative clinic cu omalizumab a fost mult mai mare la pacienţii cu concentraţii ale IgE totale ≥76 UI/ml înainte de tratament. La aceşti pacienţi din studiul 1, omalizumab a redus frecvenţa crizelor de astm bronşic cu 40% (p = 0,002). În plus, mai mulţi pacienţi din populaţia cu IgE totale ≥76 UI/ml din programul omalizumab pentru astmul bronşic sever au obţinut răspunsuri semnificative clinic. Tabelul 5 cuprinde rezultatele obţinute în cadrul populaţiei din studiul 1.

**Tabelul 5 Rezultatele studiului 1**

|  | Întreaga populaţie a studiului 1 | |
| --- | --- | --- |
|  | Omalizumab  N=209 | Placebo  N=210 |
| **Crizele de astm bronşic** |  |  |
| Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni | 0,74 | 0,92 |
| % reducere, valoare p pentru raportul evaluării | 19,4%, p = 0,153 | |
| **Crize severe de astm bronşic** |  |  |
| Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni | 0,24 | 0,48 |
| % reducere, valoare p pentru raportul evaluării | 50,1%, p = 0,002 | |
| **Vizite de urgenţă** |  |  |
| Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni | 0,24 | 0,43 |
| % reducere, valoare p pentru raportul evaluării | 43,9%, p = 0,038 | |
| **Evaluarea generală de către medic** |  |  |
| % persoane care au răspuns\* | 60,5% | 42,8% |
| Valoare p\*\* | <0,001 | |
| **Îmbunătăţire CVA** |  |  |
| % de pacienţi cu îmbunătăţire ≥0,5 | 60,8% | 47,8% |
| Valoare p | 0,008 | |

\* Îmbunătăţire semnificativă sau control complet

\*\* Valoare p a distribuţiei generale a evaluării

Studiul 2 a evaluat eficacitatea şi siguranţa omalizumab în cadrul unei populaţii de 312 persoane cu astm alergic sever care au corespuns cu populaţia din studiul 1. În acest studiu deschis, tratamentul cu omalizumab a condus la o reducere cu 61% a frecvenţei crizelor de astm bronşic semnificative clinic, comparativ numai cu tratamentul uzual pentru astm bronşic.

Patru mari studii suplimentare, de susţinere, placebo controlate, cu durata de 28 până la 52 săptămâni, la 1722 adulţi şi adolescenţi (studiile 3, 4, 5, 6) au evaluat eficacitatea şi siguranţa omalizumab la pacienţii cu astm bronşic sever persistent. Majoritatea pacienţilor erau controlaţi inadecvat, dar au primit tratament concomitent pentru astm, într-o cantitate mai mică decât pacienţii din studiile 1 sau 2. Studiile 3‑5 au utilizat ca obiectiv principal crizele, în timp ce studiul 6 a evaluat în primul rând scăderea utilizării corticosteroizilor inhalatori.

În studiile 3, 4 şi 5, pacienţii trataţi cu omalizumab au prezentat o reducere a frecvenţei crizelor de astm bronşic cu 37,5% (p = 0,027), 40,3% (p<0,001) şi 57,6% (p<0,001) comparativ cu placebo.

În studiul 6, un număr semnificativ mai mare de pacienţi cu astm alergic server, trataţi cu omalizumab, au putut să reducă doza de fluticazonă până la ≤500 micrograme pe zi fără afectarea controlului astmului (60,3%), comparativ cu grupul placebo (45,8%, p<0,05).

Scorurile privind calitatea vieţii au fost determinate utilizând chestionarul Juniper Asthma-related Quality of Life. În cazul tuturor celor şase studii, s-a înregistrat o îmbunătăţire semnificativă statistic, faţă de începerea tratamentului, în ceea ce priveşte scorurile privind calitatea vieţii la pacienţii trataţi cu omalizumab, comparativ cu grupul placebo sau cel de control.

Evaluarea generală de către medic a eficacităţii tratamentului:

Evaluarea generală de către medic a fost efectuată în cinci din studiile menţionate anterior, ca determinare generală a controlului astmului bronşic, fiind efectuată de către medicul curant. Medicul a putut lua în calcul PEF (fluxul expirator maxim), simptomele din timpul zilei şi al nopţii, utilizarea medicaţiei de salvare, spirometria şi crizele. În toate cele cinci studii, s-a considerat că un procent semnificativ mai mare din pacienţii trataţi cu omalizumab a înregistrat fie o îmbunătăţire marcată, fie un control complet al astmului, comparativ cu pacienţii cărora la s-a administrat placebo.

*Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani <12 ani*

Principalele dovezi care susţin siguranţa şi eficacitatea omalizumab la grupa de vârstă de la 6 la <12 ani provin dintr-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat (studiul 7).

Studiul 7 a fost un studiu placebo controlat care a inclus un subgrup specific de pacienţi (N=235), aşa cum este definit în această indicaţie, care au fost trataţi cu corticosteroizi administraţi inhalator cu doze mari (≥500 µg/zi echivalent fluticazonă) plus agonist beta cu acţiune de lungă durată.

Exacerbarea clinic semnificativă a fost definită drept o agravare a simptomelor de astm determinată clinic de investigator, care necesită dublarea dozei iniţiale de corticosteroizi administraţi inhalator timp de cel puţin 3 zile şi/sau tratament cu corticosteroizi sistemici de urgenţă (administraţi oral sau intravenos) timp de cel puţin 3 zile.

În grupul specific de pacienţi cărora li s-au administrat corticosteroizi administraţi inhalator cu doze mari, grupul căruia i s-a administrat omalizumab a prezentat o rată statistic semnificativ mai mică de exacerbări clinic semnificative ale astmului decât grupul căruia i s-a administrat placebo. La 24 săptămâni, diferenţa dintre ratele grupurilor de tratament a reprezentat o scădere cu 34% (raport rată 0,662, p = 0,047) la pacienţii care au primit omalizumab faţă de placebo. În cea de-a doua perioadă de tratament, dublu-orb, cu durata de 28 săptămâni, diferenţa dintre ratele înregistrate de grupurile de tratament a reprezentat o scădere de 63% (raport rată 0,37, p<0,001) pentru pacienţii care au primit omalizumab faţă de cei care au primit placebo.

În perioada de tratament dublu-orb, cu durata de 52 săptămâni (inclusiv faza cu durată de 24 săptămâni cu administrare de steroizi în doză fixă şi faza cu durata de 28 săptămâni cu ajustare a dozei de steroizi), diferenţa dintre ratele înregistrate de grupurile de tratament a reprezentat o scădere relativă cu 50% (raport rată 0,504, p<0,001) a exacerbărilor la pacienţii cărora li s-a administrat omalizumab.

Grupul căruia i s-a administrat omalizumab a înregistrat scăderi mai mari ale terapiei de urgenţă cu beta-agonişti decât grupul placebo la finele perioadei de tratament de 52 săptămâni, deşi diferenţa dintre grupurile de tratament nu a fost statistic semnificativă. Pentru evaluarea globală a a eficacităţii tratamentului, la finele perioadei de tratament dublu-orb, cu durata de 52 săptămâni, în subgrupul de pacienţi cu afecţiune severă cărora li s-au adiministrat corticosteroizi administraţi inhalator cu doze mari plus agonişti beta cu acţiune de lungă durată, procentajul de pacienţi cu eficacitate „excelentă” a tratamentului a fost mai mare, iar procentajele de pacienţi cu eficacitate „moderată” sau „slabă” au fost mai reduse în grupul tratat cu omalizumab în comparaţie cu grupul placebo; diferenţa dintre grupuri a fost statistic semnificativă (p<0,001), în timp ce nu au existat diferenţe între grupurile cărora li s-a administrat omalizumab şi grupurile cu placebo în ce priveşte scorurile subiective ale pacienţilor privind Calitatea Vieţii.

*Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

Siguranța și eficacitatea omalizumab au fost evaluate în două studii randomizate, dublu‑orb, placebo controlate, la pacienți cu RSCcPN (Tabelul 7). Pacienții au utilizat omalizumab sau placebo subcutanat, la interval de 2 sau 4 săptămâni (vezi pct. 4.2). Toți pacienții au utilizat terapie intranazală de bază cu mometazonă pe durata studiului. Pentru includerea în studiu nu a fost necesară operație chirurgicală sino-nazală anterioară sau utilizare sistemică anterioară de corticosteroizi. Pacienții au utilizat omalizumab sau placebo timp de 24 săptămâni, urmat de o perioadă de monitorizare de 4 săptămâni. Caracteristicile demografice sau inițiale, inclusiv comorbidități alergice, sunt descrise în Tabelul 6.

**Tabelul 6 Caracteristici demografice sau inițiale în studiile privind polipoza nazală**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametru** | **Studiul 1 privind polipoza nazală**  **N=138** | **Studiul 2 privind polipoza nazală**  **N=127** |
| Vârsta medie (ani) (DS) | 51,0 (13,2) | 50,1 (11,9) |
| % bărbați | 63,8 | 65,4 |
| Pacienți care au utilizat corticosteroizi sistemici în anul anterior (%) | 18,8 | 26,0 |
| Scor endoscopic bilateral privind polipii nazali (NPS): mediu (DS), interval 0-8 | 6,2 (1,0) | 6,3 (0,9) |
| Scor privind congestia nazală (NCS): medie (DS), interval 0-3 | 2,4 (0,6) | 2,3 (0,7) |
| Scor privind simțul olfactiv: medie (DS), interval 0-3 | 2,7 (0,7) | 2,7 (0,7) |
| Scor total SNOT-22: medie (DS) interval 0-110 | 60,1 (17,7) | 59,5 (19,3) |
| Eozinofile sanguine (celule/µl): medie (DS) | 346,1 (284,1) | 334,6 (187,6) |
| Total IgE UI/ml: medie (DS) | 160,9 (139,6) | 190,2 (200,5) |
| Astm bronșic (%) | 53,6 | 60,6 |
| Ușor (%) | 37,8 | 32,5 |
| Moderat (%) | 58,1 | 58,4 |
| Sever (%) | 4,1 | 9,1 |
| Afecțiune respiratorie exacerbată de aspirină (%) | 19,6 | 35,4 |
| Rinită alergică | 43,5 | 42,5 |

DS = deviere standard; SNOT-22 = Chestionar privind Testul 22 pentru rezultate sino‑nazale; IgE = Imunoglobulină E; IU = unități internaționale. Pentru SPN, SCN și SNOT-22, scorurile mai mari indică o severitate mai mare a bolii.

Obiectivele primare au fost scorul privind polipii nazali bilaterali (SPN) și scorul mediu zilnic privind congestia nazală (SCN) în săptămâna 24. În ambele studii 1 și 2 privind polipoza nazală, pacienții care au utilizat omalizumab au prezentat ameliorări mai mari față de valoarea inițială în săptămâna 24 ale SPN și SCN medie săptămânală, mai mari comparativ cu cele asociate cu pacienții care și-au administrat placebo. Rezultatele din studiile 1 și 2 privind polipoza nazală sunt evidențiate în Tabelul 7.

**Tabelul 7 Modificare față de valoarea inițială în săptămâna 24 a scorurilor clinice din studiul 1 privind polipoza nazală, studiul 2 privind polipoza nazală și datele centralizate**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Studiul 1**  **privind polipoza nazală** | | | **Studiul 2**  **privind polipoza nazală** | | | **Rezultate centralizate**  **privind polipoza nazală** | | |
|  | **Placebo** | **Omalizumab** | | **Placebo** | **Omalizumab** | | **Placebo** | **Omalizumab** | |
| N | 66 | | 72 | 65 | | 62 | 131 | | 134 |
| Scor polipi nazali |  | | |  | | |  | | |
| Valoare medie inițială | 6,32 | | 6,19 | 6,09 | | 6,44 | 6,21 | | 6,31 |
| Modificare medie LS în săptămâna 24 | 0,06 | | -1,08 | -0,31 | | -0,90 | -0,13 | | -0,99 |
| Diferență (IC 95%) | -1,14 (-1,59, -0,69) | | | -0,59 (-1,05, -0,12) | | | -0,86 (-1,18, -0,54) | | |
| valoare p | <0,0001 | | | 0,0140 | | | <0,0001 | | |
| Media pe 7 zile a scorului privind congestia nazală zilnică |  | | |  | | |  | | |
| Valoare medie inițială | 2,46 | | 2,40 | 2,29 | | 2,26 | 2,38 | | 2,34 |
| Modificare medie LS în săptămâna 24 | -0,35 | | -0,89 | -0,20 | | -0,70 | -0,28 | | -0,80 |
| Diferență (IC 95%) | -0,55 (-0,84, -0,25) | | | -0,50 (-0,80, -0,19) | | | -0,52 (-0,73, -0,31) | | |
| valoare p | 0,0004 | | | 0,0017 | | | <0,0001 | | |
| STSN |  | | |  | | |  | | |
| Valoare medie inițială | 9,33 | | 8,56 | 8,73 | | 8,37 | 9,03 | | 8,47 |
| Modificare medie LS în săptămâna 24 | -1,06 | | -2,97 | -0,44 | | -2,53 | -0,77 | | -2,75 |
| Diferență (IC 95%) | -1,91 (-2,85, -0,96) | | | -2,09 (-3,00, -1,18) | | | -1,98 (-2,63, -1,33) | | |
| valoare p | 0,0001 | | | <0,0001 | | | <0,0001 | | |
| SNOT-22 |  | | |  | | |  | | |
| Valoare medie inițială | 60,26 | | 59,82 | 59,80 | | 59,21 | 60,03 | | 59,54 |
| Modificare medie LS în săptămâna 24 | -8,58 | | -24,70 | -6,55 | | -21,59 | -7,73 | | -23,10 |
| Diferență (IC 95%) | -16,12 (-21,86, -10,38) | | | -15,04 (-21,26, -8,82) | | | -15,36 (-19,57, -11,16) | | |
| valoare p | <0,0001 | | | <0,0001 | | | <0,0001 | | |
| (DMI = 8,9) |  | | |  | | |  | | |
| UPSIT |  | | |  | | |  | | |
| Valoare medie inițială | 13,56 | | 12,78 | 13,27 | | 12,87 | 13,41 | | 12,82 |
| Modificare medie LS în săptămâna 24 | 0,63 | | 4,44 | 0,44 | | 4,31 | 0,54 | | 4,38 |
| Diferență (IC 95%) | 3,81 (1,38, 6,24) | | | 3,86 (1,57, 6,15) | | | 3,84 (2,17, 5,51) | | |
| valoare p | 0,0024 | | | 0,0011 | | | <0,0001 | | |

LS = cel mai mic pătrat; IC = interval de confidență; STSN = Scor total simptome nazale; SNOT-22 = Chestionar privind Testul 22 pentru rezultate sino‑nazale; UPSIT = Test identificare simț olfactiv efectuat de Universitatea din Pennsylvania; DMI = diferență minimă importantă.

**Figura 1 Modificare medie față de valoarea inițială a scorului privind congestia nazală și modificare medie față de valoarea inițială a scorului privind polipoza nazală, pe grupe de tratament din studiul 1 și studiul 2 privind polipoza nazală**



Modificare medie față de valoarea inițială a scorului privind polipii nazali

Privind congestia nazalaă

**-1.25**

**-1.25**

**-1.00**

**-1.00**

**-0.75**

**-0.75**

**-0.50**

**-0.50**

**-0.25**

**-0.25**

**0.00**

**0.00**

**0.25**

**0.25**

Modificare medie față de valoarea inițială a scorului privind polipii nazali

**Val. inițială**

**săpt.**

**săpt.**

**24**

**20**

**16**

**12**

**8**

**4**

**4**

**8**

**12**

Analiză secundară a eficacității

**16**

**20**

**24**

**Val. inițială**

Analiză primară a eficacității

Analiză primară a eficacității

Analiză secundară a eficacității

Studiul 2 / Placebo (N=65)

Studiul 2 / Omalizumab (N=62)

Studiul 2 / Placebo (N=65)

Studiul 2 / Omalizumab (N=62)

Studiul 1 / Placebo (N=66)

Studiul 1 / Omalizumab (N=72)

Studiul 1 / Placebo (N=66)

Studiul 1 / Omalizumab (N=72)

Într‑o analiză centralizată prespecificată a tratamentului de salvare (corticosteroizi sistemici administrați timp de ≥3 zile consecutive sau polipectomie nazală) pe o perioadă de tratament de 24 săptămâni, procentul de pacienți care au necesitat tratament de salvare a fost mai mic la cei care au utilizat omalizumab comparativ cu cei care au utilizat placebo (2,3%, respectiv 6,2%). Riscul relativ asociat cu administrarea anterioară de tratament de salvare la pacienții care au utilizat omalizumab comparativ cu placebo a fost de 0,38 (IC 95%: 0,10, 1,49). În niciunul dintre studii nu au fost raportate operații chirurgicale sino-nazale.

Eficacitatea și siguranța pe termen lung ale tratamentului cu omalizumab la pacienții cu RSCcPN, care au participat în studiile clinice 1 și 2 privind polipoza nazală, au fost evaluate într‑un studiu deschis, de extensie. Datele privind eficacitatea, provenite din acest studiu, sugerează faptul că beneficiul clinic adus în săptămâna 24 a fost menținut până în săptămâna 52. Datele privind siguranța au corespuns, în general, profilului de siguranță cunoscut al omalizumab.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Farmacocinetica omalizumab a fost studiată la pacienţii adulţi şi adolescenţi cu astm alergic, ca și la pacienții adulți cu RSCcPN. Caracteristicile farmacocinetice generale ale omalizumab sunt similare la aceste categorii de pacienți.

Absorbţie

După administrarea subcutanată, omalizumab este absorbit cu o biodisponibilitate medie absolută de 62%. După o singură administrare subcutanată la pacienţii adulţi şi adolescenţi cu astm bronşic, omalizumab a fost absorbit lent, atingând concentraţii plasmatice maxime după o perioadă medie de 7‑8 zile. Farmacocinetica omalizumab este lineară pentru doze mai mari de 0,5 mg/kg. După administrarea de doze repetate de omalizumab, la starea de echilibru, ariile de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp, din Ziua 0 până în Ziua 14, au fost de până la 6 ori mai mari decât cele după prima doză.

Administrarea Xolair fabricat ca formulă liofilizată sau lichidă a condus la profiluri plasmatice similare de concentraţie-timp ale omalizumab.

Distribuţie

*In vitro*, omalizumab formează cu IgE complexe de dimensiuni limitate. *In vitro* şi *in vivo* nu au fost observate complexe precipitate şi complexe cu masa moleculară mai mare de un milion Daltoni. La pacienţi, după administrare subcutanată, volumul aparent de distribuţie a fost de 78 ± 32 ml/kg.

Eliminare

Clearance-ul omalizumab implică procesele de eliminare ale IgG, precum şi clearance-ul prin legare specifică şi formare de complexe cu ligandul ţintă, IgE. Eliminarea IgG la nivel hepatic cuprinde degradarea în sistemul reticulo-endotelial şi celulele endoteliale. De asemenea, IgG intacte sunt eliminate prin bilă. La pacienţii cu astm bronşic, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a omalizumab este în medie 26 zile, cu un clearance mediu aparent de 2,4 ± 1,1 ml/kg şi zi. În plus, prin dublarea greutăţii corporale se dublează aproximativ clearance-ul aparent.

Caracteristici la populaţiile de pacienţi

*Vârstă, rasă/etnie, sex, indice de masă corporală*

S-au analizat proprietăţile farmacocinetice populaţionale ale omalizumab pentru a evalua efectele asupra caracteristicilor demografice. Analizele acestor date limitate sugerează că nu sunt necesare ajustări ale dozei în funcţie de vârstă (6‑76 ani pentru pacienții cu astm alergic; 18 până la 75 ani pentru pacienții cu RSCcPN), rasă/etnie, sex sau indice de masă corporală (vezi pct. 4.2).

*Insuficienţă renală şi hepatică*

Nu există date farmacocinetice sau farmacodinamice pentru pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Siguranţa omalizumab a fost studiată pe maimuţele cynomolgus, deoarece omalizumab se leagă cu afinitate similară de IgE umane şi ale cynomolgus. După administrare subcutanată sau intravenoasă de doze repetate, la unele maimuţe s-au detectat anticorpi ai omalizumab. Cu toate acestea, nu s-a observat toxicitate aparentă precum tulburări mediate prin complexe imune sau citotoxicitate dependentă de complement. Nu există dovezi ale unui răspuns anafilactic determinat de degranularea mastocitelor la maimuţele cynomolgus.

Administrarea cronică de omalizumab la valori ale dozei de până la 250 mg/kg (de minim 14 ori doza clinică maximă în mg/kg conform tabelului recomandat de dozare) a fost bine tolerată la primatele non-umane (animale adulte şi tinere), cu excepţia scăderii trombocitelor, dependente de doză şi de vârstă, cu o sensibilitate crescută la animalele tinere. Concentraţia plasmatică necesară pentru a produce o scădere cu 50% a numărului de trombocite faţă de valoarea iniţială la o maimuţă adultă cynomolgus a fost de aproximativ 4 până la 20 de ori mai mare decât concentraţiile plasmatice clinice maxime anticipate. În plus, la maimuţele cynomolgus, la locurile de injectare s-au observat hemoragie acută şi inflamaţie.

Nu s-au efectuat studii specifice de carcinogenitate cu omalizumab.

În studiile de reproducere la maimuţele cynomolgus, doze de până la 75 mg/kg pe săptămână (de minim 8 ori doza clinică maximă recomandată în mg/kg pe o perioadă de 4 săptămâni), administrate subcutanat, nu au evidenţiat toxicitate maternă, embriotoxicitate sau teratogenitate, când au fost administrate în timpul organogenezei şi nu au evidenţiat reacţii adverse asupra creşterii fetale sau neonatale, când au fost administrate în timpul ultimei perioade a sarcinii, al naşterii şi alăptării.

La maimuţele cynomolgus, omalizumab se excretă în laptele matern. Concentraţiile din lapte ale omalizumab au fost 0,15% din concentraţiile serice materne.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Pulbere

Zahăr

Histidină

Clorhidrat de histidină monohidrat

Polisorbat 20

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

**6.2 Incompatibilităţi**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

**6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

După reconstituire

Stabilitatea fizică şi chimică a medicamentului reconstituit a fost demonstrată pentru 8 ore la 2°C până la 8°C şi pentru 4 ore la 30°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie să fie utilizat imediat după reconstituire. Dacă nu este utilizat imediat, intervalul şi condiţiile de păstrare înaintea utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului şi, în mod normal, nu trebuie să depăşească 8 ore la 2°C până la 8°C sau 2 ore la 25°C.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Flacon cu pulbere: Flacon din sticlă de tip I, incoloră, transparentă, cu dop din cauciuc butilic şi sistem de sigilare flip-off de culoare gri.

Fiolă cu solvent: Fiolă din sticlă de tip I, incoloră, transparentă, care conţine 2 ml apă pentru preparate injectabile.

Ambalaj cu un flacon cu pulbere pentru soluţie injectabilă şi o fiolă cu apă pentru preparate injectabile.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Xolair 75 mg pulbere pentru soluţie injectabilă este livrat într-un flacon de unică folosinţă.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie să fie utilizat imediat după reconstituire (vezi pct. 6.3).

Medicamentul liofilizat are nevoie de 15‑20 minute pentru a se dizolva, deşi, în unele cazuri, poate dura mai mult. Medicamentul complet reconstituit este limpede până la puţin opalescent, incolor până la galben-maroniu deschis, şi poate prezenta câteva bule mici sau spumă împrejurul marginii flaconului. Datorită vâscozităţii medicamentului, trebuie avut grijă pentru a extrage tot medicamentul din flacon înaintea eliminării aerului sau a soluţiei în exces din seringă, pentru a obţine 0,6 ml.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/05/319/001

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 25 octombrie 2005

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 22 iunie 2015

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 150 mg pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Un flacon conţine 150 mg omalizumab\*.

După reconstituire, un flacon conţine omalizumab 125 mg/ml (150 mg în 1,2 ml).

\*Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat produs pe o linie de celule mamifere din ovar de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

Pulbere: liofilizat de culoare albă până la aproape albă

Solvent: soluție limpede și incoloră.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Astm alergic

Xolair este indicat la adulţi, adolescenţi şi copii (cu vârsta cuprinsă între 6 până la < de 12 ani).

Tratamentul cu Xolair trebuie avut în vedere numai la pacienţii cu astm bronşic mediat cu certitudine de IgE (imunoglobulină E) (vezi pct. 4.2).

*Adulţi şi adolescenţi (cu vârsta de 12 ani şi peste)*

Xolair este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătăţirea controlului astmului bronşic la pacienţii cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate *in vitro* la un alergen permanent din aer şi care au funcţia pulmonară redusă (FEV1 <80%), precum şi simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruşte în timpul nopţii şi care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi şi agonişti beta 2 cu acţiune de lungă durată.

*Copii (cu vârsta între 6 şi <12 ani)*

Xolair este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătăţirea controlului astmului bronşic la pacienţii cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate *in vitro* la un alergen permanent din aer şi simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruşte în timpul nopţii şi care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi şi agonişti beta 2 cu acţiune de lungă durată.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

Xolair este indicat ca terapie adjuvantă, în asociere cu corticosteroizi cu administrare intranazală (CSIN), în tratamentul adulților (cu vârsta de 18 ani și peste) cu RSCcPN severă la care terapia cu CSIN nu asigură controlul adecvat al bolii.

Urticarie spontană cronică (USC)

Xolair este indicat ca tratament adjuvant al urticariei spontane cronice la pacienţi adulţi şi adolescenţi (12 ani şi peste această vârstă), cu răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul trebuie iniţiat de către medici calificaţi în diagnosticarea şi tratamentul astmului bronşic sever persistent, rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală (RSCcPN) sau urticariei spontane cronice.

Doze

*Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

Stabilirea dozei pentru astm alergic și RSCcPN urmează aceleași principii de dozare. Doza şi frecvenţa administrării adecvate de omalizumab pentru aceste afecțiuni sunt stabilite în funcţie de cantitatea iniţială de IgE (UI/ml), determinată înainte de începerea tratamentului şi greutatea corporală (kg). Înainte de administrarea dozei iniţiale, pacienţilor trebuie să li se determine concentraţia IgE prin orice determinare uzuală a IgE totale serice, pentru stabilirea dozei. Pe baza acestor determinări, pentru fiecare administrare pot fi necesare 75 până la 600 mg de omalizumab, administrate fracţionat în 1 până la 4 injectări.

Este puţin probabil ca pacienţii cu astm alergic, cu concentraţia IgE inițială mai mică de 76 UI/ml să obţină beneficii terapeutice (vezi pct. 5.1). Înaintea iniţierii terapiei, medicii care prescriu acest medicament trebuie să se asigure că pacienţii adulţi şi adolescenţi cu valori ale concentraţiei IgE mai mici de 76 UI/ml şi copii (cu vârsta de la 6 până la <12 ani) cu valori ale concentraţiei IgE mai mici de 200 UI/ml prezintă reactivitate certă (RAST) *in vitro* la un alergen permanent.

În Tabelul 1 puteţi vedea o schemă de conversie, iar Tabelele 2 şi 3 prezintă schemele privind determinarea dozei.

Omalizumab nu trebuie administrat pacienţilor care, înainte de începerea tratamentului, prezintă valori ale concentraţiei plasmatice de IgE sau ale greutăţii corporale, exprimate în kilograme, în afara limitelor din tabelul de dozare.

Doza maximă recomandată este de 600 mg omalizumab la fiecare două săptămâni.

**Tabelul 1 Conversia dozei din mg în număr de flacoane, număr de injectări şi volum total de injectat pentru fiecare administrare**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Doză (mg) | Număr de flacoane | | Număr de injectări | Volum total de injectat (ml) |
|  | 75 mg a | 150 mg b |  |  |
| 75 | 1c | 0 | 1 | 0,6 |
| 150 | 0 | 1 | 1 | 1,2 |
| 225 | 1c | 1 | 2 | 1,8 |
| 300 | 0 | 2 | 2 | 2,4 |
| 375 | 1c | 2 | 3 | 3,0 |
| 450 | 0 | 3 | 3 | 3,6 |
| 525 | 1c | 3 | 4 | 4,2 |
| 600 | 0 | 4 | 4 | 4,8 |
| a 0,6 ml = volumul maxim ce poate fi utilizat per flacon (Xolair 75 mg). | | | | |
| b 1,2 ml = volumul maxim ce poate fi utilizat per flacon (Xolair 150 mg). | | | | |
| c sau utilizaţi 0,6 ml dintr-un flacon de 150 mg. | | | | |

**Tabelul 2 ADMINISTRAREA LA FIECARE 4** **SĂPTĂMÂNI. Dozele de omalizumab (miligrame per doză) administrate prin injectare subcutanată la fiecare 4** **săptămâni**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Greutate corporală (kg)** | | | | | | | | | |
| **Concen-traţie iniţială IgE (UI/ml)** | ≥20‑  25\* | >25‑  30\* | >30‑  40 | >40‑  50 | >50‑  60 | >60‑  70 | >70‑  80 | >80‑  90 | >90-125 | >125-150 |
| ≥30‑100 | 75 | 75 | 75 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 |
| >100‑200 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | 450 | 600 |
| >200‑300 | 150 | 150 | 225 | 300 | 300 | 450 | 450 | 450 | 600 |  |
| >300‑400 | 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 |  |  |  |  | ADMINISTRARE LA FIECARE 2 SĂPTĂMÂNI  VEZI TABEL 3 | | | | |  |
| >900-1 000 |  |  |  |  |  |
| >1 000-1 100 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

\*Greutatea corporală sub 30 kg nu a fost studiată în studiul pivot pentru RSCcPN.

**Tabelul 3 ADMINISTRAREA LA FIECARE 2** **SĂPTĂMÂNI. Dozele de omalizumab (miligrame per doză) administrate prin injectare subcutanată la fiecare 2** **săptămâni**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Greutate corporală (kg)** | | | | | | | | | |
| **Concen-traţie iniţială IgE (UI/ml)** | ≥20‑  25\* | >25‑  30\* | >30‑  40 | >40‑  50 | >50‑  60 | >60‑  70 | >70‑  80 | >80‑  90 | >90-125 | >125-150 |
| ≥30‑100 | ADMINISTRARE LA FIECARE 4 SĂPTĂMÂNI  VEZI TABEL 2 | | | | |  |  |  |  |  |
| >100‑200 |  |  |  |  |  |
| >200‑300 |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 375 |
| >300‑400 |  |  |  |  |  |  |  |  | 450 | 525 |
| >400‑500 |  |  |  |  |  |  | 375 | 375 | 525 | 600 |
| >500‑600 |  |  |  |  |  | 375 | 450 | 450 | 600 |  |
| >600‑700 |  | 225 |  |  | 375 | 450 | 450 | 525 |  |  |
| >700‑800 | 225 | 225 | 300 | 375 | 450 | 450 | 525 | 600 |  |  |
| >800‑900 | 225 | 225 | 300 | 375 | 450 | 525 | 600 |  |  |  |
| >900-1 000 | 225 | 300 | 375 | 450 | 525 | 600 |  |  |  |  |
| >1 000-1 100 | 225 | 300 | 375 | 450 | 600 |  |  |  |  |  |
| >1 100-1 200 | 300 | 300 | 450 | 525 | 600 | Date insuficiente pentru a recomanda o doză | | | | |
| >1 200-1 300 | 300 | 375 | 450 | 525 |  |  |  |  |  |  |
| >1 300-1 500 | 300 | 375 | 525 | 600 |  |  |  |  |  |  |

\*Greutatea corporală sub 30 kg nu a fost studiată în studiul pivot pentru RSCcPN.

*Durata tratamentului, monitorizare şi ajustări ale dozei*

*Astm alergic*

Xolair este destinat tratamentului de lungă durată.Studiile clinice au demonstrat că durează cel puţin 12‑16 săptămâni ca tratamentul să-şi dovedească eficacitatea. La 16 săptămâni de la începerea tratamentului cu Xolair, pacienţii trebuie evaluaţi de către medicii acestora, pentru determinarea eficacităţii tratamentului, înaintea administrării unor injecţii suplimentare. Decizia de continuare a tratamentului după 16 săptămâni sau ulterior trebuie să fie argumentată de observarea unei îmbunătăţiri semnificative în ceea ce priveşte controlul general al astmului bronşic (vezi pct. 5.1; Evaluarea generală de către medic a eficacităţii tratamentului).

*Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

În studiile clinice pentru RSCcPN, au fost observate modificări ale scorului privind polipii nazali (SPN) și ale scorului privind congestia nazală (SCN) la 4 săptămâni. Necesitatea continuării terapiei trebuie reevaluată periodic în funcție de severitatea bolii pacientului și de nivelul de control al bolii.

*Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

Întreruperea tratamentului conduce, în general, la recurenţa concentraţiilor crescute de IgE libere şi a simptomelor asociate. Concentraţiile totale ale IgE cresc în timpul tratamentului şi rămân crescute timp de până la un an de la întreruperea acestuia. Prin urmare, o nouă determinare a concentraţiilor de IgE în timpul tratamentului nu poate fi utilizată ca indicator pentru determinarea dozelor. Determinarea dozelor în cazul întreruperii tratamentului pe timp de mai puţin de un an trebuie să se bazeze pe concentraţiile plasmatice ale IgE obţinute la determinarea iniţială a dozei. Concentraţiile serice totale ale IgE pot fi determinate din nou pentru stabilirea dozei, dacă tratamentul a fost întrerupt timp de un an sau mai mult.

Dozele trebuie ajustate în cazul unor modificări semnificative ale greutăţii corporale (vezi Tabelele 2 şi 3).

*Urticarie spontană cronică (USC)*

Doza recomandată este de 300 mg, administrată prin injectare subcutanată, la intervale de patru săptămâni.

Medicilor prescriptori li se recomandă să evalueze periodic necesitatea continuării tratamentului.

Experienţa din studiile clinice privind tratamentul de lungă durată pentru această indicaţie este descrisă la pct. 5.1.

*Grupe speciale de pacienţi*

*Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani şi peste)*

Datele disponibile privind administrarea omalizumab la pacienţii cu vârsta peste 65 de ani sunt limitate, dar nu există nicio dovadă că pacienţii vârstnici necesită o doză diferită faţă de pacienţii adulţi tineri.

*Insuficienţă renală sau hepatică*

Nu au fost efectuate studii privind efectul funcţiei renale sau hepatice afectate asupra farmacocineticii omalizumabului. Din cauza faptului că clearance-ul omalizumabului la doze clinice este dominat de sistemul reticulo-endotelial (SRE), este improbabil ca acesta să fie modificat de insuficienţa renală sau hepatică. Deoarece nu se recomandă o anumită ajustare a dozei pentru aceşti pacienţi, omalizumab trebuie administrat cu precauţie (vezi pct. 4.4).

*Copii şi adolescenţi*

În astmul alergic, siguranţa şi eficacitatea omalizumab la pacienţii cu vârsta sub 6 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

În RSCcPN, siguranța și eficacitatea omalizumab la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

În USC, siguranţa şi eficacitatea omalizumab la pacienţii copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Doar pentru administrare subcutanată. Omalizumab nu trebuie administrat pe cale intravenoasă sau intramusculară.

Dozele de peste 150 mg (Tabelul 1) trebuie administrate în două sau mai multe locuri de injectare.

Xolair pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă este destinat administrării numai de către un cadru medical.

Pentru instrucţiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6 şi, de asemenea, informaţiile pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii din prospect.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Informaţii generale

Omalizumab nu este indicat pentru tratamentul crizelor acute de astm bronşic, bronhospasmului acut sau stării de rău astmatic.

Omalizumab nu a fost studiat la pacienţii cu sindrom hiperimunoglobulinic E sau aspergiloză bronhopulmonară alergică sau pentru profilaxia reacţiilor anafilactice, inclusiv a celor provocate de alergeni alimentari, dermatită atopică sau rinită alergică. Omalizumab nu este indicat pentru tratamentul acestor afecţiuni.

Tratamentul cu omalizumab nu a fost studiat la pacienţii cu tulburări autoimune, condiţii mediate de complexe imune sau cu insuficienţă renală sau hepatică pre-existente (vezi pct. 4.2). Se recomandă prudenţă atunci când omalizumab este administrat la aceste populaţii de pacienţi.

După începerea tratamentului cu omalizumab, nu se recomandă întreruperea bruscă a corticosteroizilor administraţi sistemic sau inhalator în astmul alergic sau RSCcPN. Reducerea dozei de corticosteroizi trebuie efectuată sub supravegherea directă a unui medic şi poate fi necesar ca aceasta să fie efectuată gradat.

Tulburări ale sistemului imunitar

*Reacţii alergice de tip I*

Pot apărea reacţii alergice locale sau sistemice de tip I, inclusiv anafilaxie şi şoc anafilactic, în momentul administrării omalizumab, chiar și după o lungă durată de tratament. Totuși, majoritatea acestor reacţii au apărut în interval de 2 ore de la prima şi următoarele injectări de omalizumab, dar unele au apărut după 2 ore şi chiar după mai mult de 24 ore de la injectare. Cele mai multe reacții anafilactice au apărut după administrarea primelor 3 doze de omalizumab. Antecedentele de anafilaxie care nu sunt asociate cu administrarea omalizumab pot constitui un factor de risc pentru apariția anafilaxiei în urma administrării omalizumab. De aceea, întotdeauna trebuie să fie disponibile pentru utilizare, imediat după administrarea de omalizumab, medicamente pentru tratamentul reacţiilor anafilactice. Dacă apar o reacție anafilactică sau alte reacții alergice grave, administrarea omalizumab trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat tratament adecvat. Pacienţii trebuie informaţi că sunt posibile reacţii de acest tip şi, în cazul apariţiei reacţiilor alergice, trebuie solicitată îngrijire medicală promptă.

Au fost detectaţi anticorpi la omalizumab la un număr mic de pacienţi în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.8). Relevanţa clinică a anticorpilor anti-omalizumab nu este bine înţeleasă.

*Boala serului*

Boala serului şi reacţii asemănătoare bolii serului, care sunt reacţii alergice de tip III întârziate, au fost observate la pacienţii trataţi cu anticorpi monoclonali umanizaţi, din care face parte omalizumab. Mecanismul fiziopatologic sugerat include formarea şi depunerea de complexe imune datorită dezvoltării de anticorpi împotriva omalizumab. De obicei, debutul a avut loc la 1‑5 zile de la administrarea primei injecţii sau a injecţiilor ulterioare, şi după un tratament de lungă durată. Simptomele care sugerează boala serului includ artrită/artralgii, erupţii cutanate (urticarie sau alte forme), febră şi limfadenopatie. Antihistaminicele şi corticosteroizii pot fi utili pentru prevenirea sau tratarea acestei afecţiuni, iar pacienţii trebuie sfătuiţi să raporteze orice simptome suspectate.

*Sindromul Churg-Strauss şi sindromul hipereozinofilic*

Rar, pacienţii cu astm bronşic sever pot prezenta sindrom hipereozinofilic sistemic sau vasculită granulomatoasă eozinofilică alergică (Sindrom Churg-Strauss), ambele fiind de obicei tratate cu corticosteroizi cu administrare sistemică.

În cazuri rare, pacienţii trataţi cu medicamente antiasmatice, inclusiv omalizumab, pot prezenta sau dezvolta eozinofilie sistemică şi vasculită. Aceste evenimente sunt frecvent asociate cu reducerea tratamentului cu corticosteroizi administraţi oral.

La aceşti pacienţi, medicul trebuie să fie atent la apariţia eozinofiliei marcate, erupţiilor vasculitice, agravarea simptomelor pulmonare, anomaliilor sinusurilor paranazale, complicaţiilor cardiace şi/sau neuropatiei.

În toate cazurile severe ale tulburărilor sistemului imunitar menţionate mai sus trebuie avută în vedere întreruperea administrării omalizumab.

Infestări parazitare (helminţi)

IgE pot fi implicate în răspunsul imunitar în cazul unor infestări helmintice. Un studiu placebo controlat la pacienţii alergici, cu risc crescut cronic de infestare helmintică, a demonstrat o uşoară creştere a proporţiei de infestare la asocierea omalizumab, deşi durata, severitatea şi răspunsul la tratament ale infestărilor au fost nemodificate. Proporţia de infestare helmintică în programul clinic general, care nu a fost conceput pentru detectarea acestor infestări, a fost mai mică de 1 la 1 000 pacienţi. Cu toate acestea, este necesară prudenţă la pacienţii cu risc crescut de infestări helmintice, în special în cazul călătoriilor în zone în care infestările helmintice sunt endemice. În cazul în care pacienţii nu răspund la tratamentul anti-helmintic recomandat, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu omalizumab.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Deoarece IgE poate fi implicată în răspunsul imunologic la anumite infestări helmintice, omalizumab poate reduce indirect eficacitatea medicamentelor administrate pentru tratarea infestărilor helmintice sau a altor infestări parazitice (vezi pct. 4.4).

Enzimele citocromului P450, pompele de eflux şi mecanismele de legare a proteinelor nu sunt implicate în clearance-ul omalizumab; de aceea, potenţialul interacţiunilor este mic. Nu s-au efectuat studii specifice de interacţiune ale omalizumab cu medicamente sau vaccinuri. Nu există motive farmacologice pe baza cărora să se presupună că medicamentele prescrise uzual, utilizate pentru tratamentul astmului bronşic, RSCcPN sau USC, vor interacţiona cu omalizumab.

Astm alergic

În studiile clinice, omalizumab a fost frecvent utilizat în asociere cu corticosteroizi inhalatori şi orali, agonişti beta inhalatori cu acţiune de scurtă durată şi cu acţiune de lungă durată, modificatori de leucotriene, teofiline şi antihistaminice orale. Nu au existat indicii că siguranţa omalizumab a fost modificată de aceste medicamente utilizate frecvent pentru tratamentul astmului bronşic. Există date limitate privind utilizarea omalizumab în asociere cu imunoterapie specifică (tratament de hiposensibilizare). În cadrul unui studiu clinic în care omalizumab a fost administrat concomitent cu imunoterapie, s-a stabilit că siguranţa şi eficacitatea privind utilizarea omalizumab cu imunoterapia specifică nu sunt diferite faţă de administrarea omalizumab în monoterapie.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

În studiile clinice, omalizumab a fost utilizat în asociere cu spray imtranazal cu mometazonă conform protocolului. Alte medicamente administrate concomitent, utilizate frecvent, au inclus alți corticosteroizi cu administrare intranazală, bronhodilatori, antihistaminice, antagoniști ai receptorilor de leukotriene, adrenergice/simpatomimetice și anestezice nazale cu administrare locală. Nu a existat nicio indicație conform căreia siguranța omalizumab a fost modificată în urma utilizării concomitente a acestor medicamente frecvent folosite.

Urticarie spontană cronică (USC)

În studiile clinice cu USC, omalizumab a fost utilizat în asociere cu antihistaminice (anti-H1, anti-H2) şi antagonişti ai receptorilor de leukotriene (LTRAs). Nu au existat dovezi conform cărora siguranţa omalizumab a fost modificată când acesta a fost utilizat împreună cu aceste medicamente, în ce priveşte profilul cunoscut de siguranţă în astmul alergic. În plus, o analiză a farmacocineticii nu a evidenţiat niciun efect relevant al antihistaminicelor H2 şi LTRAs asupra farmacocineticii omalizumabului (vezi pct. 5.2).

Copii şi adolescenţi

Studiile clinice privind USC au inclus câţiva pacienţi cu vârste cuprinse între 12 şi 17 ani, cărora li s-a administrat omalizumab împreună cu antihistaminice (anti-H1, anti-H2) şi LTRAs. Nu au fost efectuate studii la copiii cu vârsta sub 12 ani.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Un volum moderat de date privind femeile gravide (între 300 și 1 000 rezultate ale sarcinilor), pe baza registrului de sarcini și raportărilor spontane de după punerea pe piață, nu evidențiază toxicitate care să determine malformații sau toxicitate fetală/neonatală. Un studiu prospectiv de înregistrare privind sarcina (EXPECT), efectuat la 250 femei gravide cu astm bronșic, expuse la omalizumab, a evidențiat faptul că prevalența anomaliilor congenitale majore a fost similară (8,1% comparativ cu 8,9%) între EXPECT și pacienți cu boală similară (astm bronșic moderat și sever). Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale studiului, inclusiv eșantionul redus de participanți și design-ul nerandomizat.

Omalizumab traversează bariera placentară. Cu toate acestea, studiile la animale nu au evidenţiat efecte toxice dăunătoare nici directe, nici indirecte asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3).

Omalizumab a fost asociat cu scăderea, dependentă de vârstă a plachetelor sanguine la primatele non-umane, cu o sensibilitate relativ crescută la animalele tinere (vezi pct. 5.3).

Dacă este clinic necesar, utilizarea omalizumab poate fi avută în vedere în timpul sarcinii.

Alăptarea

Imunoglobulinele G (IgGs) sunt prezente în laptele uman și, prin urmare, se anticipează că omalizumab va fi prezent în laptele uman. Datele la primate altele decât oameni au evidenţiat excreţia omalizumab în lapte (vezi pct. 5.3).

Studiul EXPECT, care a inclus 154 sugari care au fost expuși la omalizumab în timpul sarcinii și pe durata alăptării, nu a evidențiat efecte adverse asupra sugarului alăptat. Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale studiului, inclusiv eșantionul redus de participanți și design‑ul nerandomizat.

Administrate oral, proteinele imunoglobulină G sunt supuse proteolizei intestinale și au nivel redus de biodisponibilitate. Nu sunt anticipate efecte asupra nou‑născuților/sugarilor alăptați. Ca urmare, dacă este clinic necesar, utilizarea omalizumab poate fi avută în vedere în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om pentru omalizumab. În studiile non-clinice, special concepute, privind fertilitatea, la primate altele decât oameni, inclusiv studiile referitoare la împerechere, nu s-au observat afectarea fertilităţii la masculi sau femele, după administrarea de doze repetate la niveluri de dozare de până la 75 mg/kg. Suplimentar, nu au fost observate efecte de genotoxicitate în cadrul unui studiu non-clinic, separat, privind genotoxicitatea (vezi pct. 5.3).

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Omalizumab nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

*Rezumatul profilului de siguranţă*

În timpul studiilor clinice privind astmul alergic la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste, cele mai frecvente reacţii adverse raportate au fost cefaleea și reacţiile la locul injectării, incluzând durere la locul injectării, inflamaţie, eritem, prurit. În studiile clinice la copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi < de 12 ani, reacţiile adverse cel mai frecvent raportate au inclus cefalee, pirexie şi dureri în regiunea abdominală superioară. Majoritatea acestor reacţii au avut o severitate uşoară sau moderată. În studii clinice la pacienți cu vârsta ≥18 ani cu RSCcPN, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost cefalee, amețeală, artralgie, durere în partea superioară a abdomenului și reacții la locul de injectare.

*Listă sub formă de tabel privind reacţiile adverse*

Tabelul 4 prezintă reacţiile adverse înregistrate în studiile clinice în întregul grup de siguranţă cu astm alergic și RSCcPN tratat cu Xolair, clasificate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme şi organe şi frecvenţă. În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii. Categoriile de frecvenţă sunt definite astfel: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥1/1 000 şi <1/100), rare (≥1/10 000 şi <1/1 000) şi foarte rare (<1/10 000). Reacţiile raportate după punerea pe piaţă sunt prezentate cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 4 Reacţii adverse în astmul alergic și RSCcPN**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infecţii şi infestări** | |
| Mai puţin frecvente | Faringită |
| Rare | Infestări parazitare |
| **Tulburări hematologice şi limfatice** | |
| Cu frecvenţă necunoscută | Trombocitopenie idiopatică, incluzând cazuri severe |
| **Tulburări ale sistemului imunitar** | |
| Rare | Reacţie anafilactică, alte afecţiuni alergice grave, apariţia de anticorpi anti-omalizumab |
| Cu frecvenţă necunoscută | Boala serului, poate include febră şi limfadenopatie |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | |
| Frecvente | Cefalee\* |
| Mai puţin frecvente | Sincopă, parestezie, somnolenţă, ameţeli# |
| **Tulburări vasculare** | |
| Mai puţin frecvente | Hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitor |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** | |
| Mai puţin frecvente | Bronhospasm alergic, tuse |
| Rare | Edem laringian |
| Cu frecvenţă necunoscută | Vasculită granulomatoasă alergică (de exemplu sindrom Churg-Strauss) |
| **Tulburări gastro-intestinale** | |
| Frecvente | Dureri în regiunea abdominală superioară\*\*,# |
| Mai puţin frecvente | Semne şi simptome dispeptice, diaree, greaţă |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** | |
| Mai puţin frecvente | Fotosensibilitate, urticarie, erupţie cutanată tranzitorie, prurit |
| Rare | Angioedem |
| Cu frecvenţă necunoscută | Alopecie |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** | |
| Frecvente | Artralgie† |
| Rare | Lupus eritematos sistemic (LES) |
| Cu frecvenţă necunoscută | Mialgie, edeme la nivelul articulaţiilor |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** | |
| Foarte frecvente | Pirexie\*\* |
| Frecvente | Reacţii la locul injectării, precum inflamaţie, eritem, durere, prurit |
| Mai puţin frecvente | Simptome asemănătoare gripei, edeme la nivelul braţelor, creşteri în greutate, fatigabilitate |

\*: Foarte frecvente la copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi < de 12 ani

\*\*: La copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi < de 12 ani

#: Frecvente în studiile privind polipii nazali

†: Cu frecvenţă necunoscută în studiile privind astmul alergic

Urticarie spontană cronică (CSU)

*Rezumatul profilului de siguranţă*

Siguranţa şi tolerabilitatea omalizumabului au fost investigate la administrarea dozelor de 75 mg, 150 mg şi 300 mg, la intervale de patru săptămâni, la 975 pacienţi cu USC, dintre care la 242 s-a administrat placebo. Per total, 733 pacienţi au fost trataţi cu omalizumab timp de până la 12 săptămâni şi 490 pacienţi au fost trataţi timp de până la 24 săptămâni. Dintre aceştia, 412 pacienţi au fost trataţi timp de până la 12 săptămâni, iar 333 pacienţi au fost trataţi timp de până la 24 săptămâni, cu administrarea unei doze de 300 mg.

*Listă sub formă de tabel a reacţiilor adverse*

Un tabel separat (Tabel 5) indică faptul că reacţiile adverse asociate indicaţiei USC care rezultă din diferenţele de dozare şi cele privind populaţiile de tratament (cu factori de risc semnificativ diferiţi, co-morbidităţi, medicaţii concomitente şi vârstă [de exemplu studiile privind astmul au inclus copii cu vârste de 6‑12 ani]).

Tabelul 5 enumeră reacţiile adverse (evenimente care apar la ≥1% pacienţi din orice grup de tratament şi ≥2% mai frecvent la orice grup de tratament cu omalizumab decât la administrarea placebo (după o analiză medicală)), raportate la administrarea a 300 mg în cadrul a trei studii centralizate, de fază III. Reacţiile adverse prezentate sunt împărţite în două grupe: cele identificate în perioada de tratament de 12 săptămâni şi cele identificate în perioada de tratament de 24 săptămâni.

Reacţiile adverse sunt enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate, organe şi sisteme. În cadrul fiecărei clase de aparate, organe şi sisteme, reacţiile adverse sunt enumerate în funcţie de frecvenţă, cu cele mai frecvente reacţii menţionate mai întâi. Categoria de frecvenţă corespunzătoare fiecărei reacţii adverse se bazează pe următoarea convenţie: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1 000 şi <1/100); rare (≥1/10 000 şi <1/1 000); foarte rare (<1/10 000) şi cu frecvenţă necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 5 Reacţii adverse din baza de date de siguranţă centralizată privind USC (ziua 1 până la săptămâna 24) la administrarea omalizumab 300 mg**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **12 săptămâni** | **Omalizumab studiile 1, 2 şi 3 centralizate** | | **Categoria de frecvenţă** |
| Placebo N=242 | 300 mg N=412 |  | |
| **Infecţii şi infestări** | | | |
| Sinuzită | 5 (2,1%) | 20 (4,9%) | Frecvente | |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | | | |
| Cefalee | 7 (2,9%) | 25 (6,1%) | Frecvente | |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** | | | |
| Artralgie | 1 (0,4%) | 12 (2,9%) | Frecvente | |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** | | | | |
| Reacţie la locul de administrare\* | 2 (0,8%) | 11 (2,7%) | Frecvente | |
| **24 săptămâni** | **Omalizumab studiile 1 şi 3 centralizate** | | **Categoria de frecvenţă** |
| Placebo N=163 | 300 mg N=333 |  | |
| **Infecţii şi infestări** | | | |
| Infecţie a căilor respiratorii superioare | 5 (3,1%) | 19 (5,7%) | Frecvente | |

\* Deşi nu se evidenţiază o diferenţă de 2% comparativ cu placebo, au fost incluse reacţiile la locul de administrare deoarece toate cazurile au fost evaluate prin prisma cauzei asociate tratametului studiat.

În cadrul unui studiu desfășurat pe parcursul a 48 săptămâni, la 81 de pacienți cu UCS s-a administrat omalizumab 300 mg la interval de 4 săptămâni (vezi pct. 5.1). Profilul de siguranță al utilizării pe termen lung a fost similar profilului de siguranță observat în cadrul studiilor desfășurate pe o perioadă de 24 săptămâni pentru indicația UCS.

Descrierea anumitor reacţii adverse

*Tulburări ale sistemului imunitar*

Pentru informaţii suplimentare, vezi pct. 4.4.

*Anafilaxie*

În timpul studiilor clinice, reacţiile anafilactice au fost rare. Totuşi, datele de după punerea pe piaţă în urma unei cercetări cumulate în baza de date de siguranţă au evidenţiat un total de 898 cazuri de anafilaxie. Pe baza unei expuneri estimate de 566 923 pacienţi ani, aceasta a determinat o rată de raportare de aproximativ 0,20%.

*Evenimente arteriale tromboembolice (EAT)*

În cadrul studiilor clinice controlate şi în timpul analizelor intermediare ale unui studiu observaţional s-a observat un dezechilibru numeric al EAT. Definiţia obiectivului compus reprezentat de EAT a inclus accidentul vascular cerebral, atacul ischemic tranzitoriu, infarctul miocardic, angina instabilă şi decesul din cauze cardiovasculare (inclusiv deces din cauze necunoscute). În cadrul analizei finale a studiului observaţional, rata EAT per 1 000 pacienţi ani a fost de 7,52 (115/15 286 pacienţi ani) pentru pacienţii trataţi cu Xolair şi de 5,12 (51/9 963 pacienţi ani) pentru pacienţii din grupul de control. În cadrul unei analize multivariate care a verificat factorii iniţiali de risc cardiovascular, raportul de risc a fost de 1,32 (interval de încredere 95%, 0,91‑1,91). În cadrul unei analize separate a studiilor clinice centralizate, care a inclus toate studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo controlate, cu durata de 8 sau mai multe săptămâni, rata EAT per 1 000 pacienţi ani a fost de 2,69 (5/1 856 pacienţi ani) pentru pacienţii trataţi cu Xolair şi de 2,38 (4/1 680 pacienţi ani) pentru pacienţii trataţi cu placebo (raport incidenţă 1,13, interval de încredere 95%, 0,24‑5,71).

*Trombocite*

În studiile clinice, câţiva pacienţi au avut numărul de trombocite sub limita inferioară a intervalului valorilor normale. După punerea pe piaţă s-au raportat cazuri izolate de trombocitopenie idiopatică, incluzând cazuri severe.

*Infestări parazitare*

Un studiu placebo controlat la pacienţii alergici, cu risc crescut, cronic de infestare helmintică, a demonstrat o uşoară creştere a proporţiei de infestări la asocierea omalizumab, care nu a fost semnificativă statistic. Durata, severitatea şi răspunsul la tratament ale infestărilor au fost nemodificate (vezi pct. 4.4).

*Lupus eritematos sistemic*

La pacienții cu astm bronșic moderat până la sever și USC au fost raportate cazuri de lupus eritematos sistemic (LES) în studiile clinice și experiența de după punerea pe piață. Patogenia LES nu este bine înțeleasă.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

Nu s-a determinat doza maximă tolerată de Xolair. Pacienţilor li s-au administrat intravenos doze unice de până la 4 000 mg, fără evidenţierea de efecte toxice limitante de doză. Cea mai mare doză cumulată administrată pacienţilor a fost de 44 000 mg, pe o perioadă de 20 săptămâni şi această doză nu a produs niciun efect acut nedorit.

Dacă se suspectează un supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru detectarea oricăror semne sau simptome anormale. Trebuie găsit şi instituit un tratament medicamentos adecvat.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru afecţiuni obstructive ale căilor respiratorii, alte medicamente sistemice pentru afecţiuni obstructive ale căilor respiratorii, codul ATC: R03DX05.

Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

*Mecanism de acţiune*

Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat, obţinut prin recombinare ADN care se leagă în mod selectiv de imunoglobulina umană E (IgE) și previne legarea IgE de FcεRI (receptor IgE de mare afinitate) la bazofile şi mastocite, reducând astfel cantitatea de IgE libere, disponibilă pentru declanşarea cascadei alergice. Anticorpul este o kappa IgG1 care conține regiuni-cadru umane împreună cu regiuni complementare de anticorp sursă murinic care se leagă de IgE.

Tratamentul subiecţilor atopici cu omalizumab a determinat scăderea numărului receptorilor FcεRI (fenomen de down-regulation) de pe suprafaţa bazofilelor. Omalizumab inhibă inflamația mediată de IgE, fapt evidențiat de numărul redus de eozinofile din sânge și țesuturi și de mediatorii inflamatorii diminuați, inclusiv IL-4, IL-5 și IL-13, prin celule care aparțin sau nu sistemului imunitar înnăscut si adaptativ.

*Efecte farmacodinamice*

*Astm alergic*

După stimularea cu un alergen, eliberarea histaminei *in vitro* din bazofilele izolate de la subiecţii trataţi cu omalizumab fost redusă cu aproximativ 90%, comparativ cu valorile obţinute înaintea tratamentului.

În studiile clinice efectuate la pacienţi cu astm alergic, concentraţiile serice ale IgE libere au fost reduse, în funcţie de doză, în prima oră după prima doză şi menţinute în intervalul dintre doze. La un an după întreruperea administrării omalizumab, concentraţiile IgE au revenit la valorile anterioare tratamentului, fără observarea unui rebound al concentraţiilor IgE după eliminarea medicamentului.

*Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

În studiile clinice la pacienții cu RSCcPN, tratamentul cu omalizumab a condus la o reducere a IgE plasmatice libere (aprox. 95%) și la o creștere a valorilor plasmatice totale ale IgE, la un nivel similar cu cel observat la pacienții cu astm alergic. Valorile plasmatice IgE totale au crescut din cauza formării complexelor omalizumab‑IgE care au o rată mai lentă de eliminare comparativ cu IgE liber.

Urticarie spontană cronică (USC)

*Mecanism de acţiune*

Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat, obținut prin recombinare ADN care se leagă în mod selectiv de imunoglobulina umană E (IgE) și scade valorile IgE liber. Anticorpul este kappa IgG1 care conține regiuni-cadru umane împreună cu regiuni complementare de anticorp sursă murinic care se leagă de IgE. Ulterior, activitatea receptorilor IgE (FcεRI) la nivel celular este scăzută. Nu se înţelege în întregime modul în care acest fapt duce la o ameliorare a simptomelor USC.

*Efecte farmacodinamice*

În studiile clinice la pacienţii cu USC, supresia maximă a IgE liber s-a observat la 3 zile de la administrarea primei doze subcutanate. După administrarea repetată a dozei la intervale de 4 săptămâni, concentraţiile plasmatice anterioare dozei ale IgE liber au rămas stabile între săptămânile 12 şi 24 de tratament. După întreruperea administrării omalizumab, concentraţiile IgE liber au crescut spre valorile concentraţiilor anterioare tratamentului într-o perioadă de urmărire de 16 săptămâni în care nu s-a administrat tratament.

Eficacitate şi siguranţă clinică

*Astm alergic*

*Adulţi şi adolescenţi cu vârsta ≥12 ani*

Eficacitatea şi siguranţa omalizumab au fost demonstrate într-un studiu de 28 săptămâni dublu orb, placebo controlat (studiul 1), care a implicat 419 pacienţi cu astm alergic sever, cu vârsta cuprinsă între 12‑79 ani, care au avut funcţie pulmonară redusă (FEV1 estimat la 40‑80%) şi control redus al simptomelor astmatice, în ciuda dozelor mari de corticosteroizi şi agonişti beta2 cu acţiune de lungă durată, administraţi inhalator. Pacienţii eligibili au prezentat numeroase crize astmatice, care au necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi sau au fost spitalizaţi sau s-au prezentat la camera de gardă în ultimul an datorită crizelor severe de astm bronşic, în ciuda tratamentului continuu cu doze mari de corticosteroizi şi agonişti beta2 cu acţiune de lungă durată, administraţi inhalator. Omalizumab sau placebo s-au administrat subcutanat ca tratament adjuvant la tratamentul cu dipropionat de beclometazonă (sau echivalent) >1 000 micrograme şi agonişti beta2 cu acţiune de lungă durată. Au fost permise tratamente de întreţinere cu corticosteroizi orali, teofilină şi modificatori de leucotriene (la 22%, 27%, respectiv la 35% dintre pacienţi).

Obiectivul principal a fost frecvenţa crizelor de astm bronşic care necesită tratament cu corticosteroizi sistemici în cure. Omalizumab a redus frecvenţa crizelor de astm bronşc cu 19% (p = 0,153). Evaluări suplimentare, care au demonstrat semnificaţie statistică (p<0,05) în favoarea omalizumab, au inclus reducerea crizelor severe (când funcţia pulmonară a pacientului a fost redusă sub 60% din valoarea maximă proprie şi necesită corticosteroizi sistemici) şi a vizitelor de urgenţă din cauza astmului bronşic (cuprinzând spitalizări, prezentare la camera de gardă şi vizite neprogramate la doctor) precum şi îmbunătăţirea evaluării generale efectuate de către medic a eficacităţii tratamentului, calităţii vieţii asociată astmului (CVA), simptomelor astmului şi funcţiei pulmonare.

Într-o analiză de subgrup, probabilitatea de a obţine beneficii semnificative clinic cu omalizumab a fost mult mai mare la pacienţii cu concentraţii ale IgE totale ≥76 UI/ml înainte de tratament. La aceşti pacienţi din studiul 1, omalizumab a redus frecvenţa crizelor de astm bronşic cu 40% (p = 0,002). În plus, mai mulţi pacienţi din populaţia cu IgE totale ≥76 UI/ml din programul omalizumab pentru astmul bronşic sever au obţinut răspunsuri semnificative clinic. Tabelul 6 cuprinde rezultatele obţinute în cadrul populaţiei din studiul 1.

**Tabelul 6 Rezultatele studiului 1**

|  | Întreaga populaţie a studiului 1 | |
| --- | --- | --- |
|  | Omalizumab  N=209 | Placebo  N=210 |
| **Crizele de astm bronşic** |  |  |
| Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni | 0,74 | 0,92 |
| % reducere, valoare p pentru raportul evaluării | 19,4%, p = 0,153 | |
| **Crize severe de astm bronşic** |  |  |
| Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni | 0,24 | 0,48 |
| % reducere, valoare p pentru raportul evaluării | 50,1%, p = 0,002 | |
| **Vizite de urgenţă** |  |  |
| Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni | 0,24 | 0,43 |
| % reducere, valoare p pentru raportul evaluării | 43,9%, p = 0,038 | |
| **Evaluarea generală de către medic** |  |  |
| % persoane care au răspuns\* | 60,5% | 42,8% |
| Valoare p\*\* | <0,001 | |
| **Îmbunătăţire CVA** |  |  |
| % de pacienţi cu îmbunătăţire ≥0,5 | 60,8% | 47,8% |
| Valoare p | 0,008 | |

\* Îmbunătăţire semnificativă sau control complet

\*\* Valoare p a distribuţiei generale a evaluării

Studiul 2 a evaluat eficacitatea şi siguranţa omalizumab în cadrul unei populaţii de 312 persoane cu astm alergic sever care au corespuns cu populaţia din studiul 1. În acest studiu deschis, tratamentul cu omalizumab a condus la o reducere cu 61% a frecvenţei crizelor de astm bronşic semnificative clinic, comparativ numai cu tratamentul uzual pentru astm bronşic.

Patru mari studii suplimentare, de susţinere, placebo controlate, cu durata de 28 până la 52 săptămâni, la 1722 adulţi şi adolescenţi (studiile 3, 4, 5, 6) au evaluat eficacitatea şi siguranţa omalizumab la pacienţii cu astm bronşic sever persistent. Majoritatea pacienţilor erau controlaţi inadecvat, dar au primit tratament concomitent pentru astm, într-o cantitate mai mică decât pacienţii din studiile 1 sau 2. Studiile 3‑5 au utilizat ca obiectiv principal crizele, în timp ce studiul 6 a evaluat în primul rând scăderea utilizării corticosteroizilor inhalatori.

În studiile 3, 4 şi 5, pacienţii trataţi cu omalizumab au prezentat o reducere a frecvenţei crizelor de astm bronşic cu 37,5% (p = 0,027), 40,3% (p<0,001) şi 57,6% (p<0,001) comparativ cu placebo.

În studiul 6, un număr semnificativ mai mare de pacienţi cu astm alergic server, trataţi cu omalizumab, au putut să reducă doza de fluticazonă până la ≤500 micrograme pe zi fără afectarea controlului astmului (60,3%), comparativ cu grupul placebo (45,8%, p<0,05).

Scorurile privind calitatea vieţii au fost determinate utilizând chestionarul Juniper Asthma-related Quality of Life. În cazul tuturor celor şase studii, s-a înregistrat o îmbunătăţire semnificativă statistic, faţă de începerea tratamentului, în ceea ce priveşte scorurile privind calitatea vieţii la pacienţii trataţi cu omalizumab, comparativ cu grupul placebo sau cel de control.

Evaluarea generală de către medic a eficacităţii tratamentului:

Evaluarea generală de către medic a fost efectuată în cinci din studiile menţionate anterior, ca determinare generală a controlului astmului bronşic, fiind efectuată de către medicul curant. Medicul a putut lua în calcul PEF (fluxul expirator maxim), simptomele din timpul zilei şi al nopţii, utilizarea medicaţiei de salvare, spirometria şi crizele. În toate cele cinci studii, s-a considerat că un procent semnificativ mai mare din pacienţii trataţi cu omalizumab a înregistrat fie o îmbunătăţire marcată, fie un control complet al astmului, comparativ cu pacienţii cărora la s-a administrat placebo.

*Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani <12 ani*

Principalele dovezi care susţin siguranţa şi eficacitatea omalizumab la grupa de vârstă de la 6 la <12 ani provin dintr-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat (studiul 7).

Studiul 7 a fost un studiu placebo controlat care a inclus un subgrup specific de pacienţi (N=235), aşa cum este definit în această indicaţie, care au fost trataţi cu corticosteroizi administraţi inhalator cu doze mari (≥500 µg/zi echivalent fluticazonă) plus agonist beta cu acţiune de lungă durată.

Exacerbarea clinic semnificativă a fost definită drept o agravare a simptomelor de astm determinată clinic de investigator, care necesită dublarea dozei iniţiale de corticosteroizi administraţi inhalator timp de cel puţin 3 zile şi/sau tratament cu corticosteroizi sistemici de urgenţă (administraţi oral sau intravenos) timp de cel puţin 3 zile.

În grupul specific de pacienţi cărora li s-au administrat corticosteroizi administraţi inhalator cu doze mari, grupul căruia i s-a administrat omalizumab a prezentat o rată statistic semnificativ mai mică de exacerbări clinic semnificative ale astmului decât grupul căruia i s-a administrat placebo. La 24 săptămâni, diferenţa dintre ratele grupurilor de tratament a reprezentat o scădere cu 34% (raport rată 0,662, p = 0,047) la pacienţii care au primit omalizumab faţă de placebo. În cea de-a doua perioadă de tratament, dublu-orb, cu durata de 28 săptămâni, diferenţa dintre ratele înregistrate de grupurile de tratament a reprezentat o scădere de 63% (raport rată 0,37, p<0,001) pentru pacienţii care au primit omalizumab faţă de cei care au primit placebo.

În perioada de tratament dublu-orb, cu durata de 52 săptămâni (inclusiv faza cu durată de 24 săptămâni cu administrare de steroizi în doză fixă şi faza cu durata de 28 săptămâni cu ajustare a dozei de steroizi), diferenţa dintre ratele înregistrate de grupurile de tratament a reprezentat o scădere relativă cu 50% (raport rată 0,504, p<0,001) a exacerbărilor la pacienţii cărora li s-a administrat omalizumab.

Grupul căruia i s-a administrat omalizumab a înregistrat scăderi mai mari ale terapiei de urgenţă cu beta-agonişti decât grupul placebo la finele perioadei de tratament de 52 săptămâni, deşi diferenţa dintre grupurile de tratament nu a fost statistic semnificativă. Pentru evaluarea globală a a eficacităţii tratamentului, la finele perioadei de tratament dublu-orb, cu durata de 52 săptămâni, în subgrupul de pacienţi cu afecţiune severă cărora li s-au adiministrat corticosteroizi administraţi inhalator cu doze mari plus agonişti beta cu acţiune de lungă durată, procentajul de pacienţi cu eficacitate „excelentă” a tratamentului a fost mai mare, iar procentajele de pacienţi cu eficacitate „moderată” sau „slabă” au fost mai reduse în grupul tratat cu omalizumab în comparaţie cu grupul placebo; diferenţa dintre grupuri a fost statistic semnificativă (p<0,001), în timp ce nu au existat diferenţe între grupurile cărora li s-a administrat omalizumab şi grupurile cu placebo în ce priveşte scorurile subiective ale pacienţilor privind Calitatea Vieţii.

*Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

Siguranța și eficacitatea omalizumab au fos evaluate în două studii randomizate, dublu‑orb, placebo controlate, la pacienți cu RSCcPN (Tabelul 8). Pacienții au utilizat omalizumab sau placebo subcutanat, la interval de 2 sau 4 săptămâni (vezi pct. 4.2). Toți pacienții au utilizat terapie intranazală de bază cu mometazonă pe durata studiului. Pentru includerea în studiu nu a fost necesară operație chirurgicală sino-nazală anterioară sau utilizare sistemică anterioară de corticosteroizi. Pacienții și-au administrat omalizumab sau placebo timp de 24 săptămâni, urmat de o perioadă de monitorizare de 4 săptămâni. Caracteristicile demografice sau inițiale, inclusiv comorbidități alergice, sunt descrise în Tabelul 7.

**Tabelul 7 Caracteristici demografice sau inițiale în studiile privind polipoza nazală**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametru** | **Studiul 1 privind polipoza nazală**  **N=138** | **Studiul 2 privind polipoza nazală**  **N=127** |
| Vârsta medie (ani) (DS) | 51,0 (13,2) | 50,1 (11,9) |
| % bărbați | 63,8 | 65,4 |
| Pacienți care au utilizat corticosteroizi sistemici în anul anterior (%) | 18,8 | 26,0 |
| Scor endoscopic bilateral privind polipii nazali (SPN): mediu (DS), interval 0-8 | 6,2 (1,0) | 6,3 (0,9) |
| Scor privind congestia nazală (SCN): medie (DS), interval 0-3 | 2,4 (0,6) | 2,3 (0,7) |
| Scor privind simțul olfactiv: medie (DS), interval 0-3 | 2,7 (0,7) | 2,7 (0,7) |
| Scor total SNOT-22: medie (DS) interval 0-110 | 60,1 (17,7) | 59,5 (19,3) |
| Eozinofile sanguine (celule/µl): medie (DS) | 346,1 (284,1) | 334,6 (187,6) |
| Total IgE UI/ml: medie (DS) | 160,9 (139,6) | 190,2 (200,5) |
| Astm bronșic (%) | 53,6 | 60,6 |
| Ușor (%) | 37,8 | 32,5 |
| Moderat (%) | 58,1 | 58,4 |
| Sever (%) | 4,1 | 9,1 |
| Afecțiune respiratorie exacerbată de aspirină (%) | 19,6 | 35,4 |
| Rinită alergică | 43,5 | 42,5 |

DS = deviere standard; SNOT-22 = Chestionar privind Testul 22 pentru rezultate sino‑nazale; IgE = Imunoglobulină E; IU = unități internaționale. Pentru SPN, SCN și SNOT-22, scorurile mai mari indică o severitate mai mare a bolii.

Obiectivele primare au fost scorul privind polipii nazali bilaterali (SPN) și scorul mediu zilnic privind congestia nazală (SCN) în săptămâna 24. În ambele studii 1 și 2 privind polipoza nazală, pacienții care și-au administrat omalizumab au prezentat ameliorări mai mari față de valoarea inițială în săptămâna 24 ale SPN și SCN medie săptămânală, mai mari comparativ cu cele asociate cu pacienții care și-au administrat placebo. Rezultatele din studiile 1 și 2 privind polipoza nazală sunt evidențiate în Tabelul 8.

**Tabelul  8 Modificare față de valoarea inițială în săptămâna 24 a scorurilor clinice din studiul 1 privind polipoză nazală, studiul 2 privind polipoză nazală și datele centralizate**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Studiul 1**  **privind polipoza nazală** | | | | **Studiul 2**  **privind polipoza nazală** | | | **Rezultate centralizate**  **privind polipoza nazală** | | |
|  | | **Placebo** | **Omalizumab** | | **Placebo** | **Omalizumab** | | **Placebo** | **Omalizumab** | |
| N | 66 | | | 72 | 65 | | 62 | 131 | | 134 |
| Scor polipi nazali |  | | | |  | | |  | | |
| Valoare medie inițială | 6,32 | | | 6,19 | 6,09 | | 6,44 | 6,21 | | 6,31 |
| Modificare medie LS în săptămâna 24 | 0,06 | | | -1,08 | -0,31 | | -0,90 | -0,13 | | -0,99 |
| Diferență (IC 95%) | -1,14 (-1,59, -0,69) | | | | -0,59 (-1,05, -0,12) | | | -0,86 (-1,18, -0,54) | | |
| valoare p | <0,0001 | | | | 0,0140 | | | <0,0001 | | |
| Media pe 7 zile a scorului privind congestia nazală zilnică |  | | | |  | | |  | | |
| Valoare medie inițială | 2,46 | | | 2,40 | 2,29 | | 2,26 | 2,38 | | 2,34 |
| Modificare medie LS în săptămâna 24 | -0,35 | | | -0,89 | -0,20 | | -0,70 | -0,28 | | -0,80 |
| Diferență (IC 95%) | -0,55 (-0,84, -0,25) | | | | -0,50 (-0,80, -0,19) | | | -0,52 (-0,73, -0,31) | | |
| valoare p | 0,0004 | | | | 0,0017 | | | <0,0001 | | |
| STSN |  | | | |  | | |  | | |
| Valoare medie inițială | 9,33 | | | 8,56 | 8,73 | | 8,37 | 9,03 | | 8,47 |
| Modificare medie LS în săptămâna 24 | -1,06 | | | -2,97 | -0,44 | | -2,53 | -0,77 | | -2,75 |
| Diferență (IC 95%) | -1,91 (-2,85, -0,96) | | | | -2,09 (-3,00, -1,18) | | | -1,98 (-2,63, -1,33) | | |
| valoare p | 0,0001 | | | | <0,0001 | | | <0,0001 | | |
| SNOT-22 |  | | | |  | | |  | | |
| Valoare medie inițială | 60,26 | | | 59,82 | 59,80 | | 59,21 | 60,03 | | 59,54 |
| Modificare medie LS în săptămâna 24 | -8,58 | | | -24,70 | -6,55 | | -21,59 | -7,73 | | -23,10 |
| Diferență (IC 95%) | -16,12 (-21,86, -10,38) | | | | -15,04 (-21,26, -8,82) | | | -15,36 (-19,57, -11,16) | | |
| valoare p | <0,0001 | | | | <0,0001 | | | <0,0001 | | |
| (DMI = 8,9) |  | | | |  | | |  | | |
| UPSIT |  | | | |  | | |  | | |
| Valoare medie inițială | 13,56 | | | 12,78 | 13,27 | | 12,87 | 13,41 | | 12,82 |
| Modificare medie LS în săptămâna 24 | 0,63 | | | 4,44 | 0,44 | | 4,31 | 0,54 | | 4,38 |
| Diferență (IC 95%) | 3,81 (1,38, 6,24) | | | | 3,86 (1,57, 6,15) | | | 3,84 (2,17, 5,51) | | |
| valoare p | 0,0024 | | | | 0,0011 | | | <0,0001 | | |

LS = cel mai mic pătrat; IC = interval de încredere; STSN = Scor total simptome nazale; SNOT-22 = Chestionar privind Testul 22 pentru rezultate sino‑nazale; UPSIT = Test identificare simț olfactiv efectuat de Universitatea din Pennsylvania; DMI = diferență minimă importantă.

**Figura 1 Modificare medie față de valoarea inițială a scorului privind congestia nazală și modificare medie față de valoarea inițială a scorului privind polipoză nazală, pe grupe de tratament din studiul 1 și studiul 2 privind polipoza nazală**



Modificare medie față de valoarea inițială a scorului privind congestia nazalaă

**-1.25**

**-1.25**

**-1.00**

**-1.00**

**-0.75**

**-0.75**

**-0.50**

**-0.50**

**-0.25**

**-0.25**

**0.00**

**0.00**

**0.25**

**0.25**

Modificare medie față de valoarea inițială a scorului privind polipii nazali

**Val. inițială**

**săpt.**

**săpt.**

**24**

**20**

**16**

**12**

**8**

**4**

**4**

**8**

**12**

Analiză secundară a eficacității

**16**

**20**

**24**

**Val. inițială**

Analiză primară a eficacității

Analiză primară a eficacității

Analiză secundară a eficacității

Studiul 2 / Placebo (N=65)

Studiul 2 / Omalizumab (N=62)

Studiul 2 / Placebo (N=65)

Studiul 2 / Omalizumab (N=62)

Studiul 1 / Placebo (N=66)

Studiul 1 / Omalizumab (N=72)

Studiul 1 / Placebo (N=66)

Studiul 1 / Omalizumab (N=72)

Într‑o analiză centralizată prespecificată a tratamentului de salvare (corticosteroizi sistemici administrați timp de ≥3 zile consecutive sau polipectomie nazală) pe o perioadă de tratament de 24 săptămâni, procentul de pacienți care au necesitat tratament de salvare a fost mai mic la cei care au utilizat omalizumab comparativ cu cei care au utilizat placebo (2,3%, respectiv 6,2%). Riscul relativ asociat cu administrarea de tratament de salvare la pacienții care și-au administrat omalizumab comparativ cu placebo a fost de 0,38 (IC 95%: 0,10, 1,49). În niciunul dintre studii nu au fost raportate operații chirurgicale sino-nazale.

Eficacitatea și siguranța pe termen lung ale tratamentului cu omalizumab la pacienții cu RSCcPN, care au participat în studiile clinice 1 și 2 privind polipoza nazală, au fost evaluate într‑un studiu deschis, de extensie. Datele privind eficacitatea, provenite din acest studiu, sugerează faptul că beneficiul clinic adus în săptămâna 24 a fost menținut până în săptămâna 52. Datele privind siguranța au corespuns, în general, profilului de siguranță cunoscut al omalizumab.

Urticaria spontană cronică (USC)

Eficacitatea şi siguranţa omalizumab au fost demonstrate în cadrul a două studii randomizate, placebo controlate, de fază III (studiile 1 şi 2) la pacienţii cu USC care au continuat să prezinte simptome deşi li s-a administrat tratament cu antihistaminice H1 în doza aprobată. Un al treilea studiu (studiul 3) a evaluat, în primul rând, siguranţa omalizumab la pacienţii cu USC care au continuat să prezinte simptome deşi li s-a administrat tratament cu antihistaminice H1 de până la patru ori doza aprobată şi tratament cu antihistaminice H2 şi/sau LTRA. Cele trei studii au înrolat 975 pacienţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi 75 ani (vârstă mediană 42,3 ani; 39 pacienţi cu vârsta de 12‑17 ani, 54 pacienţi ≥65 ani; 259 bărbaţi şi 716 femei). Toţi pacienţii trebuiau să aibă un control necorespunzător al simptomelor, conform evaluării punctajului săptămânal privind urticaria (UAS7, interval 0‑42) de ≥16 şi unui punctaj săptămânal privind severitatea mâncărimii (care constituie o componentă a UAS7; interval 0‑21) de ≥8 timp de 7 zile anterior randomizării, deşi li se administrase tratament cu antihistaminice timp de minim 2 săptămâni în prealabil.

În studiile 1 şi 2, pacienţii au prezentat un punctaj săptămânal mediu al mâncărimii între 13,7 şi 14,5 la momentul iniţial şi un punctaj UAS7 mediu de 29,5, respectiv de 31,7. Pacienţii din studiul 3 privind siguranţa au prezentat un un punctaj săptămânal mediu al mâncărimii de 13,8 şi un punctaj mediu UAS7 de 31,2 la momentul iniţial. În cadrul tuturor celor trei studii, pacienţii au raportat faptul că li s-au administrat, în medie, 4 până la 6 medicamente (inclusiv antihistaminice H1) pentru tratarea simptomelor USC, anterior înrolării în studiu. Pacienţilor li s-a administrat omalizumab în doze de 75 mg, 150 mg sau 300 mg sau placebo prin injectare subcutanată, la intervale de 4 săptămâni timp de 24 şi 12 săptămâni în studiile 1, respectiv 2, şi 300 mg sau placebo prin injectare subcutanată, la intervale de 4 săptămâni timp de 24 săptămâni în cadrul studiului 3. Toate studiile au inclus o perioadă de urmărire, în care nu s-a administrat tratament, cu durata de 16 săptămâni.

Obiectivul final principal a fost modificarea faţă de valoarea iniţială până în săptămâna 12 a punctajului săptămânal privind severitatea mâncărimii. Omalizumab administrat în doze de 300 mg a scăzut punctajul săptămânal privind severitatea mâncărimii cu 8,55 până la 9,77 (p<0,0001) comparativ cu o scădere de 3,63 până la 5,14 pentru placebo (vezi Tabelul 9). În continuare, au fost observate rezultate semnificative din punct de vedere statistic în ce priveşte ratele repondenţilor pentru UAS7≤6 (în săptămâna 12) care au fost mai mari pentru grupurile cărora li s-a administrat tratament în doze de 300 mg, variind între 52‑66% (p<0,0001) comparativ cu 11‑19% pentru grupurile cărora li s-a administrat placebo, un răspuns complet (UAS7=0) fiind obţinut de 34‑44% (p<0,0001) dintre pacienţii trataţi cu 300 mg comparativ cu 5‑9% dintre pacienţi din grupurile în care s-a administrat placebo. Pacienţii din grupurile de tratament administrat în doze de 300 mg au atins cea mai mare proporţie medie de zile fără angioedem din săptămâna 4 în săptămâna 12, (91,0‑96,1%; p<0,001) comparativ cu grupurile cărora li s-a administrat placebo (88,1‑89,2%). Modificarea medie faţă de valoarea iniţială până în săptămâna 12 în DLQI total pentru grupurile de tratament în doze de 300 mg a fost mai mare (p<0,001) decât pentru placebo, evidenţiind o variaţie a modificării de 9,7‑10,3 puncte comparativ cu 5,1‑6,1 puncte pentru grupurile corespondente în care s-a administrat placebo.

**Tabelul 9 Modificarea faţă de valoarea iniţială până în săptămâna 12 a punctajului săptămânal privind severitatea mâncărimii, studiile 1, 2 şi 3 (populaţie mITT\*)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Placebo** | **Omalizumab 300 mg** |
| **Studiul 1** |  |  |
| N | 80 | 81 |
| Medie (DS) | −3,63 (5,22) | −9,40 (5,73) |
| Diferenţa dintre mediile LS comparativ cu placebo1 | - | −5,80 |
| IÎ 95% pentru diferenţă | - | −7,49,−4,10 |
| Valoare p comparativ cu placebo2 | - | <0,0001 |
| **Studiul 2** |  |  |
| N | 79 | 79 |
| Medie (DS) | −5,14 (5,58) | −9,77 (5,95) |
| Diferenţa dintre mediile LS comparativ cu placebo 1 | - | −4,81 |
| IÎ 95% pentru diferenţă | - | −6,49,−3,13 |
| Valoare p comparativ cu placebo2 | - | <0,0001 |
| **Studiul 3** |  |  |
| N | 83 | 252 |
| Medie (DS) | −4,01 (5,87) | −8,55 (6,01) |
| Diferenţa dintre mediile LS comparativ cu placebo 1 | - | ‑4,52 |
| IÎ 95% pentru diferenţă | - | −5,97, −3,08 |
| Valoare p comparativ cu placebo2 | - | <0,0001 |

\*Populaţie cu intenţie modificată de tratament (mITT): a inclus toţi pacienţii care au fost randomizaţi şi cărora li s-a administrat cel puţin o doză din medicamentul studiat.

BOCF (Baseline Observation Carried Forward/Observaţie iniţială continuată) a fost utilizată pentru a imputa datele lipsă.

1 Media LS a fost estimată folosind un model ANCOVA. Criteriile au fost punctajul săptămânal iniţial privind severitatea mâncărimii (<13 faţă de ≥13) şi masa corporală iniţială (<80 kg faţă de ≥80 kg).

2 valoarea p este derivată din ANCOVA t-test.

Figura 2 indică punctajul săptămânal mediu privind severitatea mâncărimii, în timp, în cadrul studiului 1. Punctajele săptămânale medii privind severitatea mâncărimii au scăzut semnificativ, evidenţiind un efect maxim în jurul săptămânii 12, care s-a menţinut pe perioada de tratament de 24 săptămâni. Rezultatele au fost similare în studiul 3.

În toate cele trei studii, punctajul săptămânal mediu privind severitatea mâncărimii a scăzut treptat în timpul perioadei de urmărire de 16 săptămâni, în care nu s-a administrat tratament, odată cu reapariţia simptomelor. Valorile medii la sfârşitul perioadei de urmărire au fost similare valorilor din grupul placebo, dar inferioare valorilor medii respective iniţiale.

**Figura 2 Punctajul săptămânal mediu privind severitatea mâncărimii în timp, studiul 1 (populaţie mITT)**

Punctaj mediu săptămânal privind severitatea mâncărimii

Placebo

Omalizumab sau placebo administrate

Omalizumab 300 mg

Săpt. 12 Obiectiv primar



Săptămâna

BOCF=baseline observation carried forward/ Observaţie iniţială continuată; mITT=populaţie cu intenţie modificată de tratament

Valoarea rezultatelor privind eficacitatea, observate în săptămâna 24 de tratament a fost comparabilă cu cea observată în săptămâna 12:

Pentru 300 mg, în studiile 1 şi 3, scăderea medie faţă de valoarea iniţială a punctajului săptămânal mediu privind severitatea mâncărimii a fost de 9,8 şi 8,6, procentajul de pacienţi cu UAS7≤6 a fost de 61,7% şi 55,6%, iar procentajul de pacienţi cu răspuns complet (UAS7=0) a fost de 48,1%, respectiv 42,5% (toate p<0.0001, comparativ cu placebo).

Datele provenite din studiile clinice la adolescenţi (12 până la 17 ani) au inclus un total de 39 pacienţi dintre care la 11 li s-a administrat doza de 300 mg. Rezultatele pentru doza de 300 mg sunt disponibile pentru 9 pacienţi în săptămâna 12 şi 6 pacienţi în săptămâna 24, şi evidenţiază o mărime similară a răspunsului la tratamentul cu omalizumab comparativ cu populaţia adultă. Modificarea medie faţă de valoarea iniţială a punctajului săptămânal privind severitatea mâncărimii a evidenţiat o scădere cu 8,25 în săptămâna 12 şi cu 8,95 în săptămâna 24. Ratele repondenţilor au fost: 33% în săptămâna 12 şi 67% în săptămâna 24 pentru UAS7=0, şi 56% în săptămâna 12 şi 67% în săptămâna 24 pentru UAS7≤6.

În cadrul unui studiu desfășurat pe parcursul a 48 săptămâni, 206 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și 75 ani au fost înrolați timp de 24 săptămâni într-o perioadă de tratament deschisă în care s-a administrat omalizumab 300 mg la interval de 4 săptămâni. Pacienții care au răspuns la tratament pe parcursul acestei perioade deschise au fost apoi randomizați și li s-a administrat tratament cu omalizumab 300 mg (81 pacienți) sau placebo (53 pacienți), la interval de 4 săptămâni, pentru încă 24 săptămâni.

Dintre pacienții care au rămas pe tratament cu omalizumab timp de 48 săptămâni, 21% au prezentat agravare a simptomatologiei clinice (scor UAS7 ≥12 timp de cel puțin 2 săptămâni consecutive după randomizare, între săptămânile 24 și 48), comparativ cu 60,4% dintre pacienții la care s-a administrat placebo, la săptămâna 48 (diferență ˗39,4%, p<0,0001, IÎ 95%: −54,5%, −22,5%).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Farmacocinetica omalizumab a fost studiată la pacienţii adulţi şi adolescenţi cu astm alergic, ca şi la pacienții adulți cu RSCcPN și pacienţii adulţi şi adolescenţi cu USC. Caracteristicile generale de farmacocinetică ale omalizumab sunt similare la aceste grupe de pacienţi.

Absorbţie

După administrarea subcutanată, omalizumab este absorbit cu o biodisponibilitate medie absolută de 62%. După o singură administrare subcutanată la pacienţii adulţi şi adolescenţi cu astm bronşic sau USC, omalizumab a fost absorbit lent, atingând concentraţii plasmatice maxime după o perioadă medie de 6‑8 zile. La pacienţii cu astm, după administrarea de doze repetate de omalizumab, la starea de echilibru, ariile de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp, din Ziua 0 până în Ziua 14, au fost de până la 6 ori mai mari decât cele după prima doză.

Farmacocinetica omalizumab este liniară la doze mai mari de 0,5 mg/kg. După administrarea dozelor de 75 mg, 150 mg sau 300 mg, la intervale de 4 săptămâni, la pacienţi cu USC, concentraţiile plasmatice ale omalizumab au crescut proporţional cu valoarea dozei.

Administrarea Xolair fabricat ca formulă liofilizată sau lichidă a condus la profiluri plasmatice similare de concentraţie-timp ale omalizumab.

Distribuţie

*In vitro*, omalizumab formează cu IgE complexe de dimensiuni limitate. *In vitro* şi *in vivo* nu au fost observate complexe precipitate şi complexe cu masa moleculară mai mare de un milion Daltoni. Pe baza farmacocineticii populaţionale, distribuţia omalizumab a fost similară la pacienţii cu astm alergic şi la pacienţii cu USC. La pacienţi, după administrare subcutanată, volumul aparent de distribuţie a fost de 78 ± 32 ml/kg.

Eliminare

Clearance-ul omalizumab implică procesele de eliminare ale IgG, precum şi clearance-ul prin legare specifică şi formare de complexe cu ligandul ţintă, IgE. Eliminarea IgG la nivel hepatic cuprinde degradarea în sistemul reticulo-endotelial şi celulele endoteliale. De asemenea, IgG intacte sunt eliminate prin bilă. La pacienţii cu astm bronşic, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a omalizumab este în medie 26 zile, cu un clearance mediu aparent de 2,4 ± 1,1 ml/kg şi zi. Dublarea greutăţii corporale se dublează aproximativ clearance-ul aparent. La pacienţii cu USC, pe baza simulărilor de farmacocinetică populaţională, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a omalizumab la starea de echilibru a fost, în medie, de 24 zile, iar clearance-ul aparent la starea de echilibru, la un pacient cu masă corporală de 80 kg, a fost de 3,0 ml/kg şi zi.

Caracteristici la populaţiile de pacienţi

*Vârstă, rasă/etnie, sex, indice de masă corporală*

*Pacienți cu astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

S-au analizat proprietăţile farmacocinetice populaţionale ale omalizumabului pentru a evalua efectele asupra caracteristicilor demografice. Analizele acestor date limitate sugerează că nu sunt necesare ajustări ale dozei în funcţie de vârstă (6‑76 ani pentru pacienții cu astm alergic; 18 până la 75 ani pentru pacienții cu RSCcPN), rasă/etnie, sex sau indice de masă corporală (vezi pct. 4.2).

*Pacienţi cu USC*

Efectele caracteristicilor demografice şi ale altor factori asupra expunerii la omalizumab au fost evaluate pe baza farmacocinetii populaţionale. Suplimentar, au fost evaluate efecte covariate prin analizarea relaţiei dintre concentraţiile de omalizumab şi răspunsurile clinice. Aceste analize sugerează că nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienţii cu USC în funcţie de vârstă (12‑75 ani), rasă/etnie, sex, masă corporală, index de masă corporală, IgE iniţial, autoanticorpi anti-FcεRI sau administrare concomitentă de antihistaminice H2 sau LTRAs.

*Insuficienţă renală şi hepatică*

Nu există date farmacocinetice sau farmacodinamice pentru pacienţii cu astm alergic sau USC cu insuficienţă renală sau hepatică (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Siguranţa omalizumab a fost studiată pe maimuţele cynomolgus, deoarece omalizumab se leagă cu afinitate similară de IgE umane şi ale cynomolgus. După administrare subcutanată sau intravenoasă de doze repetate, la unele maimuţe s-au detectat anticorpi ai omalizumab. Cu toate acestea, nu s-a observat toxicitate aparentă precum tulburări mediate prin complexe imune sau citotoxicitate dependentă de complement. Nu există dovezi ale unui răspuns anafilactic determinat de degranularea mastocitelor la maimuţele cynomolgus.

Administrarea cronică de omalizumab la valori ale dozei de până la 250 mg/kg (de minim 14 ori doza clinică maximă în mg/kg conform tabelului recomandat de dozare) a fost bine tolerată la primatele non-umane (animale adulte şi tinere), cu excepţia scăderii trombocitelor, dependente de doză şi de vârstă, cu o sensibilitate crescută la animalele tinere. Concentraţia plasmatică necesară pentru a produce o scădere cu 50% a numărului de trombocite faţă de valoarea iniţială la o maimuţă adultă cynomolgus a fost de aproximativ 4 până la 20 de ori mai mare decât concentraţiile plasmatice clinice maxime anticipate. În plus, la maimuţele cynomolgus, la locurile de injectare s-au observat hemoragie acută şi inflamaţie.

Nu s-au efectuat studii specifice de carcinogenitate cu omalizumab.

În studiile de reproducere la maimuţele cynomolgus, doze de până la 75 mg/kg pe săptămână (de minim 8 ori doza clinică maximă recomandată în mg/kg pe o perioadă de 4 săptămâni), administrate subcutanat, nu au evidenţiat toxicitate maternă, embriotoxicitate sau teratogenitate, când au fost administrate în timpul organogenezei şi nu au evidenţiat reacţii adverse asupra creşterii fetale sau neonatale, când au fost administrate în timpul ultimei perioade a sarcinii, al naşterii şi alăptării.

La maimuţele cynomolgus, omalizumab se excretă în laptele matern. Concentraţiile din lapte ale omalizumab au fost 0,15% din concentraţiile serice materne.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Pulbere

Zahăr

Histidină

Clorhidrat de histidină monohidrat

Polisorbat 20

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

**6.2 Incompatibilităţi**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

**6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

După reconstituire

Stabilitatea fizică şi chimică a medicamentului reconstituit a fost demonstrată pentru 8 ore la 2°C până la 8°C şi pentru 4 ore la 30°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie să fie utilizat imediat după reconstituire. Dacă nu este utilizat imediat, intervalul şi condiţiile de păstrare înaintea utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului şi, în mod normal, nu trebuie să depăşească 8 ore la 2°C până la 8°C sau 2 ore la 25°C.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Flacon cu pulbere: Flacon din sticlă de tip I, incoloră, transparentă, cu dop din cauciuc butilic şi sistem de sigilare flip-off de culoare albastră.

Fiolă cu solvent: Fiolă din sticlă de tip I, incoloră, transparentă, care conţine 2 ml apă pentru preparate injectabile.

Ambalaj care conţine 1 flacon de pulbere şi 1 fiolă cu apă pentru preparate injectabile şi ambalaje colective care conţin 4 (4 x 1) flacoane de pulbere și 4 (4 x 1) fiole cu apă pentru preparate injectabile sau 10 (10 x 1) flacoane de pulbere şi 10 (10 x 1) fiole cu apă pentru preparate injectabile.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Xolair 150 mg pulbere pentru soluţie injectabilă este livrat într-un flacon de unică folosinţă.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie să fie utilizat imediat după reconstituire (vezi pct. 6.3).

Medicamentul liofilizat are nevoie de 15‑20 minute pentru a se dizolva, deşi, în unele cazuri, poate dura mai mult. Medicamentul complet reconstituit este limpede până la puţin opalescent, incolor până la galben-maroniu deschis, şi poate prezenta câteva bule mici sau spumă împrejurul marginii flaconului. Datorită vâscozităţii medicamentului, trebuie avut grijă pentru a extrage tot medicamentul din flacon înaintea eliminării aerului sau a soluţiei în exces din seringă, pentru a obţine 1,2 ml.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/05/319/002

EU/1/05/319/003

EU/1/05/319/004

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 25 octombrie 2005

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 22 iunie 2015

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXA II**

1. **FABRICANȚII SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
2. **CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**
3. **ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**
4. **condiŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANȚII SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele şi adresa fabricanților substanţei biologic active

Novartis Pharma S.A.S.

Centre de Biotechnologie

8, rue de l’Industrie

F-68330 Huningue

Franţa

Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.

BioProduction Operations Singapore

8 Tuas Bay Lane

Singapore 636986

Singapore

Numele şi adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

*Pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă*

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spania

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

Ljubljana, 1526

Slovenia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D-90429 Nürnberg

Germania

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Germania

*Soluţie injectabilă în seringă preumplută/stilou injector preumplut*

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D-90429 Nürnberg

Germania

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerinţele pentru depunerea RPAS privind siguranţa pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD),menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

**A. ETICHETAREA**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conţine omalizumab 75 mg în 0,5 ml soluţie.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine de asemenea: arginină clorhidrat, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/05/319/005 | 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (cu ac fix de mărimea 26, protecție de culoare albastră pentru seringă) |
| EU/1/05/319/018 | 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (cu ac fix de mărimea 27, cu piston de culoare albastră) |

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xolair 75 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON EXTERIOARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conţine omalizumab 75 mg în 0,5 ml soluţie.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine de asemenea: arginină clorhidrat, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă în seringă preumplută

Ambalaj colectiv: 3 (3 x 1) seringi preumplute

Ambalaj colectiv: 4 (4 x 1) seringi preumplute

Ambalaj colectiv: 6 (6 x 1) seringi preumplute

Ambalaj colectiv: 10 (10 x 1) seringi preumplute

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/05/319/006 | 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (cu ac fix de mărimea 26, protecție de culoare albastră pentru seringă) (4 x 1) |
| EU/1/05/319/007 | 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (cu ac fix de mărimea 26, protecție de culoare albastră pentru seringă) (10 x 1) |
| EU/1/05/319/019 | 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (cu ac fix de mărimea 27, piston de culoare abastră) (3 x 1) |
| EU/1/05/319/020 | 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (cu ac fix de mărimea 27, piston de culoare abastră) (6 x 1) |

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xolair 75 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON INTERMEDIARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Xolair 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conţine omalizumab 75 mg în 0,5 ml soluţie.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine de asemenea: arginină clorhidrat, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/05/319/006 | 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (cu ac fix de mărimea 26, protecție de culoare albastră pentru seringă) (4 x 1) |
| EU/1/05/319/007 | 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (cu ac fix de mărimea 26, protecție de culoare albastră pentru seringă) (10 x 1) |
| EU/1/05/319/019 | 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (cu ac fix de mărimea 27, cu piston de culoare albastră) (3 x 1) |
| EU/1/05/319/020 | 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (cu ac fix de mărimea 27, cu piston de culoare albastră) (6 x 1) |

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xolair 75 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER-UL SERINGII PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

omalizumab

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

Administrare subcutanată

Administrare unică

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA SERINGII PRE-UMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Xolair 75 mg injecție

omalizumab

s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

0,5 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 75 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare stilou injector preumplut conține omalizumab 75 mg în 0,5 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine de asemenea: arginină clorhidrat, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluție injectabilă în stilou injector preumplut

1 stilou injector preumplut

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/05/319/021 75 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xolair 75 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON EXTERIOARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 75 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare stilou injector preumplut conține omalizumab 75 mg în 0,5 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine de asemenea: arginină clorhidrat, clorhidrat histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Ambalaj colectiv: 3 (3 x 1) stilouri injectoare preumplute

Ambalaj colectiv: 6 (6 x 1) stilouri injectoare preumplute

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/05/319/022 75 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut (3 x 1)

EU/1/05/319/023 75 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut (6 x 1)

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xolair 75 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON INTERMEDIARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 75 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare stilou injector preumplut conține omalizumab 75 mg în 0,5 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine de asemenea: arginină clorhidrat, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluție injectabilă în stilou injector preumplut

1 stilou injector preumplut. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/05/319/022 75 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut (3 x 1)

EU/1/05/319/023 75 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut (6 x 1)

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xolair 75 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA STILOULUI INJECTOR PREUMPLUT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Xolair 75 mg injecție

omalizumab

s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conţine omalizumab 150 mg în 1 ml soluţie.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine de asemenea: arginină clorhidrat, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/05/319/008 | 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (cu ac fix de mărimea 26, cu protecție de culoare mov pentru seringă) |
| EU/1/05/319/024 | 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (cu ac fix de mărimea 27, cu piston de culoare mov) |

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xolair 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON EXTERIOARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conţine omalizumab 150 mg în 1 ml soluţie.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine de asemenea: arginină clorhidrat, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă în seringă preumplută

Ambalaj colectiv: 3 (3 x 1) seringi preumplute

Ambalaj colectiv: 4 (4 x 1) seringi preumplute

Ambalaj colectiv: 6 (6 x 1) seringi preumplute

Ambalaj colectiv: 10 (10 x 1) seringi preumplute

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/05/319/009 | 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (cu ac fix de mărimea 26, cu protecție de culoare mov pentru seringă) (4 x 1) |
| EU/1/05/319/010 | 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (cu ac fix de mărimea 26, cu protecție de culoare mov pentru seringă) (10 x 1) |
| EU/1/05/319/011 | 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (cu ac fix de mărimea 26, cu protecție de culoare mov pentru seringă) (6 x 1) |
| EU/1/05/319/025 | 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (cu ac fix de mărimea 27, cu piston de culoare mov) (3 x 1) |
| EU/1/05/319/026 | 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (cu ac fix de mărimea 27, cu piston de culoare mov) (6 x 1) |

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xolair 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON INTERMEDIARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conţine omalizumab 150 mg în 1 ml soluţie.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine de asemenea: arginină clorhidrat, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/05/319/009 | 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (cu ac fix de mărimea 26, cu protecție de culoare mov pentru seringă) (4 x 1) |
| EU/1/05/319/010 | 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (cu ac fix de mărimea 26, cu protecție de culoare mov pentru seringă) (10 x 1) |
| EU/1/05/319/011 | 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (cu ac fix de mărimea 26, cu protecție de culoare mov pentru seringă) (6 x 1) |
| EU/1/05/319/025 | 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (cu ac fix de mărimea 27, cu piston de culoare mov) (3 x 1) |
| EU/1/05/319/026 | 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (cu ac fix de mărimea 27, cu piston de culoare mov) (6 x 1) |

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xolair 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER-UL SERINGII PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

omalizumab

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

Administrare subcutanată

Administrare unică

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA SERINGII PRE-UMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Xolair 150 mg injecție

omalizumab

s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 300 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conține omalizumab 300 mg în 2 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine de asemenea: arginină clorhidrat, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/05/319/012 300 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xolair 300 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON EXTERIOARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 300 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conține omalizumab 300 mg în 2 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine de asemenea: arginină clorhidrat, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă în seringă preumplută

Ambalaj colectiv: 3 (3 x 1) seringi preumplute

Ambalaj colectiv: 6 (6 x 1) seringi preumplute

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/05/319/013 300 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (3 x 1)

EU/1/05/319/014 300 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (6 x 1)

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xolair 300 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON INTERMEDIARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 300 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conține omalizumab 300 mg în 2 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine de asemenea: arginină clorhidrat, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/05/319/013 300 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (3 x 1)

EU/1/05/319/014 300 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută (6 x 1)

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xolair 300 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER-UL SERINGII PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 300 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

omalizumab

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

Administrare subcutanată

Administrare unică

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Xolair 300 mg injecție

omalizumab

s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

2 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare stilou injector preumplut conține omalizumab 150 mg în 1 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine de asemenea: arginină clorhidrat, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluție injectabilă în stilou injector preumplut

1 stilou injector preumplut

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/05/319/027 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xolair 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON EXTERIOARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare stilou injector preumplut conține omalizumab 150 mg în 1 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine de asemenea: arginină clorhidrat, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Ambalaj colectiv: 3 (3 x 1) stilouri injectoare preumplute

Ambalaj colectiv: 6 (6 x 1) stilouri injectoare preumplute

Ambalaj colectiv: 10 (10 x 1) stilouri injectoare preumplute

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/05/319/028 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut (3 x 1)

EU/1/05/319/029 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut (6 x 1)

EU/1/05/319/030 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut (10 x 1)

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xolair 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON INTERMEDIARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare stilou injector preumplut conține omalizumab 150 mg în 1 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine de asemenea: arginină clorhidrat, clorhidrat histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluție injectabilă în stilou injector preumplut

1 stilou injector preumplut. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/05/319/028 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut (3 x 1)

EU/1/05/319/029 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut (6 x 1)

EU/1/05/319/030 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut (10 x 1)

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xolair 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA**

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA STILOULUI INJECTOR PREUMPLUT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Xolair 150 mg injecție

omalizumab

s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare stilou injector preumplut conține omalizumab 300 mg în 2 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine de asemenea: arginină clorhidrat, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluție injectabilă în stilou injector preumplut

1 stilou injector preumplut

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/05/319/015 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xolair 300 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON EXTERIOARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare stilou injector preumplut conține omalizumab 300 mg în 2 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine de asemenea: arginină clorhidrat, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Multipack: 3 (3 x 1) stilouri injectoare preumplute

Multipack: 6 (6 x 1) stilouri injectoare preumplute

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/05/319/016 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut (3 x 1)

EU/1/05/319/017 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut (6 x 1)

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xolair 300 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON INTERMEDIARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare stilou injector preumplut conține omalizumab 300 mg în 2 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine de asemenea: arginină clorhidrat, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluție injectabilă în stilou injector preumplut

1 stilou injector preumplut. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/05/319/016 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut (3 x 1)

EU/1/05/319/017 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut (6 x 1)

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xolair 300 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA STILOULUI INJECTOR PREUMPLUT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Xolair 300 mg injecție

omalizumab

s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

2 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 75 mg pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Un flacon conţine omalizumab 75 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Pulbere: zahăr, histidină, clorhidrat de histidină monohidrat şi polisorbat 20.

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

Un flacon a 75 mg

O fiolă a 2 ml solvent

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A se utiliza imediat după reconstituire (poate fi păstrat până la 8 ore la 2°C – 8°C sau 2 ore la 25°C).

A nu se congela.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/05/319/001

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xolair 75 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Xolair 75 mg pulbere pentru soluţie injectabilă

omalizumab

Administrare subcutanată

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

75 mg

**6. ALTE INFORMAŢII**

A se păstra la frigider.

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FIOLEI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Solvent pentru Xolair

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Utilizaţi 0,9 ml şi aruncaţi restul.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

2 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON CARE CONŢINE 1 FLACON ŞI O FIOLĂ CA UNITATE COMERCIALĂ (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 150 mg pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Un flacon conţine omalizumab 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Pulbere: zahăr, histidină, clorhidrat de histidină monohidrat şi polisorbat 20.

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

Un flacon a 150 mg

O fiolă a 2 ml solvent

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A se utiliza imediat după reconstituire (poate fi păstrat până la 8 ore la 2°C – 8°C sau 2 ore la 25°C).

A nu se congela.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/05/319/002

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xolair 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON PENTRU AMBALAJUL INTERMEDIAR (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU) AL AMBALAJELOR COLECTIVE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 150 mg pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Un flacon conţine omalizumab 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Pulbere: zahăr, histidină, clorhidrat de histidină monohidrat şi polisorbat 20.

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

Un flacon a 150 mg

O fiolă a 2 ml solvent

Un flacon şi o fiolă. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A se utiliza imediat după reconstituire (poate fi păstrat până la 8 ore la 2°C – 8°C sau 2 ore la 25°C).

A nu se congela.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/05/319/003 | Ambalaj colectiv care conţine 4 ambalaje |
| EU/1/05/319/004 | Ambalaj colectiv care conţine 10 ambalaje |

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xolair 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**ETICHETA AMBALAJELOR COLECTIVE** **AMBALATE ÎNTR-O FOLIE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 150 mg pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Un flacon conţine omalizumab 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Pulbere: zahăr, histidină, clorhidrat de histidină monohidrat şi polisorbat 20.

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

Ambalaj colectiv: 4 (4 x 1) flacoane şi 4 (4 x 1) fiole.

Ambalaj colectiv: 10 (10 x 1) flacoane şi 10 (10 x 1) fiole.

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A se utiliza imediat după reconstituire (poate fi păstrat până la 8 ore la 2°C – 8°C sau 2 ore la 25°C).

A nu se congela.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/05/319/003 | Ambalaj colectiv care conţine 4 ambalaje |
| EU/1/05/319/004 | Ambalaj colectiv care conţine 10 ambalaje |

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Xolair 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Xolair 150 mg pulbere pentru soluţie injectabilă

omalizumab

Administrare subcutanată

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

150 mg

**6. ALTE INFORMAŢII**

A se păstra la frigider.

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FIOLEI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Solvent pentru Xolair

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Utilizaţi 1,4 ml şi aruncaţi restul.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

2 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**B. PROSPECTUL**

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Xolair 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută**

(seringă preumplută cu ac fix de mărimea 26, protecție de culoare albastră pentru seringă)

omalizumab

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
3. Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
4. Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Xolair şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizați Xolair

3. Cum să utilizați Xolair

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Xolair

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Xolair şi pentru ce se utilizează**

Xolair conține substanţa activă omalizumab. Omalizumab este o proteină creată artificial, similară proteinelor naturale produse de organism. Acesta aparţine unei clase de medicamente denumite anticorpi monoclonali.

Xolair este utilizat în tratamentul:

1. astmului alergic
2. rinosinuzitei cronice (inflamația nasului și sinusurilor) cu polipoză nazală

Astm alergic

Acest medicament este utilizat pentru a preveni agravarea astmului bronşic prin controlarea simptomelor astmului alergic sever la adulţi, adolescenţi și copii (cu vârsta de 6 ani şi peste această vârstă) care primesc deja medicamente pentru tratarea astmului, dar ale căror simptome de astm bronşic nu sunt bine controlate prin medicamente, cum ar fi doze mari de corticosteroizi inhalatori și agonişti beta inhalatori.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Acest medicament este utilizat pentru a trata rinosinuzita cronică cu polipoză nazală la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste această vârstă) care administrează deja corticosteroizi cu administrare intranazală (spray nazal cu corticosteroizi), dar ale căror simptome nu sunt bine controlate cu aceste medicamente. Polipii nazali sunt mici excrescențe la nivelul mucoasei nazale. Xolair ajută la reducerea dimensiunii polipilor și ameliorează simptomele, inclusiv congestie nazală, pierdere a mirosului, mucus în partea din spate a gâtului și secreții nazale.

Xolair acționează blocând o substanță numită imunoglobulină E (IgE), care este produsă de organism. IgE contribuie la apariția unui tip de inflamație care joacă un rol‑cheie în apariția astmului alergic și rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizați Xolair**

**Nu utilizați Xolair:**

- dacă sunteţi alergic la omalizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă presupuneţi că puteţi fi alergic(ă) la oricare dintre componente, spuneţi-i medicului dumneavoastră deoarece nu trebuie să utilizați Xolair.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să utilizați Xolair, adresaţi-vă medicului dumneavoastră:

* dacă aveţi probleme renale sau hepatice.
* dacă suferiţi de o tulburare în care propriul dumneavoastră sistem imunitar atacă părţi din organismul dumneavoastră (boală autoimună).
* dacă călătoriți într-o regiune în care infestările cauzate de paraziţi sunt frecvente - Xolair poate diminua rezistenţa dumneavoastră la aceste infestări.
* dacă ați avut anterior o reacție alergică severă (anafilaxie), determinată, de exemplu, de administrarea unui medicament, de o mușcătură de insectă sau de consumul anumitor alimente.
* dacă ați avut o reacție alergică la latex. Capacul acului seringii poate să conțină cauciuc uscat (latex).

Xolair nu tratează simptomele de astm bronşic acut, cum ar fi un atac astmatic brusc. Ca urmare, Xolair nu trebuie utilizat pentru a trata astfel de simptome.

Xolair nu este destinat prevenirii sau tratării altor afecţiuni de tipul alergiilor, cum ar fi reacţiile alergice bruşte, sindromul hiperimunoglobulinic E (o tulburare imună ereditară), aspergiloza (o boală pulmonară asociată cu o ciupercă), alergia alimentară, eczema sau febra fânului deoarece Xolair nu a fost studiat pentru aceste afecţiuni.

**Fiți atent la semnele reacțiilor alergice și ale altor reacții adverse grave**

Xolair poate determina apariția unor reacții adverse grave. Trebuie să fiți atent la semnele acestor afecțiuni în timp ce utilizați Xolair. Cereți imediat ajutorul medicului dacă observați orice semne care indică o reacție alergică severă sau alte reacții adverse grave. Aceste semne sunt enumerate la „Reacții adverse grave” la pct. 4.

Este important să fiți instruit de medicul dumneavoastră cu privire la cum să recunoașteți primele simptome ale reacțiilor alergice severe și ce să faceți dacă aceste reacții apar, înainte de a vă injecta singur Xolair sau înainte ca alte persoane care nu sunt cadre medicale să vă administreze o injecție cu Xolair (vezi pct. 3, „Cum să utilizați Xolair”). Cele mai multe reacții alergice severe apar la administrarea primelor 3 doze de Xolair.

**Copii și adolescenți**

Astm alergic

Xolair nu este recomandat la copii cu vârsta sub 6 ani. Utilizarea sa la copiii cu vârsta sub 6 ani nu a fost studiată.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Utilizarea sa la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu a fost studiată.

**Xolair împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

Acest lucru este deosebit de important dacă luaţi:

- medicamente pentru tratarea unei infestări cauzate de un parazit, deoarece Xolair poate reduce efectul medicamentelor dumneavoastră,

- corticosteroizi administraţi inhalator şi alte medicamente pentru tratarea astmului alergic.

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră beneficiile şi riscurile potenţiale cu privire la utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii.

Dacă rămâneţi gravidă în timpul tratamentului cu Xolair, informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Xolair poate trece în laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Este improbabil ca Xolair să vă afecteze capacitatea de a conduce maşini şi folosi utilaje.

**3. Cum să utilizați Xolair**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

**Cum se utilizează Xolair**

Xolair este utilizat sub forma unei injecții sub piele (cunoscută sub denumirea de injecție cutanată).

Injectarea Xolair

* Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide dacă trebuie să vă injectați Xolair singur. Primele 3 doze sunt întotdeauna administrate de un profesionist din domeniul sănătății sau sub supravegherea acestuia (vezi pct. 2).
* Este important să fiți instruit în mod adecvat cu privire la cum se injectează medicamentul înainte de a vă administra singur injecția.
* Un aparținător (spre exemplu, un părinte) vă poate administra injecția de Xolair după ce a fost instruit în mod adecvat.

Pentru instrucțiuni detaliate privind modul de injectare al Xolair, vezi „Instrucțiuni de utilizare pentru Xolair seringă preumplută” de la sfârșitul acestui prospect.

Instruire pentru a recunoaște reacțiile adverse grave

De asemenea, este important să nu vă injectați singur Xolair înainte de a fi instruit de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală cu privire la:

* cum să recunoașteți primele semne și simptome ale reacțiilor alergice grave.
* ce aveți de făcut dacă apar astfel de simptome.

Pentru mai multe informații despre primele semne și simptome ale reacțiilor alergice grave, vezi pct. 4.

**Cât să utilizați**

Medicul dumneavoastră va decide de cât de mult Xolair aveți nevoie și cât de des veți avea nevoie de acesta. Acestea depind de masa dumneavoastră corporală și de rezultatele unei analize la sânge efectuată înainte de începerea tratamentului pentru a măsura cantitatea de IgE din sângele dumneavoastră.

Veți avea nevoie de 1‑4 injecţii odată. Veți avea nevoie să administrați injecțiile fie la interval de două săptămâni, fie la interval de patru săptămâni.

Continuaţi administrarea medicaţiei curente pentru astm bronşic și/sau polipoză nazală în timpul tratamentului cu Xolair. Nu încetaţi utilizarea oricăror medicamente antiastmatice și/sau pentru polipoză nazală fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Este posibil să nu observaţi o ameliorare imediată după începerea tratamentului cu Xolair. La pacienții cu polipoză nazală, efectele au fost observate la 4 săptămâni de la începerea tratamentului. La pacienții cu astm, obţinerea efectului maxim necesită, de regulă, între 12 şi 16 săptămâni.

**Utilizarea la copii şi adolescenţi**

Astm alergic

Xolair poate fi utilizat la copii şi adolescenţi cu vârsta de 6 ani și peste, cărora li se administrează deja medicamente antiastmatice, dar ale căror simptome astmatice nu sunt bine controlate de medicamente, cum sunt inhalatoare cu steroizi în doză mare și inhalatoare cu beta-agonişti. Medicul dumneavoastră va decide de cât de mult Xolair are nevoie copilul dumneavoastră şi cât de des trebuie administrat. Aceasta va depinde de greutatea copilului dumneavoastră şi de rezultatele analizelor de sânge efectuate înainte de începerea tratamentului pentru a determina cantitatea de IgE din sângele copilului.

Nu este de așteptat auto-administrarea Xolair de către copii (cu vârsta de 6 până la 11 ani). Totuși, dacă medicul acestora consideră acest lucru adecvat, un aparținător le poate administra injecția cu Xolair după ce a fost instruit în mod corespunzător.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

**Dacă uitaţi o doză de Xolair**

Dacă nu ați fost prezent la o vizită, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau spitalul pentru a o reprograma.

Dacă ați uitat să vă administrați singur o doză de Xolair, injectați doza imediat ce vă amintiți. Apoi, discutați cu medicul dumneavoastră când trebuie să administrați doza următoare.

**Dacă încetaţi tratamentul cu Xolair**

Nu întrerupeţi tratamentul cu Xolair decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.Întreruperea sau încetarea tratamentului cu Xolair poate provoca reapariţia simptomelor.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. De obicei, reacţiile adverse determinate de Xolair sunt uşoare până la moderate, dar ocazional pot fi grave.

Reacţii adverse grave:

Solicitați imediat asistență medicală dacă observați orice semne ale reacțiilor adverse următoare:

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

* Reacţii alergice severe (inclusiv anafilaxie): Simptomele pot include erupţie trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie, umflare a feţei, buzelor, limbii, laringelui (cutia vocală), traheei sau a altor părţi ale corpului, bătăi rapide ale inimii, ameţeli şi stare de uşoară confuzie, confuzie, dificultăţi în respiraţie, respiraţie şuierătoare sau dificilă, piele sau buze de culoare albastră, colaps și pierdere a conștienței. Dacă prezentați antecedente de reacții alergice severe (anafilaxie) care nu sunt asociate cu administrarea Xolair, puteți prezenta riscul apariției unei reacții alergice severe după administrarea Xolair.
* Lupus eritematos sistemic (LES). Simptomele pot include durere la nivelul mușchilor, durere și umflare la nivelul articulațiilor, erupții trecătoare pe piele, febră, pierdere în greutate și oboseală.

Cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

* Sindrom Churg-Strauss sau hipereozinofilie. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele: umflare, durere sau erupţie trecătoare pe piele în jurul vaselor de sânge sau de limfă, număr mare al unui anumit tip de celule albe (eozinofilie marcată), agravarea problemelor de respiraţie, congestie nazală, probleme la nivelul inimii, durere, amorţeală, furnicături la nivelul mâinilor şi picioarelor.
* Număr mic de plachete sanguine cu simptome cum sunt sângerare sau învineţire mai uşoare decât în mod normal.
* Boala serului. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele : dureri articulare cu sau fără umflare sau rigiditate, erupţii pe piele, febră, umflarea ganglionilor limfatici, dureri musculare.

Alte reacţii adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

* febră (la copii)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

* reacţii la locul de injectare care includ durere, umflare, mâncărime şi înroşire
* durere în partea superioară a abdomenului
* dureri de cap (foarte frecvente la copii)
* senzație de amețeală
* durere la nivelul articulațiilor (artralgie)

Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

* senzaţie de somnolenţă sau oboseală
* furnicături sau amorţeală la nivelul mâinilor sau picioarelor
* leşin, tensiune arterială scăzută în poziţia şezând sau în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), înroşirea feţei
* durere în gât, tuse, probleme respiratorii acute
* stare de rău (greaţă), diaree, indigestie
* mâncărime, urticarie, erupţii pe piele, creşterea sensibilităţii pielii la soare
* creştere în greutate
* simptome asemănătoare celor de gripă
* umflare a braţelor

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

* infestări parazitare

Cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

* durere musculară şi umflare a articulaţiilor
* cădere a părului

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Xolair**

* Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
* Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective. Cutia de carton care conține seringa preumplută poate fi păstrată la temperatura camerei (25°C) pentru o durată totală de 48 ore înainte de utilizare.
* A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
* A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
* Nu utilizaţi dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Xolair**

1. Substanţa activă este omalizumab. O seringă cu 0,5 ml soluţie conţine 75 mg de omalizumab.

- Celelalte componente sunt arginină clorhidrat, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20 şi apă pentru preparate injectabile.

- Capacul acului seringii poate conţine cauciuc uscat (latex).

**Cum arată Xolair şi conţinutul ambalajului**

Xolair soluţie injectabilă este furnizat sub forma unei soluţii transparente până la puțin opalescente, incoloră până la galben-maroniu deschis, într-o seringă preumplută.

Xolair 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută cu ac fix de mărimea 26 și protecție de culoare albastră pentru seringă este disponibil în ambalaje care conţin 1 seringă preumplută şi în ambalaje colective conţinând 4 (4 x 1) sau 10 (10 x 1) seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**Fabricantul**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D-90429 Nürnberg

Germania

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 0452 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **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 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

**INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE PENTRU XOLAIR SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

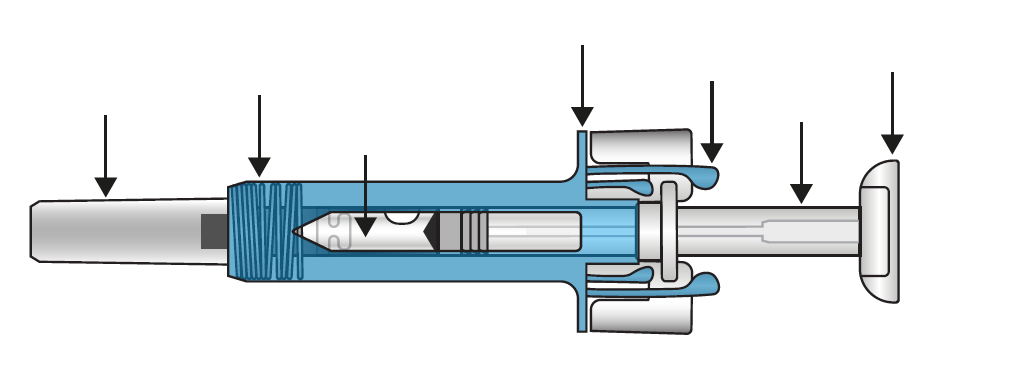
Citiți COMPLET aceste instrucțiuni înainte de a administra injecția. Dacă medicul dumneavoastră decide că dumneavoastră vă puteți administra sau persoana care vă îngrijește vă poate administra injecțiile cu Xolair la domiciliu, trebuie să fiți instruit de un medic, o asistentă medicală sau farmacist înainte ca dumneavoastră sau alte persoane să administrați injecția. Copiii (cu vârsta de 6 și sub 12 ani) nu își vor administra singuri Xolair, totuși, dacă medicul acestora consideră acest lucru adecvat, un aparținător le poate administra injecția cu Xolair după ce a fost instruit în mod corespunzător. Cutia conține seringa(ile) preumplute Xolair, sigilată(e) individual într‑o tăviță de plastic.

**Xolair 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută**

Suporturi degete

Capătul pistonului

Piciorușe ale protecției seringii



Vizor

Etichetă și data de expirare

Protecția seringii

Capacul acului

Piston

După ce medicamentul a fost injectat, protecția seringii se va activa pentru a acoperi acul. Acest lucru a fost prevăzut pentru protecția împotriva înțepăturilor accidentale cu acul.

**Alte materiale de care aveți nevoie pentru administrarea injecției:**

|  |  |
| --- | --- |
| * Tampon cu alcool. * Tampon de vată sau pansament. * Recipient pentru deșeuri medicale. | Disposal no writing |

**Informații importante de siguranță**

**Atenție: Nu lăsați seringa la vederea și îndemâna copiilor.**

* Capacul acului seringii poate conține cauciuc uscat (latex), care nu trebuie manipulat de persoanele sensibile la această substanță.
* Nu deschideți cutia exterioară sigilată înainte de a fi gata să utilizați acest medicament.
* Nu utilizați acest medicament dacă sigiliul cutiei exterioare sau sigiliul tăviței de plastic sunt rupte, deoarece este posibil ca utilizarea să nu fie sigură pentru dumneavoastră.
* Nu utilizați seringa dacă a fost scăpată pe o suprafaţă dură sau scăpată pe jos după scoaterea capacului.
* Nu lăsați niciodată seringa la îndemna altor persoane.
* Nu agitați seringa.
* Fiți atent să nu atingeți piciorușele protecției seringii înainte de utilizare. Dacă acestea sunt atinse, protecția seringii poate fi activată prea devreme.
* Nu scoateți capacul acului decât chiar înaintea administrării injecției.
* Seringa nu poate fi reutilizată. Aruncați seringa utilizată imediat după utilizare, în recipientul pentru deșeuri medicale.

**Păstrarea Xolair soluție injectabilă în seringă preumplută**

* Păstrați acest medicament sigilat, în cutia exterioară, pentru a fi protejat de lumină. A se păstra la frigider, între 2°C și 8°C. A NU SE CONGELA.
* Nu uitați să scoateți seringa din frigider și să o lăsați să ajungă la temperatura camerei (25°C) înainte de a o pregăti pentru administrare (va dura aproximativ 30 minute). Lăsați seringa în cutie, pentru a fi protejată de lumină. Perioada totală de timp în care seringa este păstrată la temperatura camerei (25°C) înainte de utilizare nu trebuie să depășească 48 ore.
* Nu utilizați seringa după data de expirare indicată pe cutia exterioară și pe eticheta seringii. Dacă a expirat, returnaţi întreaga cutie la farmacie.

**Locul de injectare**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Locul de injectare este locul de pe corp unde veți utiliza seringa.   * Locul recomandat este partea din față a coapselor. Puteți utiliza și partea de jos a abdomenului, dar **nu** zona cu diametrul de 5 centimetri din jurul ombilicului (buricului). * Dacă trebuie să utilizați mai mult de o injecție pentru a administra doza completă, alegeți un loc diferit la fiecare injectare. * Nu injectați în zone unde pielea este dureroasă, vânătă, roșie sau dură. Evitați zonele cu cicatrici sau vergeturi.   Dacă un aparținător vă administrează injecția, poate fi utilizată și partea de sus a brațelor. |

Pregătirea Xolair soluție injectabilă în seringă preumplută pentru utilizare

|  |
| --- |
| Notă: În funcție de doza prescrisă de medicul dumneavoastră, este posibil să fie necesar să pregătiți una sau mai multe seringi preumplute și să injectați conținutul tuturor acestora. Tabelul următor furnizează exemple de câte injecții din fiecare concentrație aveți nevoie pentru o doză dată:  4 mov (150 mg)  600 mg  3 mov (150 mg)  525 mg  3 mov (150 mg)  450 mg  2 mov (150 mg)  375 mg  2 mov (150 mg)  300 mg  1 mov (150 mg)  225 mg  1 mov (150 mg)  150 mg  75 mg    1 albastră (75 mg)  1 albastră (75 mg)  1 albastră (75 mg)  **Doză**  **Seringi necesare pentru doza dată**  1 albastră (75 mg) |

1. Scoateţi din frigider cutia în care se află seringa şi lăsaţi-o **închisă** timp de aproximativ 30 minute pentru a ajunge la temperatura camerei (lăsați seringa din cutie pentru a fi protejată de lumină).

2. Când sunteţi gata să utilizaţi seringa, spălaţi-vă bine pe mâini cu apă şi săpun.

3. Curăţaţi locul de injectare cu un tampon de vată cu alcool.

4. Scoateţi tăviţa de plastic din cutie, detaşaţi învelişul de hârtie. Apucând seringa de protecția albastră, ridicați seringa din tăviță.

5. Inspectaţi seringa. Lichidul trebuie să fie limpede până la ușor tulbure. Lichidul poate varia de la incolor până la maro-galben deschis. Puteți vedea o bulă de aer, ceea ce este normal. NU UTILIZAȚI dacă seringa este spartă sau dacă lichidul are un aspect în mod distinct tulbure sau maroniu sau conține particule. În toate aceste cazuri, returnaţi întreaga cutie la farmacie.

6. Ţinând seringa pe orizontală, priviţi prin vizor pentru a verifica data de expirare înscrisă pe etichetă. Notă: Rotiţi partea interioară a ansamblului seringii pentru ca eticheta să poată fi citită în vizor. NU UTILIZAŢI dacă medicamentul a expirat. Dacă a expirat, returnaţi întreaga cutie la farmacie.

**Cum să utilizați Xolair soluție injectabilă în seringă preumplută**

|  |  |
| --- | --- |
| 1 | Detaşaţi cu grijă capacul acului de seringă şi aruncaţi-l. Este posibil să vedeți o picătură de lichid la vârful acului, ceea ce este normal. |
| 2 | Strângeţi uşor pielea de la locul de injectare şi introduceţi acul ca în ilustrație. Împingeți complet acul pentru a vă asigura că medicamentul poate fi administrat complet. |
| 3 | Ţinând seringa între degete ca în ilustrație, apăsaţi **încet** pistonul **până atinge punctul maxim** și capătul pistonului ajunge complet între piciorușele protecției seringii. |
| 4 | **Ţineți pistonul apăsat la maxim** în timp ce scoateți cu grijă acul de la locul de injectare. |
| 5 | Eliberaţi uşor pistonul şi lăsaţi protecţia de ac să acopere automat acul expus.  Poate apărea o cantitate mică de sânge la locul de injectare. Puteți aplica presiune cu un tampon de vată sau pansament pe locul de injectare și puteți ține apăsat 30 de secunde. Nu frecați locul de injectare. Puteți acoperi locul de injectare cu un mic bandaj adeziv, dacă este necesar. |

**Instrucţiuni de eliminare**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Aruncați imediat seringa utilizată într‑un recipient pentru deșeuri medicale (recipient care poate fi închis, rigid). Pentru siguranța și sănătatea dumneavoastră și a altora, acele și seringile utilizare **nu trebuie niciodată** reutilizate. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului. |

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Xolair 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută**

(seringă preumplută cu ac fix de mărimea 27, piston de culoare albastră)

omalizumab

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
3. Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
4. Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Xolair şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizați Xolair

3. Cum să utilizați Xolair

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Xolair

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Xolair şi pentru ce se utilizează**

Xolair conține substanţa activă omalizumab. Omalizumab este o proteină creată artificial, similară proteinelor naturale produse de organism. Acesta aparţine unei clase de medicamente denumite anticorpi monoclonali.

Xolair este utilizat în tratamentul:

1. astmului alergic
2. rinosinuzitei cronice (inflamația nasului și sinusurilor) cu polipoză nazală

Astm alergic

Acest medicament este utilizat pentru a preveni agravarea astmului bronşic prin controlarea simptomelor astmului alergic sever la adulţi, adolescenţi și copii (cu vârsta de 6 ani şi peste această vârstă) care primesc deja medicamente pentru tratarea astmului, dar ale căror simptome de astm bronşic nu sunt bine controlate prin medicamente, cum ar fi doze mari de corticosteroizi inhalatori și agonişti beta inhalatori.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Acest medicament este utilizat pentru a trata rinosinuzita cronică cu polipoză nazală la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste această vârstă) care administrează deja corticosteroizi cu administrare intranazală (spray nazal cu corticosteroizi), dar ale căror simptome nu sunt bine controlate cu aceste medicamente. Polipii nazali sunt mici excrescențe la nivelul mucoasei nazale. Xolair ajută la reducerea dimensiunii polipilor și ameliorează simptomele, inclusiv congestie nazală, pierdere a mirosului, mucus în partea din spate a gâtului și secreții nazale.

Xolair acționează blocând o substanță numită imunoglobulină E (IgE), care este produsă de organism. IgE contribuie la apariția unui tip de inflamație care joacă un rol‑cheie în apariția astmului alergic și rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizați Xolair**

**Nu utilizați Xolair:**

- dacă sunteţi alergic la omalizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă presupuneţi că puteţi fi alergic(ă) la oricare dintre componente, spuneţi-i medicului dumneavoastră deoarece nu trebuie să utilizați Xolair.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să utilizați Xolair, adresaţi-vă medicului dumneavoastră:

* dacă aveţi probleme renale sau hepatice.
* dacă suferiţi de o tulburare în care propriul dumneavoastră sistem imunitar atacă părţi din organismul dumneavoastră (boală autoimună).
* dacă călătoriți într-o regiune în care infestările cauzate de paraziţi sunt frecvente - Xolair poate diminua rezistenţa dumneavoastră la aceste infestări.
* dacă ați avut anterior o reacție alergică severă (anafilaxie), determinată, de exemplu, de administrarea unui medicament, de o mușcătură de insectă sau de consumul anumitor alimente.

Xolair nu tratează simptomele de astm bronşic acut, cum ar fi un atac astmatic brusc. Ca urmare, Xolair nu trebuie utilizat pentru a trata astfel de simptome.

Xolair nu este destinat prevenirii sau tratării altor afecţiuni de tipul alergiilor, cum ar fi reacţiile alergice bruşte, sindromul hiperimunoglobulinic E (o tulburare imună ereditară), aspergiloza (o boală pulmonară asociată cu o ciupercă), alergia alimentară, eczema sau febra fânului deoarece Xolair nu a fost studiat pentru aceste afecţiuni.

**Fiți atent la semnele reacțiilor alergice și ale altor reacții adverse grave**

Xolair poate determina apariția unor reacții adverse grave. Trebuie să fiți atent la semnele acestor afecțiuni în timp ce utilizați Xolair. Cereți imediat ajutorul medicului dacă observați orice semne care indică o reacție alergică severă sau alte reacții adverse grave. Aceste semne sunt enumerate la „Reacții adverse grave” la pct. 4.

Este important să fiți instruit de medicul dumneavoastră cu privire la cum să recunoașteți primele simptome ale reacțiilor alergice severe și ce să faceți dacă aceste reacții apar, înainte de a vă injecta singur Xolair sau înainte ca alte persoane care nu sunt cadre medicale să vă administreze o injecție cu Xolair (vezi pct. 3, „Cum să utilizați Xolair”). Cele mai multe reacții alergice severe apar la administrarea primelor 3 doze de Xolair.

**Copii și adolescenți**

Astm alergic

Xolair nu este recomandat la copii cu vârsta sub 6 ani. Utilizarea sa la copiii cu vârsta sub 6 ani nu a fost studiată.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Utilizarea sa la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu a fost studiată.

**Xolair împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

Acest lucru este deosebit de important dacă luaţi:

- medicamente pentru tratarea unei infestări cauzate de un parazit, deoarece Xolair poate reduce efectul medicamentelor dumneavoastră,

- corticosteroizi administraţi inhalator şi alte medicamente pentru tratarea astmului alergic.

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră beneficiile şi riscurile potenţiale cu privire la utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii.

Dacă rămâneţi gravidă în timpul tratamentului cu Xolair, informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Xolair poate trece în laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Este improbabil ca Xolair să vă afecteze capacitatea de a conduce maşini şi folosi utilaje.

**3. Cum să utilizați Xolair**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

**Cum se utilizează Xolair**

Xolair este utilizat sub forma unei injecții sub piele (cunoscută sub denumirea de injecție cutanată).

Injectarea Xolair

* Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide dacă trebuie să vă injectați Xolair singur. Primele 3 doze sunt întotdeauna administrate de un profesionist din domeniul sănătății sau sub supravegherea acestuia (vezi pct. 2).
* Este important să fiți instruit în mod adecvat cu privire la cum se injectează medicamentul înainte de a vă administra singur injecția.
* Un aparținător (spre exemplu, un părinte) vă poate administra injecția de Xolair după ce a fost instruit în mod adecvat.

Pentru instrucțiuni detaliate privind modul de injectare al Xolair, vezi „Instrucțiuni de utilizare pentru Xolair seringă preumplută” de la sfârșitul acestui prospect.

Instruire pentru a recunoaște reacțiile adverse grave

De asemenea, este important să nu vă injectați singur Xolair înainte de a fi instruit de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală cu privire la:

* cum să recunoașteți primele semne și simptome ale reacțiilor alergice grave.
* ce aveți de făcut dacă apar astfel de simptome.

Pentru mai multe informații despre primele semne și simptome ale reacțiilor alergice grave, vezi pct. 4.

**Cât să utilizați**

Medicul dumneavoastră va decide de cât de mult Xolair aveți nevoie și cât de des veți avea nevoie de acesta. Acestea depind de masa dumneavoastră corporală și de rezultatele unei analize la sânge efectuată înainte de începerea tratamentului pentru a măsura cantitatea de IgE din sângele dumneavoastră.

Veți avea nevoie de 1‑4 injecţii odată. Veți avea nevoie să administrați injecțiile fie la interval de două săptămâni, fie la interval de patru săptămâni.

Continuaţi administrarea medicaţiei curente pentru astm bronşic și/sau polipoză nazală în timpul tratamentului cu Xolair. Nu încetaţi utilizarea oricăror medicamente antiastmatice și/sau pentru polipoză nazală fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Este posibil să nu observaţi o ameliorare imediată după începerea tratamentului cu Xolair. La pacienții cu polipoză nazală, efectele au fost observate la 4 săptămâni de la începerea tratamentului. La pacienții cu astm, obţinerea efectului maxim necesită, de regulă, între 12 şi 16 săptămâni.

**Utilizarea la copii şi adolescenţi**

Astm alergic

Xolair poate fi utilizat la copii şi adolescenţi cu vârsta de 6 ani și peste, cărora li se administrează deja medicamente antiastmatice, dar ale căror simptome astmatice nu sunt bine controlate de medicamente, cum sunt inhalatoare cu steroizi în doză mare și inhalatoare cu beta-agonişti. Medicul dumneavoastră va decide de cât de mult Xolair are nevoie copilul dumneavoastră şi cât de des trebuie administrat. Aceasta va depinde de greutatea copilului dumneavoastră şi de rezultatele analizelor de sânge efectuate înainte de începerea tratamentului pentru a determina cantitatea de IgE din sângele copilului.

Nu este de așteptat auto-administrarea Xolair de către copii (cu vârsta de 6 până la 11 ani). Totuși, dacă medicul acestora consideră acest lucru adecvat, un aparținător le poate administra injecția cu Xolair după ce a fost instruit în mod corespunzător.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

**Dacă uitaţi o doză de Xolair**

Dacă nu ați fost prezent la o vizită, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau spitalul pentru a o reprograma.

Dacă ați uitat să vă administrați singur o doză de Xolair, injectați doza imediat ce vă amintiți. Apoi, discutați cu medicul dumneavoastră când trebuie să administrați doza următoare.

**Dacă încetaţi tratamentul cu Xolair**

Nu întrerupeţi tratamentul cu Xolair decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.Întreruperea sau încetarea tratamentului cu Xolair poate provoca reapariţia simptomelor.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. De obicei, reacţiile adverse determinate de Xolair sunt uşoare până la moderate, dar ocazional pot fi grave.

Reacţii adverse grave:

Solicitați imediat asistență medicală dacă observați orice semne ale reacțiilor adverse următoare:

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

* Reacţii alergice severe (inclusiv anafilaxie): Simptomele pot include erupţie trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie, umflare a feţei, buzelor, limbii, laringelui (cutia vocală), traheei sau a altor părţi ale corpului, bătăi rapide ale inimii, ameţeli şi stare de uşoară confuzie, confuzie, dificultăţi în respiraţie, respiraţie şuierătoare sau dificilă, piele sau buze de culoare albastră, colaps și pierdere a conștienței. Dacă prezentați antecedente de reacții alergice severe (anafilaxie) care nu sunt asociate cu administrarea Xolair, puteți prezenta riscul apariției unei reacții alergice severe după administrarea Xolair.
* Lupus eritematos sistemic (LES). Simptomele pot include durere la nivelul mușchilor, durere și umflare la nivelul articulațiilor, erupții trecătoare pe piele, febră, pierdere în greutate și oboseală.

Cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

* Sindrom Churg-Strauss sau hipereozinofilie. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele: umflare, durere sau erupţie trecătoare pe piele în jurul vaselor de sânge sau de limfă, număr mare al unui anumit tip de celule albe (eozinofilie marcată), agravarea problemelor de respiraţie, congestie nazală, probleme la nivelul inimii, durere, amorţeală, furnicături la nivelul mâinilor şi picioarelor.
* Număr mic de plachete sanguine cu simptome cum sunt sângerare sau învineţire mai uşoare decât în mod normal.
* Boala serului. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele: dureri articulare cu sau fără umflare sau rigiditate, erupţii pe piele, febră, umflarea ganglionilor limfatici, dureri musculare.

Alte reacţii adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

* febră (la copii)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

* reacţii la locul de injectare care includ durere, umflare, mâncărime şi înroşire
* durere în partea superioară a abdomenului
* dureri de cap (foarte frecvente la copii)
* senzație de amețeală
* durere la nivelul articulațiilor (artralgie)

Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

* senzaţie de somnolenţă sau oboseală
* furnicături sau amorţeală la nivelul mâinilor sau picioarelor
* leşin, tensiune arterială scăzută în poziţia şezând sau în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), înroşirea feţei
* durere în gât, tuse, probleme respiratorii acute
* stare de rău (greaţă), diaree, indigestie
* mâncărime, urticarie, erupţii pe piele, creşterea sensibilităţii pielii la soare
* creştere în greutate
* simptome asemănătoare celor de gripă
* umflare a braţelor

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

* infestări parazitare

Cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

* durere musculară şi umflare a articulaţiilor
* cădere a părului

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Xolair**

* Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
* Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective. Cutia de carton care conține seringa preumplută poate fi păstrată la temperatura camerei (25°C) pentru o durată totală de 48 ore înainte de utilizare.
* A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
* A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
* Nu utilizaţi dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Xolair**

1. Substanţa activă este omalizumab. O seringă cu 0,5 ml soluţie conţine 75 mg de omalizumab.

- Celelalte componente sunt arginină clorhidrat, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20 şi apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Xolair şi conţinutul ambalajului**

Xolair soluţie injectabilă este furnizat sub forma unei soluţii transparente până la puțin opalescente, incoloră până la galben-maroniu deschis, într-o seringă preumplută.

Xolair 75 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută cu ac fix de mărimea 27 și piston de culoare albastră este disponibil în ambalaje care conţin 1 seringă preumplută şi în ambalaje colective conţinând 3 (3 x 1) sau 6 (6 x 1) seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**Fabricantul**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D-90429 Nürnberg

Germania

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 0452 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **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 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

**INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE PENTRU XOLAIR SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

Aceste „Instrucțiuni de utilizare” conțin informații despre cum să injectați Xolair.

Dacă medicul decide că dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește puteți să administrați injecțiile cu Xolair la domiciliu, înainte de prima utilizare, asigurați-vă că medicul sau asistenta medicală vă arată dumneavoastră sau persoanei care vă îngrijește cum să pregătiți și să injectați cu Xolair seringă preumplută.

Copiii cu vârsta sub 12 ani nu își vor injecta singuri Xolair, însă, dacă medicul acestora consideră acest lucru adecvat, un aparținător le poate administra injecția cu Xolair după ce a fost instruit în mod corespunzător.

Asigurați-vă că citiți și înțelegeți aceste „Instrucțiuni de utilizare” înainte de injectarea cu Xolair seringă preumplută. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți întrebări.

|  |
| --- |
| Capacul acului  Protecția seringii  Piciorușe ale protecției seringii  Data de expirare  Ac  Vizor  Capătul pistonului  Piston |

**Informații importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a injecta Xolair**

* Xolair este destinat numai injectării subcutanate (se injectează direct în stratul adipos de sub piele).
* **Nu** utilizați seringa preumplută dacă sigiliul cutiei exterioare sau sigiliul tăviței de plastic sunt rupte.
* **Nu** utilizați dacă seringa preumplută a fost scăpată pe o suprafaţă dură sau scăpată pe jos după scoaterea capacului.
* **Nu** injectați dacă seringa preumplută a fost ținută în afara frigiderului mai mult de 48 ore în total. Aruncați‑o (vezi pasul 12) și utilizați o nouă seringă preumplută pentru injecția dumneavoastră.
* Seringa preumplută are un dispozitiv de protecție care va fi activat pentru a acoperi acul după administrarea injecției. Protecția seringii va ajuta la prevenirea rănirii prin înțepare a oricărei persoane care manipulează seringa preumplută după injectare.
* **Nu** încercați să reutilizați sau să dezmembrați seringa preumplută.
* **Nu** trageți înapoi de piston.

**Păstrarea Xolair**

* Păstrați la frigider (la o temperatură între 2°C și 8°C). Cutia care conține seringa preumplută poate fi păstrată timp de 48 ore la temperatura camerei (25°C) înainte de utilizare.
* **Nu** congelați.
* Păstrați seringa preumplută în cutia originală până când este gata de utilizare pentru a o proteja de lumină.
* Nu lăsați seringa preumplută la vederea și îndemâna copiilor.

**TABEL DE DOZARE**

Xolair seringi preumplute sunt disponibile în 3 concentrații (o seringă preumplută în fiecare cutie). Aceste instrucțiuni trebuie utilizate pentru toate cele 3 concentrații.

În funcție de doza prescrisă de medicul dumneavoastră, este posibil să fie necesar să selectați una sau mai multe seringi preumplute și să injectați conținutul tuturor acestora pentru a vă administra doza completă. Tabelul de dozare de mai jos prezintă combinația de seringi preumplute necesară pentru administrarea întregii doze.

|  |  |
| --- | --- |
| C:\Users\oLSENRI1\Downloads\parent child.jpg | **Important**: Dacă doza este pentru un copil cu vârsta mai mică de 12 ani, se recomandă utilizarea numai a seringilor preumplute albastre (75 mg) și mov (150 mg). Consultați tabelul de dozare de mai jos pentru combinația recomandată de seringi preumplute pentru copiii cu vârsta mai mică de 12 ani. |

Adresați‑vă medicului dumneavoastră dacă aveți întrebări privind Tabelul de dozare.

|  |
| --- |
| **Seringi preumplute necesare pentru doză**  Piston albastru  **Albastru**  **75 mg**  1 albastră + 2 mov  1 albastră + 3 mov  1 albastră + 1 mov + 1 gri  **600 mg (12 ani și peste)**  **75 mg**  **225 mg**  **300 mg (12 ani și peste)**  **375 mg (12 ani și peste)**  **375 mg (copii sub 12 ani)**  **450 mg (12 ani și peste)**  **450 mg (copii sub 12 ani)**  **525 mg (12 ani și peste)**  1 mov + 1 gri  1 albastră + 1 gri  2 mov  1 gri  Piston mov  Piston gri  **Gri**  **300 mg**  **Mov**  **150 mg**  **Xolair 75 mg**  **seringă preumplută cu piston albastru**  **Xolair 150 mg**  **seringă preumplută cu piston mov**  **Xolair 300 mg**  **seringă preumplută cu piston gri**  **525 mg (copii sub 12 ani)**  **600 mg (copii sub 12 ani)**  **300 mg (copii sub 12 ani)**  **150 mg**  4 mov  2 gri  3 mov  1 albastră + 1 mov  1 mov  1 albastră  **DOZĂ** |

**Pregătire pentru injectarea Xolair**

|  |  |
| --- | --- |
| **Pasul 1. Aduceți la temperatura camerei**  Scoateți cutia care conține seringa preumplută din frigider **și lăsați‑o închisă astfel încât să ajungă la temperatura camerei (minimum 30 minute)**.  Notă: Dacă aveți nevoie de mai mult de o seringă preumplută (o seringă preumplută per cutie) pentru a administra doza completă (vezi Tabelul de dozare), scoateți toate cutiile din frigider în același timp. |  |
| **Pasul 2. Pregătiți materialele**  Veți avea nevoie de următoarele materiale (nu sunt incluse în cutie):   * Tampon cu alcool * Tampon de vată sau pansament * Recipient pentru deșeuri medicale * Bandaj adeziv |  |
| **Pasul 3. Desfaceți ambalajul**  Deschideți tăvița de plastic, îndepărtând capacul. Scoateți seringa preumplută, ținând-o de mijloc, ca în ilustrație.  **Nu** scoateți capacul acului până când nu sunteți gata de injectare. |  |
| **Pasul 4. Inspectați seringa preumplută**  Priviți prin vizorul seringii preumplute. Lichidul din interior trebuie să fie clar până la ușor tulbure. Culoarea sa poate varia de la incolor la galben-maroniu pal. Este posibil să vedeți bule de aer în lichid, ceea ce este normal. **Nu** încercați să eliminați aerul.   * **Nu** utilizați seringa preumplută dacă lichidul conține particule sau dacă lichidul are aspect tulbure sau brun distinctiv. * **Nu** utilizați seringa preumplută dacă pare deteriorată sau prezintă scurgeri. * **Nu** utilizați seringa preumplută după data de expirare (EXP), care este imprimată pe eticheta seringii preumplute și pe cutie.   În toate aceste cazuri, adresați‑vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului. | Data de expirare  Vizor | |
| **Pasul 5. Alegeți locul de injectare**  Trebuie să injectați în partea din față a coapselor sau în zona inferioară a stomacului, dar nu și în zona de 5 cm din jurul ombilicului.  **Nu** injectați în pielea care este dureroasă, vânătă, roșie, descuamată sau dură sau în zonele cu cicatrici sau vergeturi.  Notă: Dacă aveți nevoie de mai mult de o seringă preumplută pentru a vă administra doza completă, asigurați-vă că injecțiile sunt administrate la o distanță de cel puțin 2 cm una față de cealaltă. |  | |
| Dacă medicul, aparținătorul sau asistenta medicală vă administrează injecția, aceștia pot, de asemenea, să injecteze în partea superioară anterioară a brațului. |  | |

**Injectarea cu Xolair**

|  |  |
| --- | --- |
| **Pasul 6. Curățați locul de administrare**  Spălați‑vă pe mâini.  Curățați locul de injectare ales cu un tampon cu alcool. Lăsați-l să se usuce înainte de injectare.  **Nu** atingeți și nu suflați pe pielea curățată înainte de injectare. |  |
| **Pasul 7. Scoateți capacul acului**  Trageți ferm drept pentru a scoate capacul acului de pe seringa preumplută. Este posibil să vedeți o picătură de lichid la vârful acului, ceea ce este normal.  **Nu** puneți la loc capacul acului. Aruncați capacul acului. |  |
| **Pasul 8. Introduceți acul**  Strângeţi ușor pielea la locul injectării și țineți‑o astfel pe toată durata injecției. Cu cealaltă mână introduceți acul în piele la un unghi de aproximativ 45 grade, ca în ilustrație.  **Nu** apăsați pistonul în timp ce introduceți acul. |  |
| **Pasul 9. Începeți administrarea**  Continuați să țineți pielea cu degetele. Apăsați încet pistonul **până atinge punctul maxim**. Acest lucru va asigura injectarea unei doze complete. |  |
| **Pasul 10. Administrare completă**  Confirmați poziționarea capătului pistonului între piciorușele protecției seringii, ca în ilustrație. Acest lucru va asigura activarea protecției seringii, care va acoperi acul după finalizarea administrării. |  |
| **Pasul 11. Eliberați pistonul**  Păstrând seringa preumplută la locul injectării, eliberați ușor pistonul până când acul este acoperit automat de protecție. Scoateți seringa preumplută de la locul de injectare și dați drumul pielii.  Poate apărea o cantitate mică de sânge la locul injectării. Puteți aplica presiune cu un tampon de vată sau pansament pe locul de injectare până când sângerarea se oprește. **Nu** frecați locul de injectare. Dacă este necesar, acoperiți locul de injectare cu un mic bandaj adeziv.  Notă: Dacă aveți nevoie de mai mult de o seringă preumplută pentru a vă administra doza completă, aruncați seringa preumplută utilizată conform descrierii de la Pasul 12.  Repetați Pașii 2 până la 12 din nou pentru toate seringile preumplute necesare pentru a vă administra doza completă.  Administrați injecțiile una imediat după alta.  Asigurați-vă că injecțiile sunt administrate la o distanță de cel puțin 2 cm una față de cealaltă. |  |

**După administrare**

|  |  |
| --- | --- |
| **Pasul 12. Aruncați seringa preumplută**  Puneți seringa preumplută utilizată într-un recipient pentru deșeuri medicale (adică un recipient rezistent la perforare sau similar) imediat după utilizare.  **Nu** încercați să puneți capacul acului înapoi pe seringă.  Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul despre eliminarea corectă a containerului pentru deșeuri medicale. Pot exista reglementări locale pentru eliminare. |  |

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Xolair 75 mg soluţie injectabilă în stilou injector preumplut**

omalizumab

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
3. Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
4. Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Xolair şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizați Xolair

3. Cum să utilizați Xolair

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Xolair

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Xolair şi pentru ce se utilizează**

Xolair conține substanţa activă omalizumab. Omalizumab este o proteină creată artificial, similară proteinelor naturale produse de organism. Acesta aparţine unei clase de medicamente denumite anticorpi monoclonali.

Xolair este utilizat în tratamentul:

1. astmului alergic
2. rinosinuzitei cronice (inflamația nasului și sinusurilor) cu polipoză nazală

Astm alergic

Acest medicament este utilizat pentru a preveni agravarea astmului bronşic prin controlarea simptomelor astmului alergic sever la adulţi, adolescenţi și copii (cu vârsta de 6 ani şi peste această vârstă) care primesc deja medicamente pentru tratarea astmului, dar ale căror simptome de astm bronşic nu sunt bine controlate prin medicamente, cum ar fi doze mari de corticosteroizi inhalatori și agonişti beta inhalatori.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Acest medicament este utilizat pentru a trata rinosinuzita cronică cu polipoză nazală la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste această vârstă) care administrează deja corticosteroizi cu administrare intranazală (spray nazal cu corticosteroizi), dar ale căror simptome nu sunt bine controlate cu aceste medicamente. Polipii nazali sunt mici excrescențe la nivelul mucoasei nazale. Xolair ajută la reducerea dimensiunii polipilor și ameliorează simptomele, inclusiv congestie nazală, pierdere a mirosului, mucus în partea din spate a gâtului și secreții nazale.

Xolair acționează blocând o substanță numită imunoglobulină E (IgE), care este produsă de organism. IgE contribuie la apariția unui tip de inflamație care joacă un rol‑cheie în apariția astmului alergic și rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizați Xolair**

**Nu utilizați Xolair:**

- dacă sunteţi alergic la omalizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă presupuneţi că puteţi fi alergic(ă) la oricare dintre componente, spuneţi-i medicului dumneavoastră deoarece nu trebuie să utilizați Xolair.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să utilizați Xolair, adresaţi-vă medicului dumneavoastră:

* dacă aveţi probleme renale sau hepatice.
* dacă suferiţi de o tulburare în care propriul dumneavoastră sistem imunitar atacă părţi din organismul dumneavoastră (boală autoimună).
* dacă călătoriți într-o regiune în care infestările cauzate de paraziţi sunt frecvente - Xolair poate diminua rezistenţa dumneavoastră la aceste infestări.
* dacă ați avut anterior o reacție alergică severă (anafilaxie), determinată, de exemplu, de administrarea unui medicament, de o mușcătură de insectă sau de consumul anumitor alimente.

Xolair nu tratează simptomele de astm bronşic acut, cum ar fi un atac astmatic brusc. Ca urmare, Xolair nu trebuie utilizat pentru a trata astfel de simptome.

Xolair nu este destinat prevenirii sau tratării altor afecţiuni de tipul alergiilor, cum ar fi reacţiile alergice bruşte, sindromul hiperimunoglobulinic E (o tulburare imună ereditară), aspergiloza (o boală pulmonară asociată cu o ciupercă), alergia alimentară, eczema sau febra fânului deoarece Xolair nu a fost studiat pentru aceste afecţiuni.

**Fiți atent la semnele reacțiilor alergice și ale altor reacții adverse grave**

Xolair poate determina apariția unor reacții adverse grave. Trebuie să fiți atent la semnele acestor afecțiuni în timp ce utilizați Xolair. Cereți imediat ajutorul medicului dacă observați orice semne care indică o reacție alergică severă sau alte reacții adverse grave. Aceste semne sunt enumerate la „Reacții adverse grave” la pct. 4.

Este important să fiți instruit de medicul dumneavoastră cu privire la cum să recunoașteți primele simptome ale reacțiilor alergice severe și ce să faceți dacă aceste reacții apar, înainte de a vă injecta singur Xolair sau înainte ca alte persoane care nu sunt cadre medicale să vă administreze o injecție cu Xolair (vezi pct. 3, „Cum să utilizați Xolair”). Cele mai multe reacții alergice severe apar la administrarea primelor 3 doze de Xolair.

**Copii și adolescenți**

Astm alergic

Xolair nu este recomandat la copii cu vârsta sub 6 ani. Utilizarea sa la copiii cu vârsta sub 6 ani nu a fost studiată.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Utilizarea sa la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu a fost studiată.

**Xolair împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

Acest lucru este deosebit de important dacă luaţi:

- medicamente pentru tratarea unei infestări cauzate de un parazit, deoarece Xolair poate reduce efectul medicamentelor dumneavoastră,

- corticosteroizi administraţi inhalator şi alte medicamente pentru tratarea astmului alergic.

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră beneficiile şi riscurile potenţiale cu privire la utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii.

Dacă rămâneţi gravidă în timpul tratamentului cu Xolair, informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Xolair poate trece în laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Este improbabil ca Xolair să vă afecteze capacitatea de a conduce maşini şi folosi utilaje.

**3. Cum să utilizați Xolair**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

**Cum se utilizează Xolair**

Xolair este utilizat sub forma unei injecții sub piele (cunoscută sub denumirea de injecție cutanată).

Injectarea Xolair

* Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide dacă trebuie să vă injectați Xolair singur. Primele 3 doze sunt întotdeauna administrate de un profesionist din domeniul sănătății sau sub supravegherea acestuia (vezi pct. 2).
* Este important să fiți instruit în mod adecvat cu privire la cum se injectează medicamentul înainte de a vă administra singur injecția.
* Un aparținător (spre exemplu, un părinte) vă poate administra injecția de Xolair după ce a fost instruit în mod adecvat.

Pentru instrucțiuni detaliate privind modul de injectare al Xolair, vezi „Instrucțiuni de utilizare pentru Xolair stilou injector preumplut” de la sfârșitul acestui prospect.

Instruire pentru a recunoaște reacțiile adverse grave

De asemenea, este important să nu vă injectați singur Xolair înainte de a fi instruit de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală cu privire la:

* cum să recunoașteți primele semne și simptome ale reacțiilor alergice grave.
* ce aveți de făcut dacă apar astfel de simptome.

Pentru mai multe informații despre primele semne și simptome ale reacțiilor alergice grave, vezi pct. 4.

**Cât să utilizați**

Medicul dumneavoastră va decide de cât de mult Xolair aveți nevoie și cât de des veți avea nevoie de acesta. Acestea depind de masa dumneavoastră corporală și de rezultatele unei analize la sânge efectuată înainte de începerea tratamentului pentru a măsura cantitatea de IgE din sângele dumneavoastră.

Veți avea nevoie de 1‑4 injecţii odată. Veți avea nevoie să administrați injecțiile fie la interval de două săptămâni, fie la interval de patru săptămâni.

Continuaţi administrarea medicaţiei curente pentru astm bronşic și/sau polipoză nazală în timpul tratamentului cu Xolair. Nu încetaţi utilizarea oricăror medicamente antiastmatice și/sau pentru polipoză nazală fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Este posibil să nu observaţi o ameliorare imediată după începerea tratamentului cu Xolair. La pacienții cu polipoză nazală, efectele au fost observate la 4 săptămâni de la începerea tratamentului. La pacienții cu astm, obţinerea efectului maxim necesită, de regulă, între 12 şi 16 săptămâni.

**Utilizarea la copii şi adolescenţi**

Astm alergic

Xolair poate fi utilizat la copii şi adolescenţi cu vârsta de 6 ani și peste, cărora li se administrează deja medicamente antiastmatice, dar ale căror simptome astmatice nu sunt bine controlate de medicamente, cum sunt inhalatoare cu steroizi în doză mare și inhalatoare cu beta-agonişti. Medicul dumneavoastră va decide de cât de mult Xolair are nevoie copilul dumneavoastră şi cât de des trebuie administrat. Aceasta va depinde de greutatea copilului dumneavoastră şi de rezultatele analizelor de sânge efectuate înainte de începerea tratamentului pentru a determina cantitatea de IgE din sângele copilului.

Nu este de așteptat auto-administrarea Xolair de către copii (cu vârsta de 6 până la 11 ani). Totuși, dacă medicul acestora consideră acest lucru adecvat, un aparținător le poate administra injecția cu Xolair după ce a fost instruit în mod corespunzător.

Xolair stilouri injectoare preumplute nu sunt indicate utilizării de către pacienții cu vârsta sub 12 ani. Xolair 75 mg seringă preumplută și Xolair 150 mg seringă preumplută sau Xolair pulbere și solvent pentru soluție injectabilă pot fi utilizate la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani cu astm alergic.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

**Dacă uitaţi o doză de Xolair**

Dacă nu ați fost prezent la o vizită, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau spitalul pentru a o reprograma.

Dacă ați uitat să vă administrați singur o doză de Xolair, injectați doza imediat ce vă amintiți. Apoi, discutați cu medicul dumneavoastră când trebuie să administrați doza următoare.

**Dacă încetaţi tratamentul cu Xolair**

Nu întrerupeţi tratamentul cu Xolair decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.Întreruperea sau încetarea tratamentului cu Xolair poate provoca reapariţia simptomelor.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. De obicei, reacţiile adverse determinate de Xolair sunt uşoare până la moderate, dar ocazional pot fi grave.

Reacţii adverse grave:

Solicitați imediat asistență medicală dacă observați orice semne ale reacțiilor adverse următoare:

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

* Reacţii alergice severe (inclusiv anafilaxie): Simptomele pot include erupţie trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie, umflare a feţei, buzelor, limbii, laringelui (cutia vocală), traheei sau a altor părţi ale corpului, bătăi rapide ale inimii, ameţeli şi stare de uşoară confuzie, confuzie, dificultăţi în respiraţie, respiraţie şuierătoare sau dificilă, piele sau buze de culoare albastră, colaps și pierdere a conștienței. Dacă prezentați antecedente de reacții alergice severe (anafilaxie) care nu sunt asociate cu administrarea Xolair, puteți prezenta riscul apariției unei reacții alergice severe după administrarea Xolair.
* Lupus eritematos sistemic (LES). Simptomele pot include durere la nivelul mușchilor, durere și umflare la nivelul articulațiilor, erupții trecătoare pe piele, febră, pierdere în greutate și oboseală.

Cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

* Sindrom Churg-Strauss sau hipereozinofilie. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele: umflare, durere sau erupţie trecătoare pe piele în jurul vaselor de sânge sau de limfă, număr mare al unui anumit tip de celule albe (eozinofilie marcată), agravarea problemelor de respiraţie, congestie nazală, probleme la nivelul inimii, durere, amorţeală, furnicături la nivelul mâinilor şi picioarelor.
* Număr mic de plachete sanguine cu simptome cum sunt sângerare sau învineţire mai uşoare decât în mod normal.
* Boala serului. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele: dureri articulare cu sau fără umflare sau rigiditate, erupţii pe piele, febră, umflarea ganglionilor limfatici, dureri musculare.

Alte reacţii adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

* febră (la copii)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

* reacţii la locul de injectare care includ durere, umflare, mâncărime şi înroşire
* durere în partea superioară a abdomenului
* dureri de cap (foarte frecvente la copii)
* senzație de amețeală
* durere la nivelul articulațiilor (artralgie)

Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

* senzaţie de somnolenţă sau oboseală
* furnicături sau amorţeală la nivelul mâinilor sau picioarelor
* leşin, tensiune arterială scăzută în poziţia şezând sau în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), înroşirea feţei
* durere în gât, tuse, probleme respiratorii acute
* stare de rău (greaţă), diaree, indigestie
* mâncărime, urticarie, erupţii pe piele, creşterea sensibilităţii pielii la soare
* creştere în greutate
* simptome asemănătoare celor de gripă
* umflare a braţelor

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

* infestări parazitare

Cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

* durere musculară şi umflare a articulaţiilor
* cădere a părului

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Xolair**

* Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
* Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective. Cutia de carton care conține seringa preumplută poate fi păstrată la temperatura camerei (25°C) pentru o durată totală de 48 ore înainte de utilizare.
* A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
* A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
* Nu utilizaţi dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Xolair**

1. Substanţa activă este omalizumab. Un stilou injector cu 0,5 ml soluţie conţine 75 mg de omalizumab.

- Celelalte componente sunt arginină clorhidrat, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20 şi apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Xolair şi conţinutul ambalajului**

Xolair soluţie injectabilă este furnizat sub forma unei soluţii transparente până la puțin opalescente, incoloră până la galben-maroniu deschis, într-un stilou injector preumplut.

Xolair 75 mg soluţie injectabilă în stilou injector preumplut este disponibil în ambalaje care conţin 1 stilou injector preumplut și în ambalaje colective conținând 3 (3 x 1) sau 6 (6 x 1) stilouri injectoare preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**Fabricantul**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D-90429 Nürnberg

Germania

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 0452 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **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 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

**INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE PENTRU XOLAIR STILOU INJECTOR PREUMPLUT**

Aceste „Instrucțiuni de utilizare” conțin informații despre cum să injectați Xolair.

Dacă medicul decide că dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește puteți să administrați injecțiile cu Xolair la domiciliu, înainte de prima utilizare, asigurați-vă că medicul sau asistenta medicală vă arată dumneavoastră sau persoanei care vă îngrijește cum să pregătiți și să injectați cu Xolair stilou injector.

Acest stilou injector Xolair este destinat utilizării la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă.

Asigurați-vă că citiți și înțelegeți aceste „Instrucțiuni de utilizare” înainte de injectarea cu Xolair stilou injector preumplut. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți întrebări.

|  |
| --- |
| Indicator verde  Vizor  Eticheta dispozitivului, inclusiv denumire comercială, concentrație și data de expirare  **Înainte de utilizare**  **După utilizare**  **Xolair®**  omalizumab  injecție  xx mg  **Xolair®**  omalizumab  injecție  xx mg  Protecția acului  Ac acoperit în interior  Capac |

**Informații importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a injecta Xolair**

* Xolair este destinat numai injectării subcutanate (se injectează direct în stratul adipos de sub piele).
* **Nu** utilizați stiloul injector dacă sigiliul cutiei exterioare este rupt.
* **Nu** utilizați dacă stiloul injector a fost scăpat pe o suprafață dură după scoaterea capacului.
* **Nu** injectați dacă stiloul injector a fost ținut în afara frigiderului mai mult de 48 ore în total. Aruncați‑l (vezi Pasul 13) și utilizați un stilou injector nou pentru injecția dumneavoastră.
* **Nu** atingeți și **nu** împingeți protecția acului, deoarece vă puteți răni. Atingerea sau împingerea protecției acului poate cauza rănirea prin înțepare.
* **Nu** încercați să reutilizați sau să dezmembrați stiloul injector.
* **Nu** încercați să puneți la loc capacul odată ce acesta a fost scos.

**Păstrarea Xolair**

* Păstrați la frigider (la o temperatură între 2°C și 8°C). Cutia care conține stiloul injector poate fi păstrată timp de 48 ore la temperatura camerei (25°C) înainte de utilizare.
* **Nu** congelați.
* Păstrați stiloul injector în cutia originală până când este gata de utilizare pentru a‑l proteja de lumină.
* Nu lăsați stiloul injector la vederea și îndemâna copiilor.

**TABEL DE DOZARE**

Xolair stilouri injectoare sunt disponibile în 3 concentrații (un stilou injector în fiecare cutie). Aceste instrucțiuni trebuie utilizate pentru toate cele 3 concentrații.

În funcție de doza prescrisă de medicul dumneavoastră, este posibil să fie necesar să selectați unul sau mai multe stilouri injectoare și să injectați conținutul tuturor acestora pentru a vă administra doza completă. Tabelul de dozare de mai jos prezintă combinația de stilouri injectoare necesară pentru administrarea întregii doze.

Adresați‑vă medicului dumneavoastră dacă aveți întrebări privind Tabelul de dozare.

|  |
| --- |
| 1 albastru + 1 mov  **Gri**  **300 mg**  **Mov**  **150 mg**  **Albastru**  **75 mg**  Protecție gri a acului  Protecție mov a acului  Protecție albastră a acului  **Xolair 300 mg**  **stilou injector preumplut cu protecție gri a acului**  **Xolair 150 mg**  **stilou injector preumplut cu protecție mov a acului**  **Xolair 75 mg**  **stilou injector preumplut cu protecție albastră a acului**  1 mov  300 mg  **Xolair®**  omalizumab  injecție  150 mg  **Xolair®**  omalizumab  injecție  75 mg  **Xolair®**  omalizumab  injeție  1 gri + 1 gri  1 albastru + 1 mov + 1 gri  1 mov + 1 gri  1 albastru + 1 gri  1 gri  1 albastru  **Număr necesar de stilouri injectoare pentru doză**  **600 mg**  **525 mg**  **450 mg**  **375 mg**  **300 mg**  **225 mg**  **150 mg**  **75 mg**  **Doză** |

**Pregătire pentru injectarea Xolair**

|  |  |
| --- | --- |
| **Pasul 1. Aduceți la temperatura camerei**  Scoateți cutia care conține stiloul injector din frigider **și lăsați‑o închisă astfel încât să ajungă la temperatura camerei (minimum 30 minute)**.  Notă: Dacă aveți nevoie de mai mult de un stilou injector (un stilou injector per cutie) pentru a administra doza completă (vezi Tabelul de dozare), scoateți toate cutiile din frigider în același timp. |  |
| **Pasul 2. Pregătiți materialele**  Veți avea nevoie de următoarele materiale (nu sunt incluse în cutie):   * Tampon cu alcool * Tampon de vată sau pansament * Recipient pentru deșeuri medicale * Bandaj adeziv |  |
| **Pasul 3. Desfaceți ambalajul**  Scoateți stiloul injector din cutia exterioară.  **Nu** scoateți capacul acului până când nu sunteți gata de injectare. |  |
| **Pasul 4. Inspectați stiloul injector**  Priviți prin vizorul stiloului injector. Lichidul din interior trebuie să fie clar până la ușor tulbure. Culoarea sa poate varia de la incolor la galben-maroniu pal. Este posibil să vedeți bule de aer în lichid, ceea ce este normal.   * **Nu** utilizați stiloul injector dacă lichidul conține particule sau are aspect tulbure sau brun distinctiv. * **Nu** utilizați stiloul injector dacă pare deteriorat. * **Nu** utilizați stiloul injector după data de expirare (EXP), care este imprimată pe eticheta stiloului injector și pe cutie.   În toate aceste cazuri, adresați‑vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului. | Data de expirare  Vizor |
| **Pasul 5. Alegeți locul de injectare**  Trebuie să injectați în partea din față a coapselor sau în zona inferioară a stomacului, dar nu și în zona de 5 cm din jurul ombilicului.  **Nu** injectați în pielea care este dureroasă, vânătă, roșie, descuamată sau dură sau în zonele cu cicatrici sau vergeturi.  Notă: Dacă aveți nevoie de mai mult de un stilou injector pentru a vă administra doza completă, asigurați-vă că injecțiile sunt administrate la o distanță de cel puțin 2 cm una față de cealaltă. |  |
| Dacă medicul, aparținătorul sau asistenta medicală vă administrează injecția, aceștia pot, de asemenea, să injecteze în partea superioară a brațului. |  |

**Injectarea cu Xolair**

|  |  |
| --- | --- |
| **Pasul 6. Curățați locul de administrare**  Spălați‑vă pe mâini.  Curățați locul de injectare ales cu un tampon cu alcool. Lăsați-l să se usuce înainte de injectare.  **Nu** atingeți și nu suflați pe pielea curățată înainte de injectare. |  |
| **Pasul 7. Scoateți capacul**  Trageți drept de capac în direcția indicată de săgeată.  **Nu** puneți la loc capacul acului. Aruncați capacul acului. |  |
| **Pasul 8. Poziționați stiloul injector**  Țineți stiloul injector confortabil **cu protecția acului direct pe piele**.  Stiloul injector trebuie să fie poziționat la un unghi de 90° față de piele, ca în ilustrație. |  |
| **Pasul 9. Începeți administrarea**  Împingeți și țineți stiloul injector apăsat ferm pe piele. Ascultați **primul clic** care indică faptul că administrarea a început. | **Primul CLIC** |
| **Pasul 10. Monitorizați administrarea**  Continuați să țineți stiloul injector apăsat ferm pe piele. Indicatorul verde indică progresul administrării. |  |
| **Pasul** **11. Finalizați administrarea**  Ascultați **al doilea clic**. Acesta indică faptul că administrarea este **aproape** completă.  **Mențineți stiloul injector pe poziție până când indicatorul verde nu se mai mișcă pentru a vă asigura că administrarea este completă.** Îndepărtați stiloul injector de pe piele. Acul este acoperit automat de protecția acului. Administrarea este acum finalizată. | **Al doilea CLIC** |

**După administrare**

|  |  |
| --- | --- |
| **Pasul 12. Verificați indicatorul verde**  Dacă indicatorul verde nu a umplut complet vizorul, adresați‑vă medicului sau asistentei medicale.  Poate apărea o cantitate mică de sânge la locul injectării.  Puteți aplica presiune cu un tampon de vată sau pansament pe locul de injectare până când sângerarea se oprește.  **Nu** frecați locul de injectare. Dacă este necesar, acoperiți locul de injectare cu un mic bandaj adeziv.  Notă: Dacă aveți nevoie de mai mult de un stilou injector pentru a vă administra doza completă, aruncați stiloul injector utilizat conform descrierii de la Pasul 13.  Repetați Pașii 2 până la 13 din nou pentru toate stilourile injectoare necesare pentru a vă administra doza completă.  Administrați injecțiile una imediat după alta.  Asigurați-vă că injecțiile sunt administrate la o distanță de cel puțin 2 cm una față de cealaltă. |  |
| **Pasul 13. Aruncați stiloul injector**  Puneți stiloul injector utilizat într-un recipient pentru deșeuri medicale (adică un recipient rezistent la perforare sau similar) imediat după utilizare.  Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul despre eliminarea corectă a containerului pentru deșeuri medicale. Pot exista reglementări locale pentru eliminare. | **xx mg** |

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Xolair 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută**

(seringă preumplută cu ac fix de mărimea 26, protecție de culoare mov pentru seringă)

omalizumab

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
3. Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
4. Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Xolair şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizați Xolair

3. Cum să utilizați Xolair

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Xolair

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Xolair şi pentru ce se utilizează**

Xolair conține substanţa activă omalizumab. Omalizumab este o proteină creată artificial, similară proteinelor naturale produse de organism. Aceasta aparţine unei clase de medicamente denumite anticorpi monoclonali.

Xolair este utilizat pentru tratarea:

* astmului alergic
* rinosinuzitei cronice (inflamația nasului și sinusurilor) cu polipoză nazală
* urticariei spontane cronice (USC)

Astm alergic

Acest medicament este utilizat pentru a preveni agravarea astmului bronşic prin controlarea simptomelor astmului alergic sever la adulţi, adolescenţi și copii (cu vârsta de 6 ani şi peste această vârstă) care primesc deja medicamente pentru tratarea astmului, dar ale căror simptome de astm bronşic nu sunt bine controlate prin medicamente cum ar fi doze mari de corticosteroizi inhalatori și agonişti beta inhalatori.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Acest medicament este utilizat pentru a trata rinosinuzita cronică cu polipoză nazală la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste această vârstă) care administrează deja corticosteroizi cu administrare intranazală (spray nazal cu corticosteroizi), dar ale căror simptome nu sunt bine controlate cu aceste medicamente. Polipii nazali sunt mici excrescențe la nivelul mucoasei nazale. Xolair ajută la reducerea dimensiunii polipilor și ameliorează simptomele, inclusiv congestie nazală, pierderea mirosului, mucus în partea din spate a gâtului și secreții nazale.

Urticarie spontană cronică (USC)

Acest medicament este utilizat pentru tratamentul urticariei spontane cronice la adulţi şi adolescenţi (12 ani și peste această vârstă) cărora li se administrează deja antihistaminice, dar ale căror simptome asociate nu sunt bine controlate cu aceste medicamente.

Xolair acționează prin blocarea unei substanțe numite imunoglobulină E (IgE), care este produsă de organism. IgE contribuie la apariția unui tip de inflamație care joacă un rol‑cheie în apariția astmului alergic, rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală și USC.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizați Xolair**

**Nu utilizați Xolair**

- dacă sunteţi alergic la omalizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă presupuneţi că puteţi fi alergic(ă) la oricare dintre componente, spuneţi-i medicului dumneavoastră deoarece nu trebuie să utilizați Xolair.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să utilizați Xolair, adresaţi-vă medicului dumneavoastră:

* dacă aveţi probleme renale sau hepatice.
* dacă suferiţi de o tulburare în care propriul dumneavoastră sistem imunitar atacă părţi din organismul dumneavoastră (boală autoimună).
* dacă călătoriți într-o regiune în care infestările cauzate de paraziţi sunt frecvente - Xolair poate diminua rezistenţa dumneavoastră la aceste infestări.
* dacă ați avut anterior o reacție alergică severă (anafilaxie), determinată, de exemplu, de administrarea unui medicament, de o mușcătură de insectă sau de consumul anumitor alimente.
* dacă ați avut o reacție alergică la latex. Capacul acului seringii poate să conțină cauciuc uscat (latex).

Xolair nu tratează simptomele de astm bronşic acut, cum ar fi un atac astmatic brusc. Ca urmare, Xolair nu trebuie utilizat pentru a trata astfel de simptome.

Xolair nu este destinat prevenirii sau tratării altor afecţiuni de tipul alergiilor, cum ar fi reacţiile alergice bruşte, sindromul hiperimunoglobulinic E (o tulburare imună ereditară), aspergiloza (o boală pulmonară asociată cu o ciupercă), alergia alimentară, eczema sau febra fânului deoarece Xolair nu a fost studiat pentru aceste afecţiuni.

**Fiți atent la semnele reacțiilor alergice și ale altor reacții adverse grave**

Xolair poate determina apariția unor reacții adverse grave. Trebuie să fiți atent la semnele acestor afecțiuni în timp ce utilizați Xolair. Cereți imediat ajutorul medicului dacă observați orice semne care indică o reacție alergică severă sau alte reacții adverse grave. Aceste semne sunt enumerate la „Reacții adverse grave” la pct. 4.

Este important să fiți instruit de medicul dumneavoastră cu privire la cum să recunoașteți primele simptome ale reacțiilor alergice severe și ce să faceți dacă aceste reacții apar, înainte de a vă injecta singur Xolair sau înainte ca alte persoane care nu sunt cadre medicale să vă administreze o injecție cu Xolair (vezi pct. 3, „Cum să utilizați Xolair”). Cele mai multe reacții alergice severe apar la administrarea primelor 3 doze de Xolair.

**Copii şi adolescenţi**

Astm alergic

Xolair nu este recomandat la copii cu vârsta sub 6 ani. Utilizarea sa la copiii cu vârsta sub 6 ani nu a fost studiată.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Utilizarea sa la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu a fost studiată.

Urticarie spontană cronică (USC)

Xolair nu este recomandat la copii cu vâsta sub 12 ani. Utilizarea la copii cu vâsta sub 12 ani nu a fost studiată.

**Xolair împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

Acest lucru este deosebit de important dacă luaţi:

- medicamente pentru tratarea unei infestări cauzate de un parazit, deoarece Xolair poate reduce efectul medicamentelor dumneavoastră,

- corticosteroizi administraţi inhalator şi alte medicamente pentru tratarea astmului alergic.

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră beneficiile şi riscurile potenţiale cu privire la utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii.

Dacă rămâneţi gravidă în timpul tratamentului cu Xolair, informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Xolair poate trece în laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Este improbabil ca Xolair să vă afecteze capacitatea de a conduce maşini şi folosi utilaje.

**3. Cum să utilizați Xolair**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

**Cum se utilizează Xolair**

Xolair este utilizat sub forma unei injecții sub piele (cunoscută sub denumirea de injecție cutanată).

Injectarea Xolair

* Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide dacă trebuie să vă injectați Xolair singur. Primele 3 doze sunt întotdeauna administrate de un profesionist din domeniul sănătății sau sub supravegherea acestuia (vezi pct. 2).
* Este important să fiți instruit în mod adecvat cu privire la cum se injectează medicamentul înainte de a vă administra singur injecția.
* Un aparținător (spre exemplu, un părinte) vă poate administra injecția de Xolair după ce a fost instruit în mod corespunzător.

Pentru instrucțiuni detaliate privind modul de injectare al Xolair, vezi „Instrucțiuni de utilizare pentru Xolair seringă preumplută” de la sfârșitul acestui prospect.

Instruire pentru a recunoaște reacțiile adverse grave

De asemenea, este important să nu vă injectați singur Xolair înainte de a fi instruit de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală cu privire la:

* cum să recunoașteți primele semne și simptome ale reacțiilor alergice grave.
* ce aveți de făcut dacă apar astfel de simptome.

Pentru mai multe informații despre primele semne și simptome ale reacțiilor alergice grave, vezi pct. 4.

**Cât să utilizați**

Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Medicul dumneavoastră va decide cât Xolair vă este necesar şi cât de des veți avea nevoie de acest medicament. Aceasta depinde de greutatea dumneavoastră corporală şi de rezultatele unei analize de sânge efectuate înainte de iniţierea tratamentului pentru determinarea cantităţii de IgE din sângele dumneavoastră

Veți avea nevoie de 1‑4 injecţii odată. Veți avea nevoie să administrați injecțiile fie la interval de două săptămâni, fie la interval de patru săptămâni.

Continuaţi administrarea medicaţiei curente pentru astm bronşic și/sau polipoză nazală în timpul tratamentului cu Xolair. Nu încetaţi utilizarea oricăror medicamente antiastmatice și/sau pentru polipoză nazală fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Este posibil să nu observaţi o ameliorare imediată după începerea tratamentului cu Xolair. La pacienții cu polipoză nazală, efectele au fost observate la 4 săptămâni de la începerea tratamentului. La pacienții cu astm, obţinerea efectului maxim necesită, de regulă, între 12 şi 16 săptămâni.

Urticarie spontană cronică (USC)

Veți avea nevoie de două injecţii a câte 150 mg, la intervale de patru săptămâni.

Continuaţi să luaţi medicamentul actual pentru USC în timpul tratamentului cu Xolair. Nu întrerupeţi administrarea niciunui medicament, fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

**Utilizarea la copii şi adolescenţi**

Astm alergic

Xolair poate fi utilizat la copii şi adolescenţi cu vârsta de 6 ani și peste, cărora li se administrează deja medicamente antiastmatice, dar ale căror simptome astmatice nu sunt bine controlate de medicamente, cum sunt inhalatoare cu steroizi în doză mare și inhalatoare cu beta-agonişti. Medicul dumneavoastră va decide de cât de mult Xolair are nevoie copilul dumneavoastră şi cât de des trebuie administrat. Aceasta va depinde de greutatea copilului dumneavoastră şi de rezultatele analizelor de sânge efectuate înainte de începerea tratamentului pentru a determina cantitatea de IgE din sângele copilului.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Nu este de așteptat auto-administrarea Xolair de către copii (cu vârsta de 6 până la 11 ani). Totuși, dacă medicul acestora consideră acest lucru adecvat, un aparținător le poate administra injecția cu Xolair după ce a fost instruit în mod corespunzător.

Urticarie spontană cronică (USC)

Xolair poate fi utilizat adolescenţilor cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, cărora le sunt administrate deja antihistaminice, dar ale căror simptome asociate USC nu sunt bine controlate de aceste medicamente. Doza pentru adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă este aceeași ca pentru adulți.

**Dacă uitaţi o doză de Xolair**

Dacă nu ați fost prezent la o vizită, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau spitalul pentru a o reprograma.

Dacă ați uitat să vă administrați singur o doză de Xolair, injectați doza imediat ce vă amintiți. Apoi, discutați cu medicul dumneavoastră când trebuie să administrați doza următoare.

**Dacă încetaţi tratamentul cu Xolair**

Nu întrerupeţi tratamentul cu Xolair decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.Întreruperea sau încetarea tratamentului cu Xolair poate provoca reapariţia simptomelor.

Cu toate acestea, dacă sunteţi tratat pntru USC, medicul dumneavoastră poate întrerupe tratamentul cu Xolair la anumite intervale de timp astfel încât simptomele dumneavoastră să poată fi evaluate. Respectaţi instrucţiunile medicului dumneavoastră.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. De obicei, reacţiile adverse determinate de Xolair sunt uşoare până la moderate, dar ocazional pot fi grave.

Reacţiile adverse grave:

Solicitați imediat asistență medicală dacă observați orice semne ale reacțiilor adverse următoare:

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

* Reacţii alergice severe (inclusiv anafilaxie): Simptomele pot include erupţie trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie, umflare a feţei, buzelor, limbii, laringelui (cutia vocală), traheei sau a altor părţi ale corpului, bătăi rapide ale inimii, ameţeli şi stare de uşoară confuzie, confuzie, dificultăţi în respiraţie, respiraţie şuierătoare sau dificilă, piele sau buze de culoare albastră, colaps și pierderea conștienței. Dacă prezentați antecedente de reacții alergice severe (anafilaxie) care nu sunt asociate cu administrarea Xolair, puteți prezenta riscul apariției unei reacții alergice severe după administrarea Xolair.
* Lupus eritematos sistemic (LES). Simptomele pot include durere la nivelul mușchilor, durere și umflare la nivelul articulațiilor, erupții trecătoare pe piele, febră, pierdere în greutate și oboseală.

Cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

* Sindrom Churg-Strauss sau hipereozinofilie. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele: umflare, durere sau erupţie trecătoare pe piele în jurul vaselor de sânge sau de limfă, număr mare al unui anumit tip de celule albe (eozinofilie marcată), agravarea problemelor de respiraţie, congestie nazală, probleme la nivelul inimii, durere, amorţeală, furnicături la nivelul mâinilor şi picioarelor.
* Număr mic de plachete sanguine cu simptome cum sunt sângerare sau învineţire mai uşoare decât în mod normal.
* Boala serului. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele: dureri articulare cu sau fără umflare sau rigiditate, erupţii pe piele, febră, umflarea ganglionilor limfatici, dureri musculare.

Alte reacţii adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

* febră (la copii)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

* reacţii la locul de injectare care includ durere, umflare, mâncărime şi înroşire
* durere în partea superioară a abdomenului
* dureri de cap (foarte frecvente la copii)
* infecţie a căilor respiratorii superioare, cum sunt inflamaţia faringelui şi răceala
* senzaţie de presiune sau durere la nivelul obrajilor şi frunţii (sinuzită, durere de cap sinusală)
* durere la nivelul articulaţiilor (artralgie)
* senzație de amețeală

Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

* senzaţie de somnolenţă sau oboseală
* furnicături sau amorţeală la nivelul mâinilor sau picioarelor
* leşin, tensiune arterială scăzută în poziţia şezând sau în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), înroşirea feţei
* durere în gât, tuse, probleme respiratorii acute
* stare de rău (greaţă), diaree, indigestie
* mâncărime, urticarie, erupţii pe piele, creşterea sensibilităţii pielii la soare
* creştere în greutate
* simptome asemănătoare celor de gripă
* umflare a braţelor

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

* infestări parazitare

Cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

* durere musculară şi umflare a articulaţiilor
* cădere a părului

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Xolair**

* Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
* Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective. Cutia de carton care conține seringa preumplută poate fi păstrată la temperatura camerei (25°C) pentru o durată totală de 48 ore înainte de utilizare.
* A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
* A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
* Nu utilizaţi dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Xolair**

1. Substanţa activă este omalizumab. O seringă cu 1 ml soluţie conţine 150 mg de omalizumab.
2. Celelalte componente sunt arginină clorhidrat, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20 şi apă pentru preparate injectabile.
3. Capacul acului seringii poate conţine cauciuc uscat (latex).

**Cum arată Xolair şi conţinutul ambalajului**

Xolair soluţie injectabilă este furnizat sub forma unei soluţii transparente până la puțin opalescente, incoloră până la galben-maroniu deschis, într-o seringă preumplută.

Xolair 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută cu ac fix de mărimea 26 și protecție de culoare mov pentru seringă este disponibil în ambalaje care conţin 1 seringă preumplută şi în ambalaje colective conţinând 4 (4 x 1), 6 (6 x 1) sau 10 (10 x 1) seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**Fabricantul**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D-90429 Nürnberg

Germania

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **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 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

**INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE PENTRU XOLAIR SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

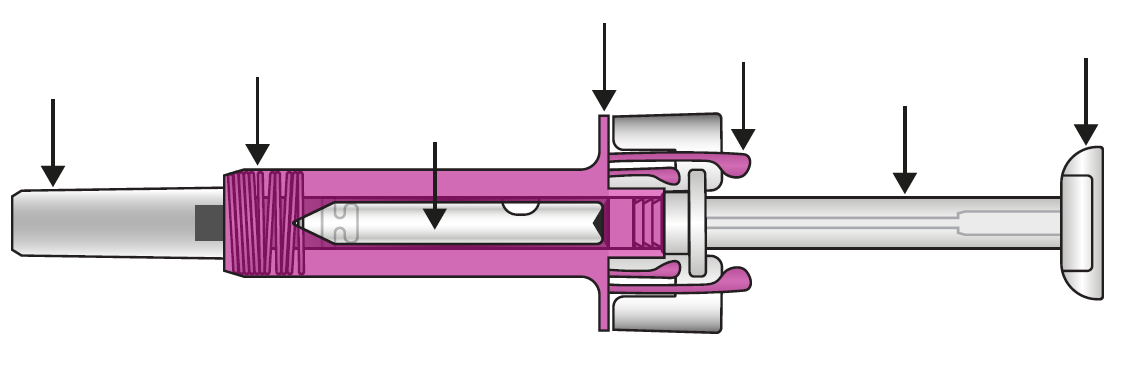
Citiți COMPLET aceste instrucțiuni înainte de a administra injecția. Dacă medicul dumneavoastră decide că dumneavoastră vă puteți administra sau persoana care vă îngrijește vă poate administra injecțiile cu Xolair la domiciliu, trebuie să fiți instruit de un medic, o asistentă medicală sau farmacist înainte ca dumneavoastră sau alte persoane să administrați injecția. Copiii (cu vârsta de 6 și sub 12 ani) nu își vor administra singuri Xolair, totuși, dacă medicul acestora consideră acest lucru adecvat, un aparținător le poate administra injecția cu Xolair după ce a fost instruit în mod corespunzător. Cutia conține seringa(ile) preumplute Xolair, sigilată(e) individual într‑o tăviță de plastic.

**Xolair 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută**

Suporturi degete

Capătul pistonului

Capacul acului



Piston

Piciorușe ale protecției seringii

Protecția seringii

Vizor

Etichetă și data de expirare

După ce medicamentul a fost injectat, protecția seringii se va activa pentru a acoperi acul. Acest lucru a fost prevăzut pentru protecția împotriva înțepăturilor accidentale cu acul.

**Alte materiale de care aveți nevoie pentru administrarea injecției:**

|  |  |
| --- | --- |
| * Tampon cu alcool. * Tampon de vată sau pansament. * Recipient pentru deșeuri medicale. | Disposal no writing |

**Informații importante de siguranță**

**Atenție: Nu lăsați seringa la vederea și îndemâna copiilor.**

* Capacul acului seringii poate conține cauciuc uscat (latex), care nu trebuie manipulat de persoanele sensibile la această substanță.
* Nu deschideți cutia exterioară sigilată înainte de a fi gata să utilizați acest medicament.
* Nu utilizați acest medicament dacă sigiliul cutiei exterioare sau sigiliul tăviței de plastic sunt rupte, deoarece este posibil ca utilizarea să nu fie sigură pentru dumneavoastră.
* Nu utilizați seringa dacă a fost scăpată pe o suprafaţă dură sau scăpată pe jos după scoaterea capacului.
* Nu lăsați niciodată seringa la îndemna altor persoane.
* Nu agitați seringa.
* Fiți atent să nu atingeți piciorușele protecției seringii înainte de utilizare. Dacă acestea sunt atinse, protecția seringii poate fi activată prea devreme.
* Nu scoateți capacul acului decât chiar înaintea administrării injecției.
* Seringa nu poate fi reutilizată. Aruncați seringa utilizată imediat după utilizare, în recipientul pentru deșeuri medicale.

**Păstrarea Xolair soluție injectabilă în seringă preumplută**

* Păstrați acest medicament sigilat, în cutia exterioară, pentru a fi protejat de lumină. A se păstra la frigider, între 2°C și 8°C. A NU SE CONGELA.
* Nu uitați să scoateți seringa din frigider și să o lăsați să ajungă la temperatura camerei (25°C) înainte de a o pregăti pentru administrare (va dura aproximativ 30 minute). Lăsați seringa în cutie pentru a fi protejată de lumină. Perioada totală de timp în care seringa este păstrată la temperatura camerei (25°C) înainte de utilizare nu trebuie să depășească 48 ore.
* Nu utilizați seringa după data de expirare indicată pe cutia exterioară și pe eticheta seringii. Dacă a expirat, returnaţi întreaga cutie la farmacie.

**Locul de injectare**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Locul de injectare este locul de pe corp unde veți utiliza seringa.   * Locul recomandat este partea din față a coapselor. Puteți utiliza și partea de jos a abdomenului, dar **nu** zona cu diametrul de 5 centimetri din jurul ombilicului (buricului). * Dacă trebuie să utilizați mai mult de o injecție pentru a administra doza completă, alegeți un loc diferit la fiecare injectare. * Nu injectați în zone unde pielea este dureroasă, vânătă, roșie sau dură. Evitați zonele cu cicatrici sau vergeturi.   Dacă un aparținător vă administrează injecția, poate fi utilizată și partea de sus a brațelor. |

Pregătirea Xolair soluție injectabilă în seringă preumplută pentru utilizare

1 albastră (75 mg)

|  |
| --- |
| Notă: În funcție de doza prescrisă de medicul dumneavoastră, este posibil să fie necesar să pregătiți una sau mai multe seringi preumplute și să injectați conținutul tuturor acestora. Tabelul următor furnizează exemple de câte injecții din fiecare concentrație aveți nevoie pentru o doză dată:  4 mov (150 mg)  600 mg  3 mov (150 mg)  525 mg  3 mov (150 mg)  450 mg  2 mov (150 mg)  375 mg  2 mov (150 mg)  300 mg  1 mov (150 mg)  225 mg  1 mov (150 mg)  150 mg  75 mg    **Doză**  **Seringi necesare pentru doza dată**  1 albastră (75 mg)  1 albastră (75 mg)  1 albastră (75 mg) |

1. Scoateţi din frigider cutia în care se află seringa şi lăsaţi-o **închisă** timp de aproximativ 30 minute pentru a ajunge la temperatura camerei (lăsați seringa din cutie pentru a fi protejată de lumină).

2. Când sunteţi gata să utilizaţi seringa, spălaţi-vă bine pe mâini cu apă şi săpun.

3. Curăţaţi locul de injectare cu un tampon de vată cu alcool.

4. Scoateţi tăviţa de plastic din cutie, detaşaţi învelişul de hârtie. Apucând seringa de protecția mov, ridicați seringa din tăviță.

5. Inspectaţi seringa. Lichidul trebuie să fie limpede până la ușor tulbure. Lichidul poate varia de la incolor până la maro-galben deschis. Puteți vedea o bulă de aer, ceea ce este normal. NU UTILIZAȚI dacă seringa este spartă sau dacă lichidul are un aspect în mod distinct tulbure sau maroniu sau conține particule. În toate aceste cazuri, returnaţi întreaga cutie la farmacie.

6. Ţinând seringa pe orizontală, priviţi prin vizor pentru a verifica data de expirare înscrisă pe etichetă. Notă: Rotiţi partea interioară a ansamblului seringii pentru ca eticheta să poată fi citită în vizor. NU UTILIZAŢI dacă medicamentul a expirat. Dacă a expirat, returnaţi întreaga cutie la farmacie.

**Cum să utilizați Xolair soluție injectabilă în seringă preumplută**

|  |  |
| --- | --- |
| 1 | Detaşaţi cu grijă capacul acului de seringă şi aruncaţi-l. Este posibil să vedeți o picătură de lichid la vârful acului, ceea ce este normal. |
| 2 | Strângeţi uşor pielea de la locul de injectare şi introduceţi acul ca în ilustrație. Împingeți complet acul pentru a vă asigura că medicamentul poate fi administrat complet. |
| 3 | Ţinând seringa între degete ca în ilustrație, apăsaţi **încet** pistonul **până atinge punctul maxim** și capătul pistonului ajunge complet între piciorușele protecției seringii. |
| 4 | **Ţineți pistonul apăsat la maxim** în timp ce scoateți cu grijă acul de la locul de injectare. |
| 5 | Eliberaţi uşor pistonul şi lăsaţi protecţia de ac să acopere automat acul expus.  Poate apărea o cantitate mică de sânge la locul de injectare. Puteți aplica presiune cu un tampon de vată sau pansament pe locul de injectare și puteți ține apăsat 30 de secunde. Nu frecați locul de injectare. Puteți acoperi locul de injectare cu un mic bandaj adeziv, dacă este necesar. |

**Instrucţiuni de eliminare**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Aruncați imediat seringa utilizată într‑un recipient pentru deșeuri medicale (recipient care poate fi închis, rigid). Pentru siguranța și sănătatea dumneavoastră și a altora, acele și seringile utilizare **nu trebuie niciodată** reutilizate. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului. |

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Xolair 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută**

(seringă preumplută cu ac fix de mărimea 27, piston de culoare mov)

**Xolair 300 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută**

omalizumab

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
3. Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
4. Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Xolair şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizați Xolair

3. Cum să utilizați Xolair

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Xolair

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Xolair şi pentru ce se utilizează**

Xolair conține substanţa activă omalizumab. Omalizumab este o proteină creată artificial, similară proteinelor naturale produse de organism. Aceasta aparţine unei clase de medicamente denumite anticorpi monoclonali.

Xolair este utilizat pentru tratarea:

* astmului alergic
* rinosinuzitei cronice (inflamația nasului și sinusurilor) cu polipoză nazală
* urticariei spontane cronice (USC)

Astm alergic

Acest medicament este utilizat pentru a preveni agravarea astmului bronşic prin controlarea simptomelor astmului alergic sever la adulţi, adolescenţi și copii (cu vârsta de 6 ani şi peste această vârstă) care primesc deja medicamente pentru tratarea astmului, dar ale căror simptome de astm bronşic nu sunt bine controlate prin medicamente cum ar fi doze mari de corticosteroizi inhalatori și agonişti beta inhalatori.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Acest medicament este utilizat pentru a trata rinosinuzita cronică cu polipoză nazală la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste această vârstă) care administrează deja corticosteroizi cu administrare intranazală (spray nazal cu corticosteroizi), dar ale căror simptome nu sunt bine controlate cu aceste medicamente. Polipii nazali sunt mici excrescențe la nivelul mucoasei nazale. Xolair ajută la reducerea dimensiunii polipilor și ameliorează simptomele, inclusiv congestie nazală, pierderea mirosului, mucus în partea din spate a gâtului și secreții nazale.

Urticarie spontană cronică (USC)

Acest medicament este utilizat pentru tratamentul urticariei spontane cronice la adulţi şi adolescenţi (12 ani și peste această vârstă) cărora li se administrează deja antihistaminice, dar ale căror simptome asociate nu sunt bine controlate cu aceste medicamente.

Xolair acționează prin blocarea unei substanțe numite imunoglobulină E (IgE), care este produsă de organism. IgE contribuie la apariția unui tip de inflamație care joacă un rol‑cheie în apariția astmului alergic, rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală și USC.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizați Xolair**

**Nu utilizați Xolair**

- dacă sunteţi alergic la omalizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă presupuneţi că puteţi fi alergic(ă) la oricare dintre componente, spuneţi-i medicului dumneavoastră deoarece nu trebuie să utilizați Xolair.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să utilizați Xolair, adresaţi-vă medicului dumneavoastră:

* dacă aveţi probleme renale sau hepatice.
* dacă suferiţi de o tulburare în care propriul dumneavoastră sistem imunitar atacă părţi din organismul dumneavoastră (boală autoimună).
* dacă călătoriți într-o regiune în care infestările cauzate de paraziţi sunt frecvente - Xolair poate diminua rezistenţa dumneavoastră la aceste infestări.
* dacă ați avut anterior o reacție alergică severă (anafilaxie), determinată, de exemplu, de administrarea unui medicament, de o mușcătură de insectă sau de consumul anumitor alimente.

Xolair nu tratează simptomele de astm bronşic acut, cum ar fi un atac astmatic brusc. Ca urmare, Xolair nu trebuie utilizat pentru a trata astfel de simptome.

Xolair nu este destinat prevenirii sau tratării altor afecţiuni de tipul alergiilor, cum ar fi reacţiile alergice bruşte, sindromul hiperimunoglobulinic E (o tulburare imună ereditară), aspergiloza (o boală pulmonară asociată cu o ciupercă), alergia alimentară, eczema sau febra fânului deoarece Xolair nu a fost studiat pentru aceste afecţiuni.

**Fiți atent la semnele reacțiilor alergice și ale altor reacții adverse grave**

Xolair poate determina apariția unor reacții adverse grave. Trebuie să fiți atent la semnele acestor afecțiuni în timp ce utilizați Xolair. Cereți imediat ajutorul medicului dacă observați orice semne care indică o reacție alergică severă sau alte reacții adverse grave. Aceste semne sunt enumerate la „Reacții adverse grave” la pct. 4.

Este important să fiți instruit de medicul dumneavoastră cu privire la cum să recunoașteți primele simptome ale reacțiilor alergice severe și ce să faceți dacă aceste reacții apar, înainte de a vă injecta singur Xolair sau înainte ca alte persoane care nu sunt cadre medicale să vă administreze o injecție cu Xolair (vezi pct. 3, „Cum să utilizați Xolair”). Cele mai multe reacții alergice severe apar la administrarea primelor 3 doze de Xolair.

**Copii şi adolescenţi**

Astm alergic

Xolair nu este recomandat la copii cu vârsta sub 6 ani. Utilizarea sa la copiii cu vârsta sub 6 ani nu a fost studiată.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Utilizarea sa la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu a fost studiată.

Urticarie spontană cronică (USC)

Xolair nu este recomandat la copii cu vâsta sub 12 ani. Utilizarea la copii cu vâsta sub 12 ani nu a fost studiată.

**Xolair împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

Acest lucru este deosebit de important dacă luaţi:

- medicamente pentru tratarea unei infestări cauzate de un parazit, deoarece Xolair poate reduce efectul medicamentelor dumneavoastră,

- corticosteroizi administraţi inhalator şi alte medicamente pentru tratarea astmului alergic.

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră beneficiile şi riscurile potenţiale cu privire la utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii.

Dacă rămâneţi gravidă în timpul tratamentului cu Xolair, informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Xolair poate trece în laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Este improbabil ca Xolair să vă afecteze capacitatea de a conduce maşini şi folosi utilaje.

**3. Cum să utilizați Xolair**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

**Cum se utilizează Xolair**

Xolair este utilizat sub forma unei injecții sub piele (cunoscută sub denumirea de injecție cutanată).

Injectarea Xolair

* Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide dacă trebuie să vă injectați Xolair singur. Primele 3 doze sunt întotdeauna administrate de un profesionist din domeniul sănătății sau sub supravegherea acestuia (vezi pct. 2).
* Este important să fiți instruit în mod adecvat cu privire la cum se injectează medicamentul înainte de a vă administra singur injecția.
* Un aparținător (spre exemplu, un părinte) vă poate administra injecția de Xolair după ce a fost instruit în mod adecvat.

Pentru instrucțiuni detaliate privind modul de injectare al Xolair, vezi „Instrucțiuni de utilizare pentru Xolair seringă preumplută” de la sfârșitul acestui prospect.

Instruire pentru a recunoaște reacțiile adverse grave

De asemenea, este important să nu vă injectați singur Xolair înainte de a fi instruit de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală cu privire la:

* cum să recunoașteți primele semne și simptome ale reacțiilor alergice grave.
* ce aveți de făcut dacă apar astfel de simptome.

Pentru mai multe informații despre primele semne și simptome ale reacțiilor alergice grave, vezi pct. 4.

**Cât să utilizați**

Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Medicul dumneavoastră va decide cât Xolair vă este necesar şi cât de des veți avea nevoie de acest medicament. Aceasta depinde de greutatea dumneavoastră corporală şi de rezultatele unei analize de sânge efectuate înainte de iniţierea tratamentului pentru determinarea cantităţii de IgE din sângele dumneavoastră

Veți avea nevoie de 1‑4 injecţii odată. Veți avea nevoie să administrați injecțiile fie la interval de două săptămâni, fie la interval de patru săptămâni.

Continuaţi administrarea medicaţiei curente pentru astm bronşic și/sau polipoză nazală în timpul tratamentului cu Xolair. Nu încetaţi utilizarea oricăror medicamente antiastmatice și/sau pentru polipoză nazală fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Este posibil să nu observaţi o ameliorare imediată după începerea tratamentului cu Xolair. La pacienții cu polipoză nazală, efectele au fost observate la 4 săptămâni de la începerea tratamentului. La pacienții cu astm, obţinerea efectului maxim necesită, de regulă, între 12 şi 16 săptămâni.

Urticarie spontană cronică (USC)

Veți avea nevoie de două injecţii a câte 150 mg sau de o injecție a 300 mg, la intervale de patru săptămâni.

Continuaţi să luaţi medicamentul actual pentru USC în timpul tratamentului cu Xolair. Nu întrerupeţi administrarea niciunui medicament, fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

**Utilizarea la copii şi adolescenţi**

Astm alergic

Xolair poate fi utilizat la copii şi adolescenţi cu vârsta de 6 ani și peste, cărora li se administrează deja medicamente antiastmatice, dar ale căror simptome astmatice nu sunt bine controlate de medicamente, cum sunt inhalatoare cu steroizi în doză mare și inhalatoare cu beta-agonişti. Medicul dumneavoastră va decide de cât de mult Xolair are nevoie copilul dumneavoastră şi cât de des trebuie administrat. Aceasta va depinde de greutatea copilului dumneavoastră şi de rezultatele analizelor de sânge efectuate înainte de începerea tratamentului pentru a determina cantitatea de IgE din sângele copilului.

Nu este de așteptat auto-administrarea Xolair de către copii (cu vârsta de 6 până la 11 ani). Totuși, dacă medicul acestora consideră acest lucru adecvat, un aparținător le poate administra injecția cu Xolair după ce a fost instruit în mod corespunzător.

Xolair 300 mg seringă preumplută nu este destinat utilizării de către pacienții cu vârsta sub 12 ani. Xolair 75 mg seringă preumplută și Xolair 150 mg seringă preumplută sau Xolair pulbere și solvent pentru soluție injectabilă pot fi utilizate la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani cu astm alergic.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Urticarie spontană cronică (USC)

Xolair poate fi utilizat adolescenţilor cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, cărora le sunt administrate deja antihistaminice, dar ale căror simptome asociate USC nu sunt bine controlate de aceste medicamente. Doza pentru adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă este aceeași ca pentru adulți.

**Dacă uitaţi o doză de Xolair**

Dacă nu ați fost prezent la o vizită, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau spitalul pentru a o reprograma.

Dacă ați uitat să vă administrați singur o doză de Xolair, injectați doza imediat ce vă amintiți. Apoi, discutați cu medicul dumneavoastră când trebuie să administrați doza următoare.

**Dacă încetaţi tratamentul cu Xolair**

Nu întrerupeţi tratamentul cu Xolair decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.Întreruperea sau încetarea tratamentului cu Xolair poate provoca reapariţia simptomelor.

Cu toate acestea, dacă sunteţi tratat pntru USC, medicul dumneavoastră poate întrerupe tratamentul cu Xolair la anumite intervale de timp astfel încât simptomele dumneavoastră să poată fi evaluate. Respectaţi instrucţiunile medicului dumneavoastră.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. De obicei, reacţiile adverse determinate de Xolair sunt uşoare până la moderate, dar ocazional pot fi grave.

Reacţiile adverse grave:

Solicitați imediat asistență medicală dacă observați orice semne ale reacțiilor adverse următoare:

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

* Reacţii alergice severe (inclusiv anafilaxie): Simptomele pot include erupţie trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie, umflare a feţei, buzelor, limbii, laringelui (cutia vocală), traheei sau a altor părţi ale corpului, bătăi rapide ale inimii, ameţeli şi stare de uşoară confuzie, confuzie, dificultăţi în respiraţie, respiraţie şuierătoare sau dificilă, piele sau buze de culoare albastră, colaps și pierderea conștienței. Dacă prezentați antecedente de reacții alergice severe (anafilaxie) care nu sunt asociate cu administrarea Xolair, puteți prezenta riscul apariției unei reacții alergice severe după administrarea Xolair.
* Lupus eritematos sistemic (LES). Simptomele pot include durere la nivelul mușchilor, durere și umflare la nivelul articulațiilor, erupții trecătoare pe piele, febră, pierdere în greutate și oboseală.

Cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

* Sindrom Churg-Strauss sau hipereozinofilie. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele: umflare, durere sau erupţie trecătoare pe piele în jurul vaselor de sânge sau de limfă, număr mare al unui anumit tip de celule albe (eozinofilie marcată), agravarea problemelor de respiraţie, congestie nazală, probleme la nivelul inimii, durere, amorţeală, furnicături la nivelul mâinilor şi picioarelor.
* Număr mic de plachete sanguine cu simptome cum sunt sângerare sau învineţire mai uşoare decât în mod normal.
* Boala serului. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele: dureri articulare cu sau fără umflare sau rigiditate, erupţii pe piele, febră, umflarea ganglionilor limfatici, dureri musculare.

Alte reacţii adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

* febră (la copii)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

* reacţii la locul de injectare care includ durere, umflare, mâncărime şi înroşire
* durere în partea superioară a abdomenului
* dureri de cap (foarte frecvente la copii)
* infecţie a căilor respiratorii superioare, cum sunt inflamaţia faringelui şi răceala
* senzaţie de presiune sau durere la nivelul obrajilor şi frunţii (sinuzită, durere de cap sinusală)
* durere la nivelul articulaţiilor (artralgie)
* senzație de amețeală

Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

* senzaţie de somnolenţă sau oboseală
* furnicături sau amorţeală la nivelul mâinilor sau picioarelor
* leşin, tensiune arterială scăzută în poziţia şezând sau în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), înroşirea feţei
* durere în gât, tuse, probleme respiratorii acute
* stare de rău (greaţă), diaree, indigestie
* mâncărime, urticarie, erupţii pe piele, creşterea sensibilităţii pielii la soare
* creştere în greutate
* simptome asemănătoare celor de gripă
* umflare a braţelor

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

* infestări parazitare

Cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

* durere musculară şi umflare a articulaţiilor
* cădere a părului

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Xolair**

* Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
* Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective. Cutia de carton care conține seringa preumplută poate fi păstrată la temperatura camerei (25°C) pentru o durată totală de 48 ore înainte de utilizare.
* A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
* A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
* Nu utilizaţi dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Xolair**

1. Substanţa activă este omalizumab.
2. O seringă cu 1 ml soluţie conţine 150 mg de omalizumab.
3. O seringă cu 2 ml soluţie conţine 300 mg de omalizumab.
4. Celelalte componente sunt arginină clorhidrat, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20 şi apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Xolair şi conţinutul ambalajului**

Xolair soluţie injectabilă este furnizat sub forma unei soluţii transparente până la puțin opalescente, incoloră până la galben-maroniu deschis, într-o seringă preumplută.

Xolair 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută cu ac fix de mărimea 27 și piston de culoare mov este furnizat în ambalaje conținând 1 seringă preumplută și în ambalaje colective conținând 3 (3 x 1) sau 6 (6 x 1) seringi preumplute.

Xolair 300 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută este furnizat în ambalaje conținând 1 seringă preumplută și în ambalaje colective conținând 3 (3 x 1) sau 6 (6 x 1) seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**Fabricantul**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D-90429 Nürnberg

Germania

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **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 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

**INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE PENTRU XOLAIR SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

Aceste „Instrucțiuni de utilizare” conțin informații despre cum să injectați Xolair.

Dacă medicul decide că dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește puteți să administrați injecțiile cu Xolair la domiciliu, înainte de prima utilizare, asigurați-vă că medicul sau asistenta medicală vă arată dumneavoastră sau persoanei care vă îngrijește cum să pregătiți și să injectați cu Xolair seringă preumplută.

Copiii cu vârsta sub 12 ani nu își vor injecta singuri Xolair, însă, dacă medicul acestora consideră acest lucru adecvat, un aparținător le poate administra injecția cu Xolair după ce a fost instruit în mod corespunzător.

Asigurați-vă că citiți și înțelegeți aceste „Instrucțiuni de utilizare” înainte de injectarea cu Xolair seringă preumplută. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți întrebări.

|  |
| --- |
| Protecția seringii  Capacul acului  Vizor  Data de expirare  Piciorușe ale protecției seringii  Capătul pistonului  Ac  Piston |

**Informații importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a injecta Xolair**

* Xolair este destinat numai injectării subcutanate (se injectează direct în stratul adipos de sub piele).
* **Nu** utilizați seringa preumplută dacă sigiliul cutiei exterioare sau sigiliul tăviței de plastic sunt rupte.
* **Nu** utilizați dacă seringa preumplută a fost scăpată pe o suprafaţă dură sau scăpată pe jos după scoaterea capacului.
* **Nu** injectați dacă seringa preumplută a fost ținută în afara frigiderului mai mult de 48 ore în total. Aruncați‑o (vezi pasul 12) și utilizați o nouă seringă preumplută pentru injecția dumneavoastră.
* Seringa preumplută are un dispozitiv de protecție care va fi activat pentru a acoperi acul după administrarea injecției. Protecția seringii va ajuta la prevenirea rănirii prin înțepare a oricărei persoane care manipulează seringa preumplută după injectare.
* **Nu** încercați să reutilizați sau să dezmembrați seringa preumplută.
* **Nu** trageți înapoi de piston.

**Păstrarea Xolair**

* Păstrați la frigider (la o temperatură între 2°C și 8°C). Cutia care conține seringa preumplută poate fi păstrată timp de 48 ore la temperatura camerei (25°C) înainte de utilizare.
* **Nu** congelați.
* Păstrați seringa preumplută în cutia originală până când este gata de utilizare pentru a o proteja de lumină.
* Nu lăsați seringa preumplută la vederea și îndemâna copiilor.

**TABEL DE DOZARE**

Xolair seringi preumplute sunt disponibile în 3 concentrații (o seringă preumplută în fiecare cutie). Aceste instrucțiuni trebuie utilizate pentru toate cele 3 concentrații.

În funcție de doza prescrisă de medicul dumneavoastră, este posibil să fie necesar să selectați una sau mai multe seringi preumplute și să injectați conținutul tuturor acestora pentru a vă administra doza completă. Tabelul de dozare de mai jos prezintă combinația de seringi preumplute necesară pentru administrarea întregii doze.

|  |  |
| --- | --- |
| C:\Users\oLSENRI1\Downloads\parent child.jpg | **Important:** Dacă doza este pentru un copil cu vârsta mai mică de 12 ani, se recomandă utilizarea numai a seringilor preumplute albastre (75 mg) și mov (150 mg). Consultați tabelul de dozare de mai jos pentru combinația recomandată de seringi preumplute pentru copiii cu vârsta mai mică de 12 ani. |

Adresați‑vă medicului dumneavoastră dacă aveți întrebări privind Tabelul de dozare.

|  |
| --- |
| 1 albastră + 1 mov + 1 gri  1 albastră + 2 mov  **375 mg (copii sub 12 ani)**  **450 mg (copii sub 12 ani)**  **600 mg (copii sub 12 ani)**  **525 mg (copii sub 12 ani)**  **Gri**  **300 mg**  **Mov**  **150 mg**  **Albastru**  **75 mg**  **Seringi preumplute necesare pentru doză**  **Xolair 150 mg**  **seringă preumplută cu piston mov**  Piston albastru  1 albastră + 3 mov  **Xolair 300 mg**  **seringă preumplută cu piston gri**  **Xolair 75 mg**  **seringă preumplută cu piston albastru**  Piston mov  Piston gri  **75 mg**  **225 mg**  **300 mg (12 ani și peste)**  **375 mg (12 ani și peste)**  **450 mg (12 ani și peste)**  **525 mg (12 ani și peste)**  **600 mg (12 ani și peste)**  1 mov + 1 gri  1 albastră + 1 gri  2 mov  1 gri  **300 mg (copii sub 12 ani)**  **150 mg**  4 mov  2 gri  3 mov  1 albastră + 1 mov  1 mov  1 albastră  **DOZĂ** |

**Pregătire pentru injectarea Xolair**

|  |  |
| --- | --- |
| **Pasul 1. Aduceți la temperatura camerei**  Scoateți cutia care conține seringa preumplută din frigider **și lăsați‑o închisă astfel încât să ajungă la temperatura camerei (minimum 30 minute)**.  Notă: Dacă aveți nevoie de mai mult de o seringă preumplută (o seringă preumplută per cutie) pentru a administra doza completă (vezi Tabelul de dozare), scoateți toate cutiile din frigider în același timp. |  |
| **Pasul 2. Pregătiți materialele**  Veți avea nevoie de următoarele materiale (nu sunt incluse în cutie):   * Tampon cu alcool * Tampon de vată sau pansament * Recipient pentru deșeuri medicale * Bandaj adeziv |  |
| **Pasul 3. Desfaceți ambalajul**  Deschideți tăvița de plastic, îndepărtând capacul. Scoateți seringa preumplută, ținând-o de mijloc, ca în ilustrație.  **Nu** scoateți capacul acului până când nu sunteți gata de injectare. |  |
| **Pasul 4. Inspectați seringa preumplută**  Priviți prin vizorul seringii preumplute. Lichidul din interior trebuie să fie clar până la ușor tulbure. Culoarea sa poate varia de la incolor la galben-maroniu pal. Este posibil să vedeți bule de aer în lichid, ceea ce este normal. **Nu** încercați să eliminați aerul.   * **Nu** utilizați seringa preumplută dacă lichidul conține particule sau dacă lichidul are aspect tulbure sau brun distinctiv. * **Nu** utilizați seringa preumplută dacă pare deteriorată sau prezintă scurgeri. * **Nu** utilizați seringa preumplută după data de expirare (EXP), care este imprimată pe eticheta seringii preumplute și pe cutie.   În toate aceste cazuri, adresați‑vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului. | Vizor  Data de expirare |
| **Pasul 5. Alegeți locul de injectare**  Trebuie să injectați în partea din față a coapselor sau în zona inferioară a stomacului, dar nu și în zona de 5 cm din jurul ombilicului.  **Nu** injectați în pielea care este dureroasă, vânătă, roșie, descuamată sau dură sau în zonele cu cicatrici sau vergeturi.  Notă: Dacă aveți nevoie de mai mult de o seringă preumplută pentru a vă administra doza completă, asigurați-vă că injecțiile sunt administrate la o distanță de cel puțin 2 cm una față de cealaltă. |  |
| Dacă medicul, aparținătorul sau asistenta medicală vă administrează injecția, aceștia pot, de asemenea, să injecteze în partea superioară anterioară a brațului. |  |

**Injectarea cu Xolair**

|  |  |
| --- | --- |
| **Pasul 6. Curățați locul de administrare**  Spălați‑vă pe mâini.  Curățați locul de injectare ales cu un tampon cu alcool. Lăsați-l să se usuce înainte de injectare.  **Nu** atingeți și nu suflați pe pielea curățată înainte de injectare. |  |
| **Pasul 7. Scoateți capacul acului**  Trageți ferm drept pentru a scoate capacul acului de pe seringa preumplută. Este posibil să vedeți o picătură de lichid la vârful acului, ceea ce este normal.  **Nu** puneți la loc capacul acului. Aruncați capacul acului. |  |
| **Pasul 8. Introduceți acul**  Strângeţi ușor pielea la locul injectării și țineți‑o astfel pe toată durata injecției. Cu cealaltă mână introduceți acul în piele la un unghi de aproximativ 45 grade, ca în ilustrație.  **Nu** apăsați pistonul în timp ce introduceți acul. |  |
| **Pasul 9. Începeți administrarea**  Continuați să țineți pielea cu degetele. Apăsați încet pistonul **până atinge punctul maxim**. Acest lucru va asigura injectarea unei doze complete. |  |
| **Pasul 10. Administrare completă**  Confirmați poziționarea capătului pistonului între piciorușele protecției seringii, ca în ilustrație. Acest lucru va asigura activarea protecției seringii, care va acoperi acul după finalizarea administrării. |  |
| **Pasul 11. Eliberați pistonul**  Păstrând seringa preumplută la locul injectării, eliberați ușor pistonul până când acul este acoperit automat de protecție. Scoateți seringa preumplută de la locul de injectare și dați drumul pielii.  Poate apărea o cantitate mică de sânge la locul injectării. Puteți aplica presiune cu un tampon de vată sau pansament pe locul de injectare până când sângerarea se oprește. **Nu** frecați locul de injectare. Dacă este necesar, acoperiți locul de injectare cu un mic bandaj adeziv.  Notă: Dacă aveți nevoie de mai mult de o seringă preumplută pentru a vă administra doza completă, aruncați seringa preumplută utilizată conform descrierii de la Pasul 12.  Repetați Pașii 2 până la 12 din nou pentru toate seringile preumplute necesare pentru a vă administra doza completă.  Administrați injecțiile una imediat după alta.  Asigurați-vă că injecțiile sunt administrate la o distanță de cel puțin 2 cm una față de cealaltă. |  |

**După administrare**

|  |  |
| --- | --- |
| **Pasul 12. Aruncați seringa preumplută**  Puneți seringa preumplută utilizată într-un recipient pentru deșeuri medicale (adică un recipient rezistent la perforare sau similar) imediat după utilizare.  **Nu** încercați să puneți capacul acului înapoi pe seringă.  Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul despre eliminarea corectă a containerului pentru deșeuri medicale. Pot exista reglementări locale pentru eliminare. |  |

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Xolair 150 mg soluţie injectabilă în stilou injector preumplut**

**Xolair 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut**

omalizumab

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
3. Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
4. Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Xolair şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizați Xolair

3. Cum să utilizați Xolair

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Xolair

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Xolair şi pentru ce se utilizează**

Xolair conține substanţa activă omalizumab. Omalizumab este o proteină creată artificial, similară proteinelor naturale produse de organism. Aceasta aparţine unei clase de medicamente denumite anticorpi monoclonali.

Xolair este utilizat pentru tratarea:

* astmului alergic
* rinosinuzitei cronice (inflamația nasului și sinusurilor) cu polipoză nazală
* urticariei spontane cronice (USC)

Astm alergic

Acest medicament este utilizat pentru a preveni agravarea astmului bronşic prin controlarea simptomelor astmului alergic sever la adulţi, adolescenţi și copii (cu vârsta de 6 ani şi peste această vârstă) care primesc deja medicamente pentru tratarea astmului, dar ale căror simptome de astm bronşic nu sunt bine controlate prin medicamente cum ar fi doze mari de corticosteroizi inhalatori și agonişti beta inhalatori.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Acest medicament este utilizat pentru a trata rinosinuzita cronică cu polipoză nazală la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste această vârstă) care administrează deja corticosteroizi cu administrare intranazală (spray nazal cu corticosteroizi), dar ale căror simptome nu sunt bine controlate cu aceste medicamente. Polipii nazali sunt mici excrescențe la nivelul mucoasei nazale. Xolair ajută la reducerea dimensiunii polipilor și ameliorează simptomele, inclusiv congestie nazală, pierderea mirosului, mucus în partea din spate a gâtului și secreții nazale.

Urticarie spontană cronică (USC)

Acest medicament este utilizat pentru tratamentul urticariei spontane cronice la adulţi şi adolescenţi (12 ani și peste această vârstă) cărora li se administrează deja antihistaminice, dar ale căror simptome asociate nu sunt bine controlate cu aceste medicamente.

Xolair acționează prin blocarea unei substanțe numite imunoglobulină E (IgE), care este produsă de organism. IgE contribuie la apariția unui tip de inflamație care joacă un rol‑cheie în apariția astmului alergic, rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală și USC.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizați Xolair**

**Nu utilizați Xolair**

- dacă sunteţi alergic la omalizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă presupuneţi că puteţi fi alergic(ă) la oricare dintre componente, spuneţi-i medicului dumneavoastră deoarece nu trebuie să utilizați Xolair.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să utilizați Xolair, adresaţi-vă medicului dumneavoastră:

* dacă aveţi probleme renale sau hepatice.
* dacă suferiţi de o tulburare în care propriul dumneavoastră sistem imunitar atacă părţi din organismul dumneavoastră (boală autoimună).
* dacă călătoriți într-o regiune în care infestările cauzate de paraziţi sunt frecvente - Xolair poate diminua rezistenţa dumneavoastră la aceste infestări.
* dacă ați avut anterior o reacție alergică severă (anafilaxie), determinată, de exemplu, de administrarea unui medicament, de o mușcătură de insectă sau de consumul anumitor alimente.

Xolair nu tratează simptomele de astm bronşic acut, cum ar fi un atac astmatic brusc. Ca urmare, Xolair nu trebuie utilizat pentru a trata astfel de simptome.

Xolair nu este destinat prevenirii sau tratării altor afecţiuni de tipul alergiilor, cum ar fi reacţiile alergice bruşte, sindromul hiperimunoglobulinic E (o tulburare imună ereditară), aspergiloza (o boală pulmonară asociată cu o ciupercă), alergia alimentară, eczema sau febra fânului deoarece Xolair nu a fost studiat pentru aceste afecţiuni.

**Fiți atent la semnele reacțiilor alergice și ale altor reacții adverse grave**

Xolair poate determina apariția unor reacții adverse grave. Trebuie să fiți atent la semnele acestor afecțiuni în timp ce utilizați Xolair. Cereți imediat ajutorul medicului dacă observați orice semne care indică o reacție alergică severă sau alte reacții adverse grave. Aceste semne sunt enumerate la „Reacții adverse grave” la pct. 4.

Este important să fiți instruit de medicul dumneavoastră cu privire la cum să recunoașteți primele simptome ale reacțiilor alergice severe și ce să faceți dacă aceste reacții apar, înainte de a vă injecta singur Xolair sau înainte ca alte persoane care nu sunt cadre medicale să vă administreze o injecție cu Xolair (vezi pct. 3, „Cum să utilizați Xolair”). Cele mai multe reacții alergice severe apar la administrarea primelor 3 doze de Xolair.

**Copii şi adolescenţi**

Astm alergic

Xolair nu este recomandat la copii cu vârsta sub 6 ani. Utilizarea sa la copiii cu vârsta sub 6 ani nu a fost studiată.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Utilizarea sa la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu a fost studiată.

Urticarie spontană cronică (USC)

Xolair nu este recomandat la copii cu vâsta sub 12 ani. Utilizarea la copii cu vâsta sub 12 ani nu a fost studiată.

**Xolair împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

Acest lucru este deosebit de important dacă luaţi:

- medicamente pentru tratarea unei infestări cauzate de un parazit, deoarece Xolair poate reduce efectul medicamentelor dumneavoastră,

- corticosteroizi administraţi inhalator şi alte medicamente pentru tratarea astmului alergic.

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră beneficiile şi riscurile potenţiale cu privire la utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii.

Dacă rămâneţi gravidă în timpul tratamentului cu Xolair, informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Xolair poate trece în laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Este improbabil ca Xolair să vă afecteze capacitatea de a conduce maşini şi folosi utilaje.

**3. Cum să utilizați Xolair**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

**Cum se utilizează Xolair**

Xolair este utilizat sub forma unei injecții sub piele (cunoscută sub denumirea de injecție cutanată).

Injectarea Xolair

* Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide dacă trebuie să vă injectați Xolair singur. Primele 3 doze sunt întotdeauna administrate de un profesionist din domeniul sănătății sau sub supravegherea acestuia (vezi pct. 2).
* Este important să fiți instruit în mod adecvat cu privire la cum se injectează medicamentul înainte de a vă administra singur injecția.
* Un aparținător (spre exemplu, un părinte) vă poate administra injecția de Xolair după ce a fost instruit în mod adecvat.

Pentru instrucțiuni detaliate privind modul de injectare al Xolair, vezi „Instrucțiuni de utilizare pentru Xolair stilou injector preumplut” de la sfârșitul acestui prospect.

Instruire pentru a recunoaște reacțiile adverse grave

De asemenea, este important să nu vă injectați singur Xolair înainte de a fi instruit de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală cu privire la:

* cum să recunoașteți primele semne și simptome ale reacțiilor alergice grave.
* ce aveți de făcut dacă apar astfel de simptome.

Pentru mai multe informații despre primele semne și simptome ale reacțiilor alergice grave, vezi pct. 4.

**Cât să utilizați**

Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Medicul dumneavoastră va decide cât Xolair vă este necesar şi cât de des veți avea nevoie de acest medicament. Aceasta depinde de greutatea dumneavoastră corporală şi de rezultatele unei analize de sânge efectuate înainte de iniţierea tratamentului pentru determinarea cantităţii de IgE din sângele dumneavoastră

Veți avea nevoie de 1‑3 injecţii odată. Veți avea nevoie să administrați injecțiile fie la interval de două săptămâni, fie la interval de patru săptămâni.

Continuaţi administrarea medicaţiei curente pentru astm bronşic și/sau polipoză nazală în timpul tratamentului cu Xolair. Nu încetaţi utilizarea oricăror medicamente antiastmatice și/sau pentru polipoză nazală fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Este posibil să nu observaţi o ameliorare imediată după începerea tratamentului cu Xolair. La pacienții cu polipoză nazală, efectele au fost observate la 4 săptămâni de la începerea tratamentului. La pacienții cu astm, obţinerea efectului maxim necesită, de regulă, între 12 şi 16 săptămâni.

Urticarie spontană cronică (USC)

Veți avea nevoie de două injecţii a câte 150 mg sau de o injecție a 300 mg, la intervale de patru săptămâni.

Continuaţi să luaţi medicamentul actual pentru USC în timpul tratamentului cu Xolair. Nu întrerupeţi administrarea niciunui medicament, fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

**Utilizarea la copii şi adolescenţi**

Astm alergic

Xolair poate fi utilizat la copii şi adolescenţi cu vârsta de 6 ani și peste, cărora li se administrează deja medicamente antiastmatice, dar ale căror simptome astmatice nu sunt bine controlate de medicamente, cum sunt inhalatoare cu steroizi în doză mare și inhalatoare cu beta-agonişti. Medicul dumneavoastră va decide de cât de mult Xolair are nevoie copilul dumneavoastră şi cât de des trebuie administrat. Aceasta va depinde de greutatea copilului dumneavoastră şi de rezultatele analizelor de sânge efectuate înainte de începerea tratamentului pentru a determina cantitatea de IgE din sângele copilului.

Nu este de așteptat auto-administrarea Xolair de către copii (cu vârsta de 6 până la 11 ani). Totuși, dacă medicul acestora consideră acest lucru adecvat, un aparținător le poate administra injecția cu Xolair după ce a fost instruit în mod corespunzător.

Xolair stilouri injectoare preumplute nu sunt indicate utilizării de către pacienții cu vârsta sub 12 ani. Xolair 75 mg seringă preumplută și Xolair 150 mg seringă preumplută sau Xolair pulbere și solvent pentru soluție injectabilă pot fi utilizate la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani cu astm alergic.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Urticarie spontană cronică (USC)

Xolair poate fi utilizat adolescenţilor cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, cărora le sunt administrate deja antihistaminice, dar ale căror simptome asociate USC nu sunt bine controlate de aceste medicamente. Doza pentru adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă este aceeași ca pentru adulți.

**Dacă uitaţi o doză de Xolair**

Dacă nu ați fost prezent la o vizită, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau spitalul pentru a o reprograma.

Dacă ați uitat să vă administrați singur o doză de Xolair, injectați doza imediat ce vă amintiți. Apoi, discutați cu medicul dumneavoastră când trebuie să administrați doza următoare.

**Dacă încetaţi tratamentul cu Xolair**

Nu întrerupeţi tratamentul cu Xolair decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.Întreruperea sau încetarea tratamentului cu Xolair poate provoca reapariţia simptomelor.

Cu toate acestea, dacă sunteţi tratat pntru USC, medicul dumneavoastră poate întrerupe tratamentul cu Xolair la anumite intervale de timp astfel încât simptomele dumneavoastră să poată fi evaluate. Respectaţi instrucţiunile medicului dumneavoastră.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. De obicei, reacţiile adverse determinate de Xolair sunt uşoare până la moderate, dar ocazional pot fi grave.

Reacţiile adverse grave:

Solicitați imediat asistență medicală dacă observați orice semne ale reacțiilor adverse următoare:

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

* Reacţii alergice severe (inclusiv anafilaxie): Simptomele pot include erupţie trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie, umflare a feţei, buzelor, limbii, laringelui (cutia vocală), traheei sau a altor părţi ale corpului, bătăi rapide ale inimii, ameţeli şi stare de uşoară confuzie, confuzie, dificultăţi în respiraţie, respiraţie şuierătoare sau dificilă, piele sau buze de culoare albastră, colaps și pierderea conștienței. Dacă prezentați antecedente de reacții alergice severe (anafilaxie) care nu sunt asociate cu administrarea Xolair, puteți prezenta riscul apariției unei reacții alergice severe după administrarea Xolair.
* Lupus eritematos sistemic (LES). Simptomele pot include durere la nivelul mușchilor, durere și umflare la nivelul articulațiilor, erupții trecătoare pe piele, febră, pierdere în greutate și oboseală.

Cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

* Sindrom Churg-Strauss sau hipereozinofilie. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele: umflare, durere sau erupţie trecătoare pe piele în jurul vaselor de sânge sau de limfă, număr mare al unui anumit tip de celule albe (eozinofilie marcată), agravarea problemelor de respiraţie, congestie nazală, probleme la nivelul inimii, durere, amorţeală, furnicături la nivelul mâinilor şi picioarelor.
* Număr mic de plachete sanguine cu simptome cum sunt sângerare sau învineţire mai uşoare decât în mod normal.
* Boala serului. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele: dureri articulare cu sau fără umflare sau rigiditate, erupţii pe piele, febră, umflarea ganglionilor limfatici, dureri musculare.

Alte reacţii adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

* febră (la copii)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

* reacţii la locul de injectare care includ durere, umflare, mâncărime şi înroşire
* durere în partea superioară a abdomenului
* dureri de cap (foarte frecvente la copii)
* infecţie a căilor respiratorii superioare, cum sunt inflamaţia faringelui şi răceala
* senzaţie de presiune sau durere la nivelul obrajilor şi frunţii (sinuzită, durere de cap sinusală)
* durere la nivelul articulaţiilor (artralgie)
* senzație de amețeală

Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

* senzaţie de somnolenţă sau oboseală
* furnicături sau amorţeală la nivelul mâinilor sau picioarelor
* leşin, tensiune arterială scăzută în poziţia şezând sau în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), înroşirea feţei
* durere în gât, tuse, probleme respiratorii acute
* stare de rău (greaţă), diaree, indigestie
* mâncărime, urticarie, erupţii pe piele, creşterea sensibilităţii pielii la soare
* creştere în greutate
* simptome asemănătoare celor de gripă
* umflare a braţelor

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

* infestări parazitare

Cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

* durere musculară şi umflare a articulaţiilor
* cădere a părului

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Xolair**

* Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
* Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective. Cutia de carton care conține seringa preumplută poate fi păstrată la temperatura camerei (25°C) pentru o durată totală de 48 ore înainte de utilizare.
* A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
* A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
* Nu utilizaţi dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Xolair**

1. Substanţa activă este omalizumab.
2. Un stilou injector cu 1 ml soluţie conţine 150 mg de omalizumab
3. Un stilou injector cu 2 ml soluţie conţine 300 mg de omalizumab

* Celelalte componente sunt arginină clorhidrat, clorhidrat de histidină monohidrat, histidină, polisorbat 20 şi apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Xolair şi conţinutul ambalajului**

Xolair soluţie injectabilă este furnizat sub forma unei soluţii transparente până la puțin opalescente, incoloră până la galben-maroniu deschis, într-un stilou injector preumplut.

Xolair 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut este furnizat în ambalaje care conțin 1 stilou injector preumplut și în ambalaje colective conținând 3 (3 x 1), 6 (6 x 1) sau 10 (10 x 1) stilouri injectoare preumplute.

Xolair 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut este furnizat în ambalaje care conțin 1 stilou injector preumplut și în ambalaje colective conținând 3 (3 x 1) sau 6 (6 x 1) stilouri injectoare preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**Fabricantul**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D-90429 Nürnberg

Germania

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **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 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

**INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE PENTRU XOLAIR STILOU INJECTOR PREUMPLUT**

Aceste „Instrucțiuni de utilizare” conțin informații despre cum să injectați Xolair.

Dacă medicul decide că dumneavoastră sau persoana care vă îngijește puteți să administrați injecțiile cu Xolair la domiciliu, înainte de prima utilizare, asigurați-vă că medicul sau asistenta medicală vă arată dumneavoastră sau persoanei care vă îngrijește cum să pregătiți și să injectați cu Xolair stilou injector.

Acest stilou injector Xolair este destinat utilizării la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă.

Asigurați-vă că citiți și înțelegeți aceste „Instrucțiuni de utilizare” înainte de injectarea cu Xolair stilou injector. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți întrebări.

|  |
| --- |
| Protecția acului  Ac acoperit în interior  Indicator verde  Vizor  Eticheta dispozitivului, inclusiv denumire comercială, concentrație și data de expirare  **După utilizare**  **Înainte de utilizare**  **Xolair®**  omalizumab  injecție  xx mg  **Xolair®**  omalizumab  injecție  xx mg  Capac |

**Informații importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a injecta Xolair**

* Xolair este destinat numai injectării subcutanate (se injectează direct în stratul adipos de sub piele).
* **Nu** utilizați stiloul injector dacă sigiliul cutiei exterioare este rupt.
* **Nu** utilizați dacă stiloul injector a fost scăpat pe o suprafaţă dură după scoaterea capacului.
* **Nu** injectați dacă stiloul injector a fost ținut în afara frigiderului mai mult de 48 ore în total. Aruncați‑l (vezi Pasul 13) și utilizați un stilou injector nou pentru injecția dumneavoastră.
* **Nu** atingeți și **nu** împingeți protecția acului, deoarece vă puteți răni. Atingerea sau împingerea protecției acului poate cauza rănirea prin înțepare.
* **Nu** încercați să reutilizați sau să dezmembrați stiloul injector.
* **Nu** încercați să puneți la loc capacul odată ce acesta a fost scos.

**Păstrarea Xolair**

* Păstrați la frigider (la o temperatură între 2°C și 8°C). Cutia care conține stiloul injector poate fi păstrată timp de 48 ore la temperatura camerei (25°C) înainte de utilizare.
* **Nu** congelați.
* Păstrați stiloul injector în cutia originală până când este gata de utilizare pentru a‑l proteja de lumină.
* Nu lăsați stiloul injector la vederea și îndemâna copiilor.

**TABEL DE DOZARE**

Xolair stilouri injectoare sunt disponibile în 3 concentrații (un stilou injector în fiecare cutie). Aceste instrucțiuni trebuie utilizate pentru toate cele 3 concentrații.

În funcție de doza prescrisă de medicul dumneavoastră, este posibil să fie necesar să selectați unul sau mai multe stilouri injectoare și să injectați conținutul tuturor acestora pentru a vă administra doza completă. Tabelul de dozare de mai jos prezintă combinația de stilouri injectoare necesară pentru administrarea întregii doze.

Adresați‑vă medicului dumneavoastră dacă aveți întrebări privind Tabelul de dozare.

|  |
| --- |
| **Albastru**  **75 mg**  Protecție albastră a acului  **Xolair 300 mg**  **stilou injector preumplut cu protecție gri a acului**  **Xolair 150 mg**  **stilou injector preumplut cu protecție mov a acului**  **Xolair 75 mg**  **stilou injector preumplut cu protecție albastră a acului**  Protecție mov a acului  1 mov  300 mg  **Xolair®**  omalizumab  injecție  150 mg  **Xolair®**  omalizumab  injecție  75 mg  **Xolair®**  omalizumab  injeție  1 gri + 1 gri  1 albastru + 1 mov + 1 gri  1 mov + 1 gri  1 albastru + 1 gri  1 gri  1 albastru + 1 mov  1 albastru  **Număr necesar de stilouri injectoare pentru doză**  **600 mg**  **525 mg**  **450 mg**  **375 mg**  **300 mg**  **225 mg**  **150 mg**  **75 mg**  **Gri**  **300 mg**  **Mov**  **150 mg**  **Doză**  Protecție gri a acului |

**Pregătire pentru injectarea Xolair**

|  |  |
| --- | --- |
| **Pasul 1. Aduceți la temperatura camerei**  Scoateți cutia care conține stiloul injector din frigider **și lăsați‑o închisă astfel încât să ajungă la temperatura camerei (minimum 30 minute)**.  Notă: Dacă aveți nevoie de mai mult de un stilou injector (un stilou injector per cutie) pentru a administra doza completă (vezi Tabelul de dozare), scoateți toate cutiile din frigider în același timp. |  |
| **Pasul 2. Pregătiți materialele**  Veți avea nevoie de următoarele materiale (nu sunt incluse în cutie):   * Tampon cu alcool * Tampon de vată sau pansament * Recipient pentru deșeuri medicale * Bandaj adeziv |  |
| **Pasul 3. Desfaceți ambalajul**  Scoateți stiloul injector din cutia exterioară.  **Nu** scoateți capacul acului până când nu sunteți gata de injectare. |  |
| **Pasul 4. Inspectați stiloul injector**  Priviți prin vizorul stiloului injector. Lichidul din interior trebuie să fie clar până la ușor tulbure. Culoarea sa poate varia de la incolor la galben-maroniu pal. Este posibil să vedeți bule de aer în lichid, ceea ce este normal.   * **Nu** utilizați stiloul injector dacă lichidul conține particule sau are aspect tulbure sau brun distinctiv. * **Nu** utilizați stiloul injector dacă pare deteriorat. * **Nu** utilizați stiloul injector după data de expirare (EXP), care este imprimată pe eticheta stiloului injector și pe cutie.   În toate aceste cazuri, adresați‑vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului. | Data de expirare  Vizor |
| **Pasul 5. Alegeți locul de injectare**  Trebuie să injectați în partea din față a coapselor sau în zona inferioară a stomacului, dar nu și în zona de 5 cm din jurul ombilicului.  **Nu** injectați în pielea care este dureroasă, vânătă, roșie, descuamată sau dură sau în zonele cu cicatrici sau vergeturi.  Notă: Dacă aveți nevoie de mai mult de un stilou injector pentru a administra doza completă, asigurați-vă că injecțiile sunt administrate la o distanță de cel puțin 2 cm una față de cealaltă. |  |
| Dacă medicul, aparținătorul sau asistenta medicală vă administrează injecția, aceștia pot, de asemenea, să injecteze în partea superioară anterioară a brațului. |  |

**Injectarea cu Xolair**

|  |  |
| --- | --- |
| **Pasul 6. Curățați locul de administrare**  Spălați‑vă pe mâini.  Curățați locul de injectare ales cu un tampon cu alcool. Lăsați-l să se usuce înainte de injectare.  **Nu** atingeți și nu suflați pe pielea curățată înainte de injectare. |  |
| **Pasul 7. Scoateți capacul**  Trageți drept de capac în direcția indicată de săgeată.  **Nu** puneți la loc capacul acului. Aruncați capacul acului. |  |
| **Pasul 8. Poziționați stiloul injector**  Țineți stiloul injector confortabil **cu protecția** **acului direct pe piele**.  Stiloul injector trebuie să fie poziționat la un unghi de 90° față de piele, ca în ilustrație. |  |
| **Pasul 9. Începeți administrarea**  Împingeți și țineți stiloul injector apăsat ferm pe piele. Ascultați **primul clic** care indică faptul că administrarea a început. | **Primul CLIC** |
| **Pasul 10. Monitorizați administrarea**  Continuați să țineți stiloul injector apăsat ferm pe piele. Indicatorul verde indică progresul administrării. |  |
| **Pasul 11. Finalizați administrarea**  Ascultați **al doilea clic**. Acesta indică faptul că administrarea este **aproape** completă.  **Mențineți stiloul injector pe poziție până când indicatorul verde nu se mai mișcă pentru a vă asigura că administrarea este completă.** Îndepărtați stiloul injector de pe piele. Acul este acoperit automat de protecția acului. Administrarea este acum finalizată. | **Al doilea CLIC** |

**După administrare**

|  |  |
| --- | --- |
| **Pasul 12. Verificați indicatorul verde**  Dacă indicatorul verde nu a umplut complet vizorul, adresați‑vă medicului sau asistentei medicale.  Poate apărea o cantitate mică de sânge la locul injectării.  Puteți aplica presiune cu un tampon de vată sau pansament pe locul de injectare până când sângerarea se oprește.  **Nu** frecați locul de injectare. Dacă este necesar, acoperiți locul de injectare cu un mic bandaj adeziv.  Notă: Dacă aveți nevoie de mai mult de un stilou injector pentru a vă administra doza completă, aruncați stiloul injector utilizat conform descrierii de la Pasul 13.  Repetați Pașii 2 până la 13 din nou pentru toate stilourile injectoare necesare pentru a vă administra doza completă.  Administrați injecțiile una imediat după alta.  Asigurați-vă că injecțiile sunt administrate la o distanță de cel puțin 2 cm una față de cealaltă. |  |
| **Pasul 13. Aruncați stiloul injector**  Puneți stiloul injector utilizat într-un recipient pentru deșeuri medicale (adică un recipient rezistent la perforare sau similar) imediat după utilizare.  Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul despre eliminarea corectă a containerului pentru deșeuri medicale. Pot exista reglementări locale pentru eliminare. | **xx mg** |

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Xolair 75 mg pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă**

omalizumab

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
3. Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Xolair şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să vi se administreze Xolair

3. Cum se administrează Xolair

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Xolair

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Xolair şi pentru ce se utilizează**

Xolair conține substanţa activă omalizumab. Omalizumab este o proteină creată artificial, similară proteinelor naturale produse de organism. Aceasta aparţine unei clase de medicamente denumite anticorpi monoclonali.

Xolair este utilizat în tratamentul:

1. astmului alergic
2. rinosinuzitei cronice (inflamația nasului și sinusurilor) cu polipoză nazală

Astm alergic

Acest medicament este utilizat pentru a preveni agravarea astmului bronşic prin controlarea simptomelor astmului alergic sever la adulţi, adolescenţi și copii (cu vârsta de 6 ani şi peste această vârstă) care primesc deja medicamente pentru tratarea astmului, dar ale căror simptome de astm bronşic nu sunt bine controlate prin medicamente, cum ar fi doze mari de corticosteroizi inhalatori și agonişti beta inhalatori.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Acest medicament este utilizat pentru a trata rinosinuzita cronică cu polipoză nazală la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste această vârstă) care administrează deja corticosteroizi cu administrare intranazală (spray nazal cu corticosteroizi), dar ale căror simptome nu sunt bine controlate cu aceste medicamente. Polipii nazali sunt mici excrescențe la nivelul mucoasei nazale. Xolair ajută la reducerea dimensiunii polipilor și ameliorează simptomele, inclusiv congestie nazală, pierdere a mirosului, mucus în partea din spate a gâtului și secreții nazale.

Xolair acționează blocând o substanță numită imunoglobulină E (IgE), care este produsă de organism. IgE contribuie la apariția unui tip de inflamație care joacă un rol‑cheie în apariția astmului alergic și rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să vi se administreze Xolair**

**Nu trebuie să vi se administreze Xolair**

- dacă sunteţi alergic la omalizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă presupuneţi că puteţi fi alergic(ă) la oricare dintre componente, spuneţi-i medicului dumneavoastră deoarece nu trebuie să vi se administreze Xolair.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să vi se administreze Xolair, adresaţi-vă medicului dumneavoastră:

* dacă aveţi probleme renale sau hepatice.
* dacă suferiţi de o tulburare în care propriul dumneavoastră sistem imunitar atacă părţi din organismul dumneavoastră (boală autoimună).
* dacă călătoriți într-o regiune în care infestările cauzate de paraziţi sunt frecvente - Xolair poate diminua rezistenţa dumneavoastră la aceste infestări.
* dacă ați avut anterior o reacție alergică severă (anafilaxie), determinată, de exemplu, de administrarea unui medicament, de o mușcătură de insectă sau de consumul anumitor alimente.

Xolair nu tratează simptomele de astm bronşic acut, cum ar fi un atac astmatic brusc. Ca urmare, Xolair nu trebuie utilizat pentru a trata astfel de simptome.

Xolair nu este destinat prevenirii sau tratării altor afecţiuni de tipul alergiilor, cum ar fi reacţiile alergice bruşte, sindromul hiperimunoglobulinic E (o tulburare imună ereditară), aspergiloza (o boală pulmonară asociată cu o ciupercă), alergia alimentară, eczema sau febra fânului deoarece Xolair nu a fost studiat pentru aceste afecţiuni.

**Fiți atent la semnele reacțiilor alergice și ale altor reacții adverse grave**

Xolair poate determina apariția unor reacții adverse grave. Trebuie să fiți atent la semnele acestor afecțiuni în timp ce utilizați Xolair. Cereți imediat ajutorul medicului dacă observați orice semne care indică o reacție alergică severă. Aceste semne sunt enumerate la „Reacții adverse grave” la pct. 4. Cele mai multe reacții alergice severe apar la administrarea primelor 3 doze de Xolair.

**Copii și adolescenți**

Astm alergic

Xolair nu este recomandat la copii cu vârsta sub 6 ani. Utilizarea sa la copiii cu vârsta sub 6 ani nu a fost studiată.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Utilizarea sa la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu a fost studiată.

**Xolair împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

Acest lucru este deosebit de important dacă luaţi:

- medicamente pentru tratarea unei infestări cauzate de un parazit, deoarece Xolair poate reduce efectul medicamentelor dumneavoastră,

- corticosteroizi administraţi inhalator şi alte medicamente pentru tratarea astmului alergic.

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră beneficiile şi riscurile potenţiale cu privire la administrarea acestui medicament în timpul sarcinii.

Dacă rămâneţi gravidă în timpul tratamentului cu Xolair, informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Xolair poate trece în laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Este improbabil ca Xolair să vă afecteze capacitatea de a conduce maşini şi folosi utilaje.

**3. Cum se administrează Xolair**

Instrucţiuni despre modul de utilizare al Xolair sunt prezentate în secţiunea „Informaţii pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii”.

Xolair vă este administrat de un medic sau o asistentă sub forma unei injecţii sub piele (subcutanat).

Urmaţi cu atenţie toate indicaţiile pe care le primiţi de la medicul sau asistenta dumneavoastră.

**Cât vi se administrează**

Medicul dumneavoastră va decide cât Xolair vă este necesar şi cât de des veți avea nevoie de acest medicament. Aceasta depinde de greutatea dumneavoastră corporală şi de rezultatele unei analize de sânge efectuate înainte de iniţierea tratamentului pentru determinarea cantităţii de IgE din sângele dumneavoastră.

Vi se vor administra 1‑4 injecţii odată, fie la fiecare două săptămâni, fie la fiecare patru săptămâni.

Continuaţi administrarea medicaţiei curente pentru astm bronşic și/sau polipoză nazală în timpul tratamentului cu Xolair. Nu încetaţi utilizarea oricăror medicamente antiastmatice și/sau pentru polipoză nazală fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Este posibil să nu observaţi o ameliorare imediată după începerea tratamentului cu Xolair. La pacienții cu polipoză nazală, efectele au fost observate la 4 săptămâni de la începerea tratamentului. La pacienții cu astm bronșic, obţinerea efectului maxim necesită, de regulă, între 12 şi 16 săptămâni.

**Utilizarea la copii şi adolescenţi**

Astm alergic

Xolair poate fi administrat la copii şi adolescenţi cu vârsta de 6 ani și peste, cărora li se administrează deja medicamente antiastmatice, dar ale căror simptome astmatice nu sunt bine controlate de medicamente, cum sunt inhalatoare cu steroizi în doză mare și inhalatoare cu beta-agonişti. Medicul dumneavoastră va decide de cât de mult Xolair are nevoie copilul dumneavoastră şi cât de des trebuie administrat. Aceasta va depinde de greutatea copilului dumneavoastră şi de rezultatele analizelor de sânge efectuate înainte de începerea tratamentului pentru a determina cantitatea de IgE din sângele copilului.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

**Dacă uitaţi o doză de Xolair**

Contactaţi medicul dumneavoastră sau spitalul cât mai curând posibil, pentru a vă reprograma vizita.

**Dacă încetaţi tratamentul cu Xolair**

Nu întrerupeţi tratamentul cu Xolair decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.Întreruperea sau încetarea tratamentului cu Xolair poate provoca reapariţia simptomelor.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. De obicei, reacţiile adverse determinate de Xolair sunt uşoare până la moderate, dar ocazional pot fi grave.

Reacţiile adverse grave:

Solicitați imediat asistență medicală dacă observați orice semne ale reacțiilor adverse următoare:

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

* Reacţii alergice severe (inclusiv anafilaxie): Simptomele pot include erupţie trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie, umflare a feţei, buzelor, limbii, laringelui (cutia vocală), traheei sau a altor părţi ale corpului, bătăi rapide ale inimii, ameţeli şi stare de uşoară confuzie, confuzie, dificultăţi în respiraţie, respiraţie şuierătoare sau dificilă, piele sau buze de culoare albastră, colaps și pierdere a conștienței. Dacă prezentați antecedente de reacții alergice severe (anafilaxie) care nu sunt asociate cu administrarea Xolair, puteți prezenta riscul apariției unei reacții alergice severe după administrarea Xolair.
* Lupus eritematos sistemic (LES). Simptomele pot include durere la nivelul mușchilor, durere și umflare la nivelul articulațiilor, erupții trecătoare pe piele, febră, pierdere în greutate și oboseală.

Cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

* Sindrom Churg-Strauss sau hipereozinofilie. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele simptome: umflare, durere sau erupţie trecătoare pe piele în jurul vaselor de sânge sau de limfă, număr mare al unui anumit tip de celule albe (eozinofilie marcată), agravarea problemelor de respiraţie, congestie nazală, probleme la nivelul inimii, durere, amorţeală, furnicături la nivelul mâinilor şi picioarelor.
* Număr mic de plachete sanguine cu simptome cum sunt sângerare sau învineţire mai uşoare decât în mod normal.
* Boala serului. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele: dureri articulare cu sau fără umflare sau rigiditate, erupţii pe piele, febră, umflarea ganglionilor limfatici, dureri musculare.

Alte reacţii adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

* febră (la copii)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

* reacţii la locul de injectare care includ durere, umflare, mâncărime şi înroşire
* durere în partea superioară a abdomenului
* dureri de cap (foarte frecvente la copii)
* senzație de amețeală
* durere la nivelul articulațiilor (artralgie)

Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

* senzaţie de somnolenţă sau oboseală
* furnicături sau amorţeală la nivelul mâinilor sau picioarelor
* leşin, tensiune arterială scăzută în poziţia şezând sau în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), înroşirea feţei
* durere în gât, tuse, probleme respiratorii acute
* stare de rău (greaţă), diaree, indigestie
* mâncărime, urticarie, erupţii pe piele, creşterea sensibilităţii pielii la soare
* creştere în greutate
* simptome asemănătoare celor de gripă
* umflare a braţelor

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

* infestări parazitare

Cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

* durere musculară şi umflare a articulaţiilor
* cădere a părului

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Xolair**

* Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
* Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
* A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Xolair**

1. Substanţa activă este omalizumab. Un flacon conţine omalizumab 75 mg. După reconstituire, un flacon conţine omalizumab 125 mg/ml (75 mg în 0,6 ml).
2. Celelalte componente sunt zahăr, histidină, clorhidrat de histidină monohidrat şi polisorbat 20.

**Cum arată Xolair şi conţinutul ambalajului**

Xolair 75 mg pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă este furnizat sub forma unei pulberi albe până la aproape albe, într-un mic flacon de sticlă, împreună cu o fiolă care conţine 2 ml de apă pentru preparate injectabile. Pulberea este reconstituită cu apa pentru preparate injectabile înainte de a fi injectată de către un medic sau o asistentă.

Xolair este disponibil în ambalaje care conţin un flacon cu pulbere pentru soluţie injectabilă şi o fiolă cu 2 ml apă pentru preparate injectabile.

Xolair este disponibil şi sub formă de flacoane cu 150 mg omalizumab.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**Fabricantul**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spania

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

Ljubljana, 1526

Slovenia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D-90429 Nürnberg

Germania

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **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 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

**INFORMAŢII PENTRU PROFESIONIŞTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂŢII**

Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:

Medicamentul liofilizat are nevoie de 15‑20 minute pentru a se dizolva, deşi, în unele cazuri, poate dura mai mult. Medicamentul complet reconstituit este limpede până la puţin opalescent, incolor până la galben-maroniu deschis, şi poate prezenta câteva bule mici sau spumă împrejurul marginii flaconului. Datorită vâscozităţii medicamentului reconstituit, trebuie avut grijă pentru a extrage tot medicamentul din flacon înaintea eliminării aerului sau a soluţiei în exces din seringă, pentru a obţine 0,6 ml.

Pentru a prepara flacoanele de Xolair 75 mg pentru administrare subcutanată, vă rugăm să respectaţi următoarele instrucţiuni:

1. Extrageţi din fiolă 0,9 ml apă pentru preparate injectabile cu ajutorul unei seringi prevăzute cu un ac cu diametru mare de mărimea 18.

2. Cu flaconul aşezat în poziţie verticală pe o suprafaţă plană, introduceţi acul şi transferaţi apa pentru preparate injectabile în flaconul care conţine pulbere liofilizată, utilizând tehnici aseptice standard, direcţionând apa pentru preparate injectabile direct spre pulbere.

3. Ţineţi flaconul în poziţie verticală şi rotiţi-l energic (a nu se agita) timp de aproximativ 1 minut pentru a umecta uniform pulberea.

4. Pentru a facilita dizolvarea, după efectuarea punctului nr. 3, rotiţi uşor flaconul timp de 5‑10 secunde la aproximativ fiecare 5 minute, pentru a dizolva orice particulă solidă nedizolvată.

Ţineţi cont că în anumite cazuri pot fi necesare mai mult de 20 minute pentru ca pulberea să se dizolve complet. În acest caz, repetaţi punctul nr. 4 până nu se mai observă în soluţie particule sub formă de gel.

În momentul în care medicamentul este complet dizolvat, nu trebuie să mai existe în soluţie particule vizibile sub formă de gel. Este frecventă existenţa de mici bule sau spumă în jurul marginii flaconului. Medicamentul reconstituit este limpede până la puţin opalescent, incolor până la galben-maronie deschis. A nu se utiliza dacă sunt prezente particule solide.

5. Se răstoarnă flaconul cu dopul în jos timp de cel puţin 15 secunde pentru a permite soluţiei să curgă spre dop. Utilizând o altă seringă de 3 ml, prevăzută cu un ac cu diametru mare, de mărimea 18, se introduce acul în interiorul flaconului răsturnat. În momentul extragerii soluţiei în seringă, se ţine flaconul în poziţie răsturnată, cu vârful acului cât mai aproape de partea de jos a soluţiei. Înainte de a scoate acul din flacon, trageţi pistonul până la capătul rezervorului pentru a extrage toată soluţia din flaconul răsturnat.

6. Se înlocuieşte acul de mărimea 18 cu un ac de mărimea 25 pentru administrare subcutanată.

7. Se elimină aerul, bulele mari şi soluţia în exces pentru a obţine cantitatea necesară de 0,6 ml. În partea superioară a soluţiei din seringă, poate rămâne un strat subţire de bule mici. Deoarece soluţia este uşor vâscoasă, pot fi necesare 5‑10 secunde pentru administrarea soluţiei prin injectare subcutanată.

Flaconul furnizează 0,6 ml (75 mg) Xolair.

8. Injecţiile sunt administrate subcutanat în regiunea deltoidiană a braţului, partea de jos a abdomenului (dar **nu** zona cu diametrul de 5 centimetri din jurul ombilicului) sau în coapsă.

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Xolair 150 mg pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă**

omalizumab

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
3. Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Xolair şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să vi se administreze Xolair

3. Cum se administrează Xolair

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Xolair

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Xolair şi pentru ce se utilizează**

Xolair conține substanţa activă omalizumab. Omalizumab este o proteină creată artificial, similară proteinelor naturale produse de organism. Aceasta aparţine unei clase de medicamente denumite anticorpi monoclonali.

Xolair este utilizat pentru tratarea:

- astmului allergic

- rinosinuzitei cronice (inflamația nasului și sinusurilor) cu polipoză nazală

- urticariei spontane cronice (USC)

Astm alergic

Acest medicament este utilizat pentru a preveni agravarea astmului bronşic prin controlarea simptomelor astmului alergic sever la adulţi, adolescenţi și copii (cu vârsta de 6 ani şi peste această vârstă) care primesc deja medicamente pentru tratarea astmului, dar ale căror simptome de astm bronşic nu sunt bine controlate prin medicamente cum ar fi doze mari de corticosteroizi inhalatori și agonişti beta inhalatori.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Acest medicament este utilizat pentru a trata rinosinuzita cronică cu polipoză nazală la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste această vârstă) care administrează deja corticosteroizi cu administrare intranazală (spray nazal cu corticosteroizi), dar ale căror simptome nu sunt bine controlate cu aceste medicamente. Polipii nazali sunt mici excrescențe la nivelul mucoasei nazale. Xolair ajută la reducerea dimensiunii polipilor și ameliorează simptomele, inclusiv congestie nazală, pierderea mirosului, mucus în partea din spate a gâtului și secreții nazale.

Urticarie spontană cronică (USC)

Acest medicament este utilizat pentru tratamentul urticariei spontane cronice la adulţi şi adolescenţi (12 ani și peste această vârstă) cărora li se administrează deja antihistaminice, dar ale căror simptome asociate nu sunt bine controlate cu aceste medicamente.

Xolair acționează prin blocarea unei substanțe numite imunoglobulină E (IgE), care este produsă de organism. IgE contribuie la apariția unui tip de inflamație care joacă un rol‑cheie în apariția astmului alergic, rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală și USC.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să vi se administreze Xolair**

**Nu trebuie să vi se administreze Xolair**

- dacă sunteţi alergic la omalizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă presupuneţi că puteţi fi alergic(ă) la oricare dintre componente, spuneţi-i medicului dumneavoastră deoarece nu trebuie să vi se administreze Xolair.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să vi se administreze Xolair, adresaţi-vă medicului dumneavoastră:

* dacă aveţi probleme renale sau hepatice.
* dacă suferiţi de o tulburare în care propriul dumneavoastră sistem imunitar atacă părţi din organismul dumneavoastră (boală autoimună).
* dacă călătoriți într-o regiune în care infestările cauzate de paraziţi sunt frecvente - Xolair poate diminua rezistenţa dumneavoastră la aceste infestări.
* dacă ați avut anterior o reacție alergică severă (anafilaxie), spre exemplu, care rezultă din administrarea unui medicament, o mușcătură de insectă sau consumul anumitor alimente.

Xolair nu tratează simptomele de astm bronşic acut, cum ar fi un atac astmatic brusc. Ca urmare, Xolair nu trebuie utilizat pentru a trata astfel de simptome.

Xolair nu este destinat prevenirii sau tratării altor afecţiuni de tipul alergiilor, cum ar fi reacţiile alergice bruşte, sindromul hiperimunoglobulinic E (o tulburare imună ereditară), aspergiloza (o boală pulmonară asociată cu o ciupercă), alergia alimentară, eczema sau febra fânului deoarece Xolair nu a fost studiat pentru aceste afecţiuni.

**Fiți atent la semnele reacțiilor alergice și ale altor reacții adverse grave**

Xolair poate determina apariția unor reacții adverse grave. Trebuie să fiți atent la semnele acestor afecțiuni în timp ce utilizați Xolair. Cereți imediat ajutorul medicului dacă observați orice semne care indică o reacție alergică severă. Aceste semne sunt enumerate la „Reacții adverse grave” la pct. 4. Cele mai multe reacții alergice severe apar la administrarea primelor 3 doze de Xolair.

**Copii şi adolescenţi**

Astm alergic

Xolair nu este recomandat la copii cu vârsta sub 6 ani. Utilizarea sa la copiii cu vârsta sub 6 ani nu a fost studiată.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Utilizarea sa la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu a fost studiată.

Urticarie spontană cronică (USC)

Xolair nu este recomandat la copii cu vâsta sub 12 ani. Utilizarea la copii cu vâsta sub 12 ani nu a fost studiată.

**Xolair împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

Acest lucru este deosebit de important dacă luaţi:

- medicamente pentru tratarea unei infestări cauzate de un parazit, deoarece Xolair poate reduce efectul medicamentelor dumneavoastră,

- corticosteroizi administraţi inhalator şi alte medicamente pentru tratarea astmului alergic.

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră beneficiile şi riscurile potenţiale cu privire la administrarea acestui medicament în timpul sarcinii.

Dacă rămâneţi gravidă în timpul tratamentului cu Xolair, informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Xolair poate trece în laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Este improbabil ca Xolair să vă afecteze capacitatea de a conduce maşini şi folosi utilaje.

**3. Cum se administrează Xolair**

Instrucţiuni despre modul de utilizare al Xolair sunt prezentate în secţiunea „Informaţii pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii”.

Xolair vă este administrat de un medic sau o asistentă sub forma unei injecţii sub piele (subcutanat).

Urmaţi cu atenţie toate indicaţiile pe care le primiţi de la medicul sau asistenta dumneavoastră.

**Cât vi se administrează**

Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Medicul dumneavoastră va decide cât Xolair vă este necesar şi cât de des vi se va administra. Aceasta depinde de greutatea dumneavoastră corporală şi de rezultatele unei analize de sânge efectuate înainte de iniţierea tratamentului pentru determinarea cantităţii de IgE din sângele dumneavoastră

Vi se vor administra 1‑4 injecţii odată, fie la fiecare două săptămâni, fie la fiecare patru săptămâni.

Continuaţi administrarea medicaţiei curente pentru astm bronşic și/sau polipoză nazală în timpul tratamentului cu Xolair. Nu încetaţi utilizarea oricăror medicamente antiastmatice și/sau pentru polipoză nazală fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Este posibil să nu observaţi o ameliorare imediată a astmului bronşic, după începerea tratamentului cu Xolair. La pacienții cu polipoză nazală, efectele au fost observate la 4 săptămâni de la începerea tratamentului. La pacienții cu astm bronșic, obţinerea efectului maxim necesită, de regulă, între 12 şi 16 săptămâni.

Urticarie spontană cronică (USC)

Vi se vor administra două injecţii a câte 150 mg, la intervale de patru săptămâni.

Continuaţi să luaţi medicamentul actual pentru USC în timpul tratamentului cu Xolair. Nu întrerupeţi administrarea niciunui medicament, fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

**Utilizarea la copii şi adolescenţi**

Astm alergic

Xolair poate fi administrat la copii şi adolescenţi cu vârsta de 6 ani și peste, cărora li se administrează deja medicamente antiastmatice, dar ale căror simptome astmatice nu sunt bine controlate de medicamente, cum sunt inhalatoare cu steroizi în doză mare și inhalatoare cu beta-agonişti. Medicul dumneavoastră va decide de cât de mult Xolair are nevoie copilul dumneavoastră şi cât de des trebuie administrat. Aceasta va depinde de greutatea copilului dumneavoastră şi de rezultatele analizelor de sânge efectuate înainte de începerea tratamentului pentru a determina cantitatea de IgE din sângele copilului.

Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Urticarie spontană cronică (USC)

Xolair poate fi adminstrat adolescenţilor cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, cărora le sunt administrate deja antihistaminice, dar ale căror simptome asociate USC nu sunt bine controlate de aceste medicamente. Doza pentru adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă este aceeași ca pentru adulți.

**Dacă uitaţi o doză de Xolair**

Contactaţi medicul dumneavoastră sau spitalul cât mai curând posibil, pentru a vă reprograma vizita.

**Dacă încetaţi tratamentul cu Xolair**

Nu întrerupeţi tratamentul cu Xolair decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.Întreruperea sau încetarea tratamentului cu Xolair poate provoca reapariţia simptomelor.

Cu toate acestea, dacă sunteţi tratat pntru USC, medicul dumneavoastră poate întrerupe tratamentul cu Xolair la anumite intervale de timp astfel încât simptomele dumneavoastră să poată fi evaluate. Respectaţi instrucţiunile medicului dumneavoastră.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. De obicei, reacţiile adverse determinate de Xolair sunt uşoare până la moderate, dar ocazional pot fi grave.

Reacţiile adverse grave:

Solicitați imediat asistență medicală dacă observați orice semne ale reacțiilor adverse următoare:

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

* Reacţii alergice severe (inclusiv anafilaxie): Simptomele pot include erupţie trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie, umflare a feţei, buzelor, limbii, laringelui (cutia vocală), traheei sau a altor părţi ale corpului, bătăi rapide ale inimii, ameţeli şi stare de uşoară confuzie, confuzie, dificultăţi în respiraţie, respiraţie şuierătoare sau dificilă, piele sau buze de culoare albastră, colaps și pierderea conștienței. Dacă prezentați antecedente de reacții alergice severe (anafilaxie) care nu sunt asociate cu administrarea Xolair, puteți prezenta riscul apariției unei reacții alergice severe după administrarea Xolair.
* Lupus eritematos sistemic (LES). Simptomele pot include durere la nivelul mușchilor, durere și umflare la nivelul articulațiilor, erupții trecătoare pe piele, febră, pierdere în greutate și oboseală.

Cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

* Sindrom Churg-Strauss sau hipereozinofilie. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele simptome: umflare, durere sau erupţie trecătoare pe piele în jurul vaselor de sânge sau de limfă, număr mare al unui anumit tip de celule albe (eozinofilie marcată), agravarea problemelor de respiraţie, congestie nazală, probleme la nivelul inimii, durere, amorţeală, furnicături la nivelul mâinilor şi picioarelor.
* Număr mic de plachete sanguine cu simptome cum sunt sângerare sau învineţire mai uşoare decât în mod normal.
* Boala serului. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele: dureri articulare cu sau fără umflare sau rigiditate, erupţii pe piele, febră, umflarea ganglionilor limfatici, dureri musculare.

Alte reacţii adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

* febră (la copii)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

* reacţii la locul de injectare care includ durere, umflare, mâncărime şi înroşire
* durere în partea superioară a abdomenului
* dureri de cap (foarte frecvente la copii)
* infecţie a căilor respiratorii superioare, cum sunt inflamaţia faringelui şi răceala
* senzaţie de presiune sau durere la nivelul obrajilor şi frunţii (sinuzită, durere de cap sinusală)
* durere la nivelul articulaţiilor (artralgie)
* senzație de amețeală

Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

* senzaţie de somnolenţă sau oboseală
* furnicături sau amorţeală la nivelul mâinilor sau picioarelor
* leşin, tensiune arterială scăzută în poziţia şezând sau în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), înroşirea feţei
* durere în gât, tuse, probleme respiratorii acute
* stare de rău (greaţă), diaree, indigestie
* mâncărime, urticarie, erupţii pe piele, creşterea sensibilităţii pielii la soare
* creştere în greutate
* simptome asemănătoare celor de gripă
* umflare a braţelor

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

* infestări parazitare

Cu frecvenţă necunoscută: frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile

* durere musculară şi umflare a articulaţiilor
* cădere a părului

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament

**5. Cum se păstrează Xolair**

* Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
* Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
* A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Xolair**

1. Substanţa activă este omalizumab. Un flacon conţine omalizumab 150 mg. După reconstituire, un flacon conţine omalizumab 125 mg/ml (150 mg în 1,2 ml).
2. Celelalte componente sunt zahăr, histidină, clorhidrat de histidină monohidrat şi polisorbat 20.

**Cum arată Xolair şi conţinutul ambalajului**

Xolair 150 mg pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă este furnizat sub forma unei pulberi albe până la aproape albe, într-un mic flacon de sticlă, împreună cu o fiolă care conţine 2 ml de apă pentru preparate injectabile. Pulberea este reconstituită cu apa pentru preparate injectabile înainte de a fi injectată de către un medic sau o asistentă.

Xolair 150 mg pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă este disponibil în ambalaje care conţin 1 flacon cu pulbere şi 1 fiolă cu apă pentru preparate injectabile, şi în ambalaje colective care conţin 4 (4 x 1) flacoane cu pulbere și 4 (4 x 1) fiole cu apă pentru preparate injectabile sau 10 (10 x 1) flacoane cu pulbere și 10 (10 x 1) fiole cu apă pentru preparate injectabile.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Xolair este disponibil şi sub formă de flacoane cu 75 mg omalizumab.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**Fabricantul**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spania

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

Ljubljana, 1526

Slovenia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D-90429 Nürnberg

Germania

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **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 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

**INFORMAŢII PENTRU PROFESIONIŞTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂŢII**

Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:

Medicamentul liofilizat are nevoie de 15‑20 minute pentru a se dizolva, deşi, în unele cazuri, poate dura mai mult. Medicamentul complet reconstituit este limpede până la puţin opalescent, incolor până la galben-maroniu deschis, şi poate prezenta câteva bule mici sau spumă împrejurul marginii flaconului. Datorită vâscozităţii medicamentului reconstituit, trebuie avut grijă pentru a extrage tot medicamentul din flacon înaintea eliminării aerului sau a soluţiei în exces din seringă, pentru a obţine 1,2 ml.

Pentru a prepara flacoanele de Xolair 150 mg pentru administrare subcutanată, vă rugăm să respectaţi următoarele instrucţiuni:

1. Extrageţi din fiolă 1,4 ml apă pentru preparate injectabile cu ajutorul unei seringi prevăzute cu un ac cu diametru mare de mărimea 18.

2. Cu flaconul aşezat în poziţie verticală pe o suprafaţă plană, introduceţi acul şi transferaţi apa pentru preparate injectabile în flaconul care conţine pulbere liofilizată, utilizând tehnici aseptice standard, direcţionând apa pentru preparate injectabile direct spre pulbere.

3. Ţineţi flaconul în poziţie verticală şi rotiţi-l energic (a nu se agita) timp de aproximativ 1 minut pentru a umecta uniform pulberea.

4. Pentru a facilita dizolvarea, după efectuarea punctului nr. 3, rotiţi uşor flaconul timp de 5‑10 secunde la aproximativ fiecare 5 minute, pentru a dizolva orice particulă solidă nedizolvată.

Ţineţi cont că în anumite cazuri pot fi necesare mai mult de 20 minute pentru ca pulberea să se dizolve complet. În acest caz, repetaţi punctul nr. 4 până nu se mai observă în soluţie particule sub formă de gel.

În momentul în care medicamentul este complet dizolvat, nu trebuie să mai existe în soluţie particule vizibile sub formă de gel. Este frecventă existenţa de mici bule sau spumă în jurul marginii flaconului. Medicamentul reconstituit este limpede până la puţin opalescent, incolor până la galben-maronie deschis. A nu se utiliza dacă sunt prezente particule solide.

5. Se răstoarnă flaconul cu dopul în jos timp de cel puţin 15 secunde pentru a permite soluţiei să curgă spre dop. Utilizând o altă seringă de 3 ml, prevăzută cu un ac cu diametru mare, de mărimea 18, se introduce acul în interiorul flaconului răsturnat. În momentul extragerii soluţiei în seringă, se ţine flaconul în poziţie răsturnată, cu vârful acului cât mai aproape de partea de jos a soluţiei. Înainte de a scoate acul din flacon, trageţi pistonul până la capătul rezervorului pentru a extrage toată soluţia din flaconul răsturnat.

6. Se înlocuieşte acul de mărimea 18 cu un ac de mărimea 25 pentru administrare subcutanată.

7. Se elimină aerul, bulele mari şi soluţia în exces pentru a obţine cantitatea necesară de 1,2 ml. În partea superioară a soluţiei din seringă, poate rămâne un strat subţire de bule mici. Deoarece soluţia este uşor vâscoasă, pot fi necesare 5‑10 secunde pentru administrarea soluţiei prin injectare subcutanată.

Flaconul furnizează 1,2 ml (150 mg) Xolair. Pentru o doză de 75 mg, extrageţi din seringă 0,6 ml şi aruncaţi soluţia rămasă.

8. Injecţiile sunt administrate subcutanat în regiunea deltoidiană a braţului, partea de jos a abdomenului (dar **nu** zona cu diametrul de 5 centimetri din jurul ombilicului) sau în coapsă.