

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xolair 75 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 75 mg omalizumabu*.

*Omalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w technologii rekombinacji DNA z linii komórek jajnika chomika chińskiego.

Po odtworzeniu jedna fiolka zawiera 125 mg/ml omalizumabu (75 mg w 0,6 ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Xolair ma postać białawego liofilizowanego proszku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat).

Leczenie produktem leczniczym Xolair należy rozważać jedynie u tych pacjentów, w przypadku których wiadomo, że astma została wywołana za pośrednictwem IgE (immunoglobulina E) (patrz punkt 4.2).

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do poprawy kontroli astmy w leczeniu wspomagającym u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne oraz u pacjentów, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc ($FEV_1 < 80\%$), jak również częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy oraz u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta-2.

Dzieci (w wieku od 6 do <12 lat)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu skojarzonym, w celu lepszego kontrolowania objawów astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne, częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną wybudzeń w nocy oraz u których występują liczne ciężkie zaostrzenia astmy pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta-2.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Xolair powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, przewlekłej astmy.

Dawkowanie

Na podstawie wyjściowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) określa się właściwą dawkę produktu leczniczego Xolair oraz częstość jej podawania. Przed podaniem pierwszej dawki leku u pacjentów należy oznaczyć całkowite stężenie IgE w surowicy za pomocą jednego z dostępnych testów, w celu ustalenia dawki. Na podstawie wyników tych oznaczeń każdorazowo można zastosować od 75 do 600 mg produktu leczniczego Xolair w 1 do 4 wstrzyknięciach.

Pacjenci ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml w mniejszym stopniu odnieśli korzyść (patrz punkt 5.1). Lekarze przepisujący produkt powinni upewnić się, że pacjenci dorośli i młodzież ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml oraz dzieci (w wieku od 6 do < 12 lat) ze stężeniem IgE poniżej 200 j.m./ml wykazują jednoznaczną reaktywność *in vitro* (RAST) na alergenry całoroczne przed rozpoczęciem leczenia.

Patrz tabela 1 z przelicznikami dawek oraz tabele 2 i 3 służące do określania dawki u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat).

Pacjenci, u których wyjściowe stężenia IgE lub masa ciała wyrażona w kg przekraczają wartości podane w tabelach, nie powinni przyjmować produktu leczniczego Xolair.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu co dwa tygodnie.

Tabela 1. Przeliczenie dawki na liczbę fiolek, liczbę wstrzyknięć i całkowitą objętość leku na każde podanie

Dawka (mg)	Liczba fiolek		Liczba wstrzyknięć	Całkowita objętość wstrzyknięcia (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = maksymalna otrzymana objętość na fiolkę (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = maksymalna otrzymana objętość na fiolkę (Xolair 150 mg).

^c lub zastosować 0,6 ml z fiołki 150 mg.

Tabela 2. PODAWANIE CO 4 TYGODNIE. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie

	Masa ciała (kg)									
Wyjściow e wartości IgE (j.m./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	PODAWANIE CO 2 TYGODNIE									
>900- 1000	PATRZ TABELA 3									
>1000- 1100										

Tabela 3. PODAWANIE CO 2 TYGODNIE. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie

Wyjściowe wartości IgE (j.m./ml)	Masa ciała (kg)									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	PODAWANIE CO 4 TYGODNIE									
>100-200	PATRZ TABELA 2									
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	NIE PODAWAĆ – dane dotyczące zalecanej dawki są niedostępne				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Czas trwania leczenia, monitorowanie pacjentów i dostosowywanie dawkowania

Produkt leczniczy Xolair jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. W badaniach klinicznych wykazano, że produkt leczniczy Xolair wykazuje skuteczność po co najmniej 12-16 tygodniach leczenia. W 16 tygodniu po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Xolair lekarz powinien ocenić skuteczność leczenia przed podaniem pacjentom kolejnych wstrzyknięć leku. Decyzję o kontynuowaniu leczenia produktem leczniczym Xolair po 16 tygodniach leczenia lub przy kolejnych okazjach, należy uzależnić od tego, czy stwierdza się wyraźną poprawę ogólnej kontroli astmy (patrz punkt 5.1; Całościowa ocena skuteczności leczenia przez lekarzy).

Przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair zazwyczaj powoduje ponowne zwiększenie stężenia wolnej IgE i związanych z tym objawów. W czasie leczenia całkowite stężenia IgE zwiększają się i pozostają zwiększone do 1 roku po przerwaniu leczenia. Dlatego ponowne oznaczanie stężenia IgE podczas leczenia produktem leczniczym Xolair nie może być traktowane jako wskazówka do określania dawki leku. Po przerwaniu leczenia, które trwało krócej niż 1 rok, dawkowanie należy ustalać na podstawie stężeń IgE w surowicy uzyskanych podczas określania dawki początkowej. Całkowite stężenie IgE w surowicy można ponownie oznaczać w celu określenia dawki, jeśli leczenie produktem leczniczym Xolair zostało przerwane na co najmniej rok.

Dawki należy zmodyfikować w przypadku istotnych zmian masy ciała (patrz tabela 2 i 3).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone, jednak brak dowodów na to, że pacjenci w podeszłym wieku wymagają innej dawki niż dorośli pacjenci w młodszym wieku.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań nad wpływem zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę produktu leczniczego Xolair. Ponieważ na klirens omalizumabu w dawkach klinicznych wpływa głównie układ siateczkowo-śródbłonkowy (ang. RES - reticular endothelial system), jest mało prawdopodobne, aby mógł się on zmieniać w zaburzeniach czynności nerek lub wątroby. Mimo, iż nie zaleca się szczególnego dostosowania dawki u tych pacjentów, podając produkt leczniczy Xolair należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tylko do podania podskórnego. Nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo.

Wstrzyknięcia podskórne wykonuje się w okolicę mięśnia naramiennego. Jeśli istnieje jakikolwiek powód wykluczający podanie w okolicę mięśnia naramiennego, ewentualnie, wstrzyknięcie można wykonać w udo.

Doświadczenie dotyczące samodzielnego podawania produktu leczniczego Xolair jest ograniczone. Dlatego produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania wyłącznie przez personel medyczny.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego Xolair przed podaniem, patrz punkt 6.6, jak również punkt Informacje dla pracowników służby zdrowia znajdujący się w ulotce dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt leczniczy Xolair nie jest wskazany w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy, ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego.

Działania produktu leczniczego Xolair nie badano u pacjentów z zespołem hiper-IgE lub alergiczną aspergilozą oskrzelowo-płucną, bądź w zapobieganiu reakcjom anafilaktycznym, w tym także reakcjom wywołanym przez alergię pokarmową, atopowe zapalenie skóry lub alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Nie należy stosować produktu leczniczego Xolair w leczeniu tych chorób.

Nie badano stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, stanami wywołanymi pośrednio przez kompleksy immunologiczne lub z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.2). Należy zachować ostrożność podając Xolair w tych populacjach pacjentów.

Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub kortykosteroidów wziewnych po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Xolair. Dawki kortykosteroidów należy zmniejszać pod ścisłą kontrolą lekarza i może być konieczne przeprowadzenie tego stopniowo.

Zaburzenia układu immunologicznego

- Reakcje alergiczne typu I

Podczas przyjmowania omalizumabu mogą wystąpić miejscowe lub układowe reakcje alergiczne typu I, w tym anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny, również po długim okresie stosowania. Większość z tych reakcji występowała w ciągu 2 godzin od pierwszego i kolejnego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xolair, ale niektóre występowały po 2 godzinach i nawet po ponad 24 godzinach od wstrzyknięcia. Z tego względu produkty lecznicze stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych powinny być zawsze dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu produktu leczniczego Xolair. Należy poinformować pacjentów, że takie reakcje są możliwe i że w razie ich wystąpienia należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną.

W badaniach klinicznych reakcje anafilaktyczne występowały rzadko (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niewielkiej liczby pacjentów (patrz punkt 4.8). Znaczenie kliniczne przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Xolair nie jest dobrze poznane.

- Choroba posurowicza

U pacjentów leczonych humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi, w tym omalizumabem, zaobserwowano chorobę posurowiczą i objawy przypominające chorobę posurowiczą, które należą do opóźnionych reakcji alergicznych typu III. Przypuszczalny mechanizm patofizjologiczny polega na tworzeniu się kompleksu immunologicznego i osadu w wyniku reakcji przeciwciała przeciwko omalizumabowi. Wystąpienie choroby zwykle miało miejsce po 1-5 dniach od podania pierwszego lub kolejnych wstrzyknięć, a także po dłuższym leczeniu. Do potencjalnych objawów choroby posurowiczej należą: zapalenie stawów, ból stawów, wysypka (pokrzywka lub inna postać), gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych. Leki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy mogą okazać się przydatne w zapobieganiu lub leczeniu tego zaburzenia oraz należy poradzić pacjentom, aby informowali o jakichkolwiek podejrzanych objawach.

- Zespół Churga-Straussa i zespół hipereozynofilii

U pacjentów z ciężką astmą może rzadko wystąpić układowy zespół hipereozynofilii lub alergiczne eozynofilowe ziarniniakowe zapalenie naczyń (zespół Churga-Straussa), z których oba są zazwyczaj leczone kortykosteroidami podawanymi ogólnie.

W rzadkich przypadkach, u pacjentów leczonych przeciwastmatycznymi produktami leczniczymi, w tym omalizumabem, może wystąpić lub rozwinąć się układowa eozynofilia i zapalenie naczyń. Zdarzenia te są zwykle związane ze zmniejszeniem dawki doustnie stosowanych kortykosteroidów.

U tych pacjentów, lekarze powinni uważać na rozwój znacznej eozynofilii, wysypki związanej z zapaleniem naczyń, zaostrzenie się objawów ze strony płuc, nieprawidłowości w obrębie zatok przynosowych, powikłań dotyczących serca i (lub) neuropatii.

Należy rozważyć przerwanie stosowania omalizumabu w razie wystąpienia wszystkich ciężkich przypadków wymienionych powyżej zaburzeń układu immunologicznego.

Nowotwory złośliwe

Podczas badań klinicznych u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych obserwowano różnice w liczbie przypadków raka w grupie, w której podawano produkt leczniczy Xolair (0,5%; 25 przypadków raka na 5 015 pacjentów) w porównaniu z grupą kontrolną (0,18%; 5 przypadków raka na 2 854 pacjentów). Przypadki nowotworów złośliwych występowały niezbyt często (<1/100), zarówno w grupie, w której podawano substancję czynną, jak i w grupie kontrolnej. Ze względu na różnorodność typów obserwowanych nowotworów złośliwych, względnie krótki czas ekspozycji na lek oraz cechy kliniczne choroby w indywidualnych przypadkach, związek przyczynowy wydaje się mało prawdopodobny. Całkowita częstość występowania nowotworów złośliwych w programie badań klinicznych produktu leczniczego Xolair była porównywalna do częstości występowania tych chorób w populacji ogólnej.

Zakażenia pasożytnicze (jelitowe)

IgE może uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zakażenia pasożytami jelitowymi. U pacjentów z grup przewlekłego wysokiego ryzyka zakażeń pasożytami jelitowymi badanie kontrolowane placebo wykazało niewielkie zwiększenie częstości występowania zakażeń w przypadku przyjmowania omalizumabu, mimo że przebieg, nasilenie choroby oraz odpowiedź na leczenie zakażenia nie uległy zmianie. Częstość występowania zakażeń pasożytami jelitowymi w całym programie badań klinicznych, który nie był przeznaczony do wykrywania takich zakażeń, wynosiła mniej niż 1 na 1 000 pacjentów. Należy jednak zachować ostrożność u pacjentów z grup wysokiego ryzyka zakażeń pasożytami jelitowymi, zwłaszcza, jeśli pacjenci udają się w podróż na obszary, gdzie zakażenia pasożytami jelitowymi są endemiczne. Jeśli pacjenci nie odpowiadają na leczenie przeciw pasożytnicze należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Enzymy cytochromu P450, białka zlokalizowane w błonie komórkowej transportujące cząsteczki na zewnątrz komórki i mechanizmy wiązania z białkami nie biorą udziału w klirensie omalizumabu; dlatego też istnieje niewielka możliwość interakcji typu lek-lek. Nie przeprowadzono badań nad interakcjami pomiędzy produktem leczniczym lub szczepionką a produktem leczniczym Xolair. Z farmakologicznego punktu widzenia brak powodów, by oczekiwać interakcji pomiędzy omalizumabem a innymi powszechnie przepisywanymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu astmy.

W badaniach klinicznych Xolair był zwykle stosowany w skojarzeniu z wziewnymi i doustnymi kortykosteroidami, wziewnymi krótko i długo działającymi beta-agonistami, antagonistami receptorów leukotrienowych, teofiliną i jej pochodnymi i doustnymi lekami przeciwhistaminowymi. Nie zaobserwowano żadnych oznak, aby te powszechnie stosowane leki przeciwastmatyczne wpływały na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Xolair w skojarzeniu ze swoistą immunoterapią (leczenie odczulające). W badaniach klinicznych, w których produkt leczniczy Xolair stosowano w skojarzeniu z immunoterapią, stwierdzono, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Xolair w skojarzeniu z konkretną immunoterapią nie różni się od bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair w monoterapii.

Produkt leczniczy Xolair może w sposób pośredni zmniejszać skuteczność produktów leczniczych stosowanych w leczeniu robaczyc i innych zakażeń pasożytniczych (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania omalizumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Omalizumab przenika przez barierę łożyskową i potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu nie jest znane. Omalizumab był związany z występowaniem zależnego od wieku zmniejszenia liczby płytek krwi u naczelnych z wyjątkiem ludzi, przy większej wrażliwości względnej u młodych zwierząt (patrz 5.3). Produktu leczniczego Xolair nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy omalizumab przenika do mleka kobiecego. U naczelnych, z wyjątkiem ludzi omalizumab przenika do mleka samic, więc nie można wykluczyć istnienia zagrożenia dla niemowląt karmionych piersią. Kobiety nie powinny karmić piersią podczas leczenia produktem leczniczym Xolair.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności ludzi stosujących omalizumab. W specjalnie zaprojektowanych badaniach nieklinicznych dotyczących wpływu na płodność, w tym badaniach łączenia się w pary, nie zaobserwowano zaburzeń płodności u samców ani u samic po wielokrotnym podaniu omalizumabu w

dawkach nie przekraczających 75 mg/kg mc. Ponadto, nie zaobserwowano działania genotoksycznego w oddzielnych badaniach nieklinicznych dotyczących genotoksyczności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Xolair nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Do kontrolowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność produktu leczniczego Xolair, przydzielono losowo ponad 4 400 pacjentów z astmą.

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: odczyny w miejscu podania, w tym ból w miejscu podania, obrzęk, rumień i świąd oraz bóle głowy. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do <12 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, mogącymi mieć związek z produktem leczniczym, były ból głowy, gorączka oraz ból w nadbrzuszu. Większość tych działań miała przebieg łagodny lub umiarkowany.

W tabeli 4 wymieniono działania niepożądane, uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania, odnotowane w badaniach klinicznych w całkowitej populacji leczonej produktem Xolair, w której oceniano bezpieczeństwo. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Kategorie częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Działania zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu są wymienione z nieznaną częstością występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4. Działania niepożądane

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często Rzadko	Zapalenie gardła Zakażenie pasożytnicze
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Samoistna ciężka trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko Nieznana	Reakcje anafilaktyczne, inne ciężkie stany alergiczne, wytwarzanie przeciwciał przeciwko przeciwciałom terapeutycznym Choroba posurowicza, może wystąpić gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu nerwowego	
Często Niezbętnie często	Ból głowy* Omdlenia, parestezje, senność, zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne, zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często Rzadko Nieznana	Alergiczny skurcz oskrzeli, kaszel Obrzęk krtani Alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń (tj. zespół Churga-Straussa)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często Niezbętnie często	Ból w nadbrzuszu** Objawy przedmiotowe i podmiotowe niestrawności, biegunka, nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często Rzadko Nieznana	Nadwrażliwość na światło, pokrzywka, wysypka, świąd Obrzęk naczynioruchowy Łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Ból stawów, ból mięśni, obrzęk stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często Często Niezbętnie często	Gorączka** Reakcje w miejscu podania, takie jak obrzęk, zaczerwienienie, ból, świąd Choroby grypopodobne, obrzęk ramion, zwiększenie masy ciała, uczucie zmęczenia

*: Bardzo często u dzieci w wieku od 6 do <12 lat

**: U dzieci w wieku od 6 do <12 lat

Zaburzenia układu immunologicznego

Dodatkowe informacje, patrz punkt 4.4.

Nowotwory złośliwe

Całkowita częstość występowania nowotworów złośliwych u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej w programie badań klinicznych z produktem leczniczym Xolair była porównywalna do częstości występowania tych chorób w populacji ogólnej (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do <12 lat nie stwierdzono żadnego przypadku nowotworu złośliwego w związku z leczeniem omalizumabem, odnotowano jeden przypadek nowotworu złośliwego w grupie kontrolnej.

Zatorowość/Zakrzepica tętnicza (ATE – ang. Arterial thromboembolic events)

W kontrolowanych badaniach klinicznych oraz w trwającym badaniu obserwacyjnym obserwowano różnicę w liczbie przypadków ATE. Do ATE zaliczono: udar, przemijający napad niedokrwienności, zawał mięśnia sercowego, niestabilną dusznicę bolesną, jak również zgon z powodów sercowo-naczyniowych (w tym zgon o niewyjaśnionej etiologii). W badaniach klinicznych częstość występowania ATE w grupie pacjentów, którzy leczeni byli produktem Xolair wynosiła 6,29 (17/2 703 pacjentolat) i 3,42 w grupie kontrolnej (6/1 755 pacjentolat). W modelu Coxa (ang. Cox proportional hazards model), nie stwierdzono związku pomiędzy stosowaniem produktu Xolair a ryzykiem wystąpienia ATE (współczynnik zagrożenia wynosił 1,86 dla przedziału ufności 95%; 0,73-4,72). W badaniu obserwacyjnym, współczynnik ATE wynosił 5,59 (79/14 140 pacjentolat) w grupie pacjentów, którzy leczeni byli produktem Xolair i 3,71 (31/8 366 pacjentolat) w grupie kontrolnej. W analizie wielowymiarowej oceniającej wyjściowe czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, nie stwierdzono związku pomiędzy stosowaniem produktu Xolair a ryzykiem wystąpienia ATE (współczynnik zagrożenia wynosił 1,11 dla przedziału ufności 95%; 0,70-1,76).

Płytki krwi

W badaniach klinicznych liczba płytek krwi u kilku pacjentów była poniżej dolnej granicy normy laboratoryjnej. Żadne z tych zmian nie były związane z epizodami krwawienia lub zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. U ludzi (pacjentów w wieku powyżej 6 lat) nie zanotowano żadnego przypadku utrzymującego się zmniejszenia liczby płytek krwi, tak jak obserwowano to u innych naczynnych (patrz punkt 5.3), mimo iż po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki samoistnej trombocytopenii.

Zakażenia pasożytnicze

U pacjentów z grup przewlekłego wysokiego ryzyka zakażeń robakami pasożytującymi w jelicie badanie kontrolowane placebo wykazało niewielkie zwiększenie częstości występowania zakażeń w grupie omalizumabu, które nie było statystycznie istotne. Przebieg, nasilenie choroby oraz odpowiedź na leczenie nie uległy zmianie (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Maksymalna tolerowana dawka produktu leczniczego Xolair nie została określona. Pacjentom podawano dożylnie pojedyncze dawki do 4 000 mg bez oznak toksyczności ograniczającej dawkę. Największa skumulowana dawka podana pacjentom w okresie 20-tygodni wynosiła 44 000 mg i nie spowodowała żadnych ostrych działań niepożądanych.

W razie podejrzenia przedawkowania należy monitorować stan pacjenta, czy nie występują jakiegokolwiek nieprawidłowe objawy przedmiotowe i podmiotowe. Należy zastosować odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, kod ATC: R03DX05

Omalizumab jest rekombinowanym, pochodzącym od DNA, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które w sposób wybiórczy wiąże się z ludzką immunoglobuliną E (IgE). Jest to przeciwciało IgG1 kappa, zawierające ludzkie regiony zrębowe wraz z regionami określającymi komplementarność (complementary-determining regions – CDR) pochodzącymi od macierzystego przeciwciała mysiego, które wiąże się z IgE.

Omalizumab wiąże się z IgE i zapobiega wiązaniu IgE do receptora FcεRI o wysokim powinowactwie, w ten sposób zmniejszając ilość wolnej IgE, zdolnej do wyzwolenia kaskady alergicznej. Leczenie omalizumabem pacjentów z atopią spowodowało znaczne zmniejszenie liczby receptorów FcεRI na bazofilach.

Ponadto, uwalnianie histaminy *in vitro* z bazofilów wyizolowanych od pacjentów leczonych produktem leczniczym Xolair zmniejszyło się o około 90% po stymulacji alergenem w porównaniu do wartości sprzed leczenia.

W badaniach klinicznych stężenia wolnej IgE w surowicy zmniejszały się w sposób zależny od dawki w ciągu jednej godziny po podaniu pierwszej dawki i utrzymywały się pomiędzy podawanymi dawkami. Jeden rok po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Xolair, stężenia IgE powróciły do wartości sprzed leczenia i nie obserwowano efektu „z odbicia” w zakresie stężenia IgE po usunięciu produktu leczniczego z organizmu.

Doświadczenie kliniczne

Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair wykazano w 28-tygodniowym badaniu podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (badanie 1) z udziałem 419 pacjentów z ciężką astmą alergiczną, w wieku 12-79 lat, u których czynność płuc była zmniejszona (przewidywane wartości FEV₁ 40-80%) i kontrola objawów astmy niewystarczająca, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych i długo działających agonistów receptorów β₂-adrenergicznych. U pacjentów spełniających kryteria włączenia wielokrotnie występowały zaostrzenia astmy wymagające leczenia kortykosteroidami działającymi ogólnie, hospitalizacji lub zgłoszenia do izby przyjęć z powodu ciężkich zaostrzeń astmy w ciągu roku poprzedzającego badanie, pomimo nieprzerwanego leczenia wysokimi dawkami kortykosteroidów wziewnych i długo działających agonistów receptorów β₂-adrenergicznych. Podskórne podanie produktu leczniczego Xolair lub placebo było leczeniem wspomagającym do dipropionianu beklometazonu w dawce >1 000 mikrogramów (lub równoważnej) oraz długo działającego agonisty receptora β₂-adrenergicznego. Dopuszczalne było leczenie podtrzymujące z zastosowaniem doustnych kortykosteroidów, teofiliny i modyfikatorów leukotrienów (odpowiednio u 22%, 27% i 35% pacjentów).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość występowania zaostrzeń astmy wymagających leczenia kortykosteroidami działającymi ogólnie. Omalizumab zmniejszył częstość występowania zaostrzeń astmy o 19% ($p = 0,153$). Późniejsze oceny, które wykazały statystyczną istotność ($p < 0,05$) na korzyść produktu Xolair obejmowały zmniejszenie liczby ciężkich zaostrzeń (gdy czynność płuc pacjenta zmniejszała się do wartości poniżej 60% najlepszych wartości indywidualnych i wymagała podania kortykosteroidów działających ogólnie) oraz nagłych wizyt u lekarza związanych z astmą (w tym hospitalizacji, zgłoszeń na izbę przyjęć i nieplanowanych wizyt u lekarza), jak również poprawę w zakresie lekarskiej całkowitej oceny skuteczności leczenia, jakości życia związanej z astmą (Asthma-related Quality of Life - AQL), objawów astmy i czynności płuc.

W analizowanej podgrupie wystąpienie klinicznie istotnej korzyści z leczenia produktem Xolair było bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których całkowite stężenie IgE przed leczeniem wynosiło ≥ 76 j.m./ml. U tych pacjentów w badaniu 1 produkt leczniczy Xolair zmniejszał częstość występowania zaostrzeń astmy o 40% ($p = 0,002$). Ponadto klinicznie istotna odpowiedź na leczenie wystąpiła u większej liczby pacjentów z całkowitym stężeniem IgE ≥ 76 j.m./ml w całym programie dotyczącym stosowania produktu leczniczego Xolair w ciężkiej astmie. Tabela 5 zawiera wyniki populacji w badaniu 1.

Tabela 5. Wyniki badania 1

	Cała populacja badania 1	
	Xolair N=209	Placebo N=210
Zaostrzenia astmy		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,74	0,92
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	19,4%, p = 0,153	
Ciężkie zaostrzenia astmy		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,24	0,48
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	50,1%, p = 0,002	
Nagłe wizyty u lekarza		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,24	0,43
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	43,9%, p = 0,038	
Całkowita ocena lekarska		
% pacjentów odpowiadających na leczenie*	60,5%	42,8%
Wartość p**	<0,001	
Poprawa AQL		
% pacjentów z ≥0,5 poprawą	60,8%	47,8%
wartość p	0,008	
* znacząca poprawa lub całkowita kontrola		
** wartość p dla całkowitego rozkładu ocen		

W badaniu 2 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair w populacji 312 pacjentów z ciężką astmą alergiczną, których dobrano analogicznie do populacji pacjentów uczestniczących w badaniu 1. Leczenie produktem Xolair w tym otwartym badaniu spowodowało 61% zmniejszenie częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w porównaniu do bieżącego, osobnego leczenia przeciwastmatycznego.

W czterech dodatkowych, dużych, kontrolowanych placebo wspierających badaniach, trwających od 28 do 52 tygodni, prowadzonych z udziałem 1 722 pacjentów dorosłych i młodzieży (badanie 3, 4, 5, 6) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów z ciężką przewlekłą astmą. U większości pacjentów przebieg choroby nie był wystarczająco kontrolowany, ale otrzymywali oni jednocześnie mniej leków przeciwastmatycznych niż pacjenci w badaniu 1 lub 2. W badaniach 3-5 za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto zaostrzenie astmy, natomiast w badaniu 6 oceniano przede wszystkim ograniczenie w stosowaniu wziewnych kortykosteroidów.

W badaniach 3, 4 i 5 u pacjentów leczonych produktem Xolair odnotowano zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy odpowiednio o 37,5% (p=0,027), 40,3% (p<0,001) i 57,6% (p<0,001) w porównaniu z grupą placebo.

W badaniu 6 znacząco więcej pacjentów z ciężką astmą alergiczną, leczonych produktem Xolair mogło zmniejszyć dawkę flutikazonu do ≤ 500 mikrogramów/dobę bez pogorszenia kontroli astmy (60,3%) w porównaniu z grupą placebo (45,8%, p<0,05).

Ocenę jakości życia uzyskano stosując kwestionariusz (Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire). We wszystkich sześciu badaniach obserwowano statystycznie istotną poprawę w porównaniu ze stanem wyjściowym w ocenie jakości życia pacjentów przyjmujących Xolair, w porównaniu z grupą placebo lub grupą kontrolną.

Całościowa ocena skuteczności leczenia przez lekarzy:

Całościowa ocena lekarska została przeprowadzona w pięciu wyżej wymienionych badaniach, lekarze w szerokim zakresie przeprowadzili ocenę kontroli astmy. Lekarz mógł uwzględnić w ocenie szczytowy przepływ wydechowy (PEF), objawy występujące w dzień i w nocy, zużycie leków stosowanych doraźnie, spirometrię oraz zaostrzenia choroby. We wszystkich pięciu badaniach u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych produktem Xolair uznano osiągnięcie znacznej poprawy lub całkowitej kontroli astmy w porównaniu z pacjentami z grupy placebo.

Dzieci w wieku od 6 do <12 lat

Główne dowody na potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair w grupie pacjentów w wieku od 6 do <12 lat pochodzą z jednego randomizowanego, podwójnie zaślepionego, wielośrodkowego badania kontrolowanego placebo (badanie 7).

Badanie 7 było badaniem kontrolowanym placebo, do którego włączono specyficzną podgrupę pacjentów (N=235), taką jak określona w aktualnym wskazaniu, leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych (≥ 500 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ odpowiednika flutykazonu) w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta.

Klinicznie istotne zaostrzenie zdefiniowano jako pogorszenie objawów astmy w ocenie klinicznej badacza, wymagające podwojenia wyjściowej dawki kortykosteroidów wziewnych przez co najmniej 3 dni i (lub) doraźnego leczenia kortykosteroidami do stosowania ogólnego (doustnymi lub dożylnymi) przez co najmniej 3 dni.

W specyficznej podgrupie pacjentów leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych u pacjentów otrzymujących omalizumab odnotowano statystycznie znamienne mniejszą częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w porównaniu z grupą placebo. Po 24 tygodniach, różnica w częstości występowania tych zaostrzeń pomiędzy badanymi grupami odpowiadała 34% zmniejszeniu częstości ich występowania (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,662; $p=0,047$) w grupie otrzymującej omalizumab względem grupy otrzymującej placebo. W drugim podwójnie zaślepionym 28-tygodniowym okresie leczenia różnica w częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy odpowiadała 63% zmniejszeniu częstości ich występowania (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,37; $p=0,001$) w grupie otrzymującej omalizumab względem grupy otrzymującej placebo.

W 52-tygodniowym okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby (obejmującym 24-tygodniową fazę leczenia stałą dawką steroidów i 28-tygodniową fazę dostosowywania dawki steroidów) obserwowana różnica odpowiadała 50% względnemu zmniejszeniu częstości występowania zaostrzeń w grupie pacjentów otrzymujących omalizumab (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,504; $p=0,001$).

Pod koniec 52-tygodniowego okresu leczenia w grupie otrzymującej omalizumab odnotowano większe ograniczenie doraźnego stosowania agonistów receptorów beta w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, jednak różnica pomiędzy badanymi grupami nie była statystycznie znamienna. W globalnej ocenie skuteczności leczenia pod koniec 52-tygodniowego okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby, w podgrupie pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, otrzymujących duże dawki kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptorów beta, odsetek pacjentów z “doskonałą” skutecznością leczenia był większy, a odsetek pacjentów z “umiarkowaną” lub “małą” skutecznością leczenia był mniejszy w grupie otrzymującej omalizumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo; różnica ta była statystycznie znamienna ($p<0,001$), podczas gdy nie obserwowano różnic pomiędzy grupą otrzymującą omalizumab a grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do subiektywnie postrzeganego przez pacjentów wskaźnika jakości życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne omalizumabu badano u pacjentów dorosłych i młodzieży z astmą alergiczną.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym omalizumab jest wchłaniany, a jego bezwzględna biodostępność wynosi średnio 62%. Po podskórnym podaniu pojedynczej dawki leku dorosłym i dorastającym pacjentom z astmą, omalizumab był wolno wchłaniany, osiągając maksymalne stężenia w surowicy średnio po 7-8 dniach. Farmakokinetyka omalizumabu w dawkach powyżej 0,5 mg/kg mc. jest liniowa. Po podaniu wielokrotnych dawek omalizumabu pole pod krzywą zależności stężenia w surowicy od czasu w dniach 0-14 w stanie stacjonarnym było nawet 6-krotnie większe niż wartości po podaniu pierwszej dawki leku.

Podanie produktu leczniczego Xolair w postaci liofilizatu lub roztworu skutkowało otrzymaniem podobnego profilu zależności stężenia omalizumabu w surowicy krwi od czasu.

Dystrybucja

In vitro omalizumab tworzy kompleksy ograniczonych rozmiarów z IgE. W badaniach *in vitro* lub *in vivo* nie obserwuje się wytrącania kompleksów ani też kompleksów o masie cząsteczkowej przekraczającej 1 milion daltonów. Względna objętość dystrybucji u pacjentów wynosiła 78 ± 32 ml/kg mc. po podaniu podskórnym.

Wydalenie

Na klirens omalizumabu składają się procesy klirensu IgG, jak również klirens poprzez specyficzne wiązanie i tworzenie kompleksów z docelowym ligandem, IgE. Eliminacja IgG przez wątrobę obejmuje jej rozkład w układzie siateczkowo-śródbłonkowym i w komórkach śródbłonka. W postaci niezmienionej IgG jest również wydalana z żółcią. U pacjentów z astmą okres półtrwania eliminacji omalizumabu z surowicy wynosił średnio 26 dni, a średnie wartości pozornego klirensu to $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dobę. Ponadto, u pacjentów z dwa razy większą masą ciała pozorny klirens był około dwukrotnie większy.

Charakterystyka w populacjach pacjentów

Wiek, rasa/grupa etniczna, płeć, wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index- BMI)

Analizę farmakokinetyki populacyjnej produktu leczniczego Xolair przeprowadzono w celu oceny wpływu charakterystyki demograficznej. Analiza tych ograniczonych danych sugeruje, że nie ma konieczności dostosowywania dawki leku ze względu na wiek (6-76 lat), rasę/grupę etniczną, płeć pacjenta lub wskaźnik masy ciała (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo stosowania omalizumabu badano na małpach cynomolgus, ponieważ omalizumab wiąże się z IgE ludzi i małp cynomolgus z podobnym powinowactwem. Przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niektórych małp po wielokrotnym podskórnym lub dożylnym podaniu leku. Nie stwierdzono jednak widocznej toksyczności, w tym występowania chorób wywołanych pośrednio przez kompleksy immunologiczne lub cytotoksyczności zależnej od dopełniacza. Nie stwierdzono dowodów na występowanie reakcji anafilaktycznej z powodu degranulacji komórek tucznych u małp cynomolgus.

Przewlekłe stosowanie omalizumabu w dawkach do 250 mg/kg mc. (stanowiących więcej niż 14-krotność maksymalnej dopuszczalnej dawki klinicznej wynoszącej 17,5 mg/kg mc. zgodnie z zalecaną tabelą dawkowania) było dobrze tolerowane przez naczelne inne niż człowiek (zarówno dorosłe, jak i

młode zwierzęta), z wyjątkiem związanego z dawką i zależnego od wieku zmniejszenia liczby płytek krwi u młodych osobników o większej wrażliwości. Stężenie leku w surowicy potrzebne, by uzyskać 50% zmniejszenie liczby płytek krwi w porównaniu do wartości wyjściowych u dorosłych małp cynomolgus było około 4 do 20 razy większe niż przewidywane maksymalne stężenie leku w surowicy w warunkach klinicznych. Ponadto, u małp cynomolgus w miejscu podania leku obserwowano ostry krwotok i stan zapalny.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań nad rakotwórczym działaniem omalizumabu.

W badaniach wpływu omalizumabu na reprodukcję małp cynomolgus podskórne dawki do 75 mg/kg omalizumabu (około 12-krotnie większa ekspozycja w oparciu o wartości AUC w 28. dniu leczenia dla dawki 75 mg/kg w porównaniu z maksymalną dawką stosowaną u ludzi) nie wpływały toksycznie na matkę, nie działały embriotoksycznie lub teratogennie, gdy lek podawany był przez cały okres organogenezy i nie powodowały działań niepożądanych na płód i rozwój nowonarodzonych osobników, gdy lek podawano w ostatnim okresie ciąży, podczas porodu i w okresie karmienia piersią.

Omalizumab jest wydzielany z mlekiem samic małp cynomolgus. Stężenia omalizumabu w mleku stanowiły 1,5% stężenia leku we krwi matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza

L-histydyna

L-histydyny chlorowodorek jednowodny

Polisorbat 20

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Po odtworzeniu: Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność odtworzonego produktu leczniczego przez 8 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C oraz przez 4 godziny w temperaturze 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy użyć bezpośrednio po odtworzeniu. W przeciwnym razie użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania roztworu, który nie powinien zwykle przekraczać 8 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C i 4 godzin w temperaturze 30°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z proszkiem: Fiolka z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z kauczuku butylowego i szarym kapslem.

Ampułka z rozpuszczalnikiem: Ampułka z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I, zawierająca 2 ml wody do wstrzykiwań.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jedną ampulkę z wodą do wstrzykiwań.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozpuszczenie liofilizowanych produktów leczniczych trwa 15-20 minut, jednak w niektórych przypadkach może potrwać dłużej. Całkowicie odtworzony produkt leczniczy będzie klarowny lub lekko opalizujący, z kilkoma małymi pęcherzykami lub pianą przy brzegach fiolki. Ze względu na lepkość odtworzonego produktu leczniczego, należy dołożyć starań, by pobrać z fiolki cały produkt leczniczy, a następnie usunąć powietrze i nadmiar roztworu ze strzykawki, aby uzyskać 0,6 ml.

Aby przygotować produkt leczniczy Xolair 75 mg do podania podskórnego należy postępować zgodnie z podaną instrukcją:

1. Do strzykawki wyposażonej w igłę nr 18 o dużej średnicy pobrać z ampulki 0,9 ml wody do wstrzykiwań.
2. Wprowadzić igłę do fiolki umieszczonej pionowo na płaskiej powierzchni, a następnie, przestrzegając zasad aseptyki, wstrzyknąć wodę do wstrzykiwań do fiolki zawierającej liofilizowany proszek, kierując wodę do wstrzykiwań bezpośrednio na proszek.
3. Trzymając fiolkę w pozycji pionowej, energicznie obracać fiolkę (nie wstrząsać) przez około 1 minutę tak, by równomiernie zmoczyć proszek.
4. Aby ułatwić rozpuszczenie proszku, po zakończeniu czynności opisanych w punkcie 3, delikatnie obracać fiolkę przez 5-10 sekund w odstępach około 5 minutowych, aby wszelkie cząstki stałe rozpuściły się.

Należy zwrócić uwagę, że w niektórych przypadkach całkowite rozpuszczenie proszku może potrwać dłużej niż 20 minut. W takim przypadku należy powtarzać czynności opisane w punkcie 4, aż do chwili, gdy w roztworze nie będzie widać żadnych cząstek przypominających wyglądem żel.

Po całkowitym rozpuszczeniu produktu leczniczego w roztworze nie powinny znajdować się żadne widoczne cząstki przypominające wyglądem żel. Często występują natomiast małe pęcherzyki powietrza lub bąbelki piany przy brzegach fiolki. Odtworzony produkt leczniczy będzie klarowny lub lekko opalizujący. Nie stosować, jeśli w fiolce znajdują się cząstki stałe.

5. Odwrócić fiolkę do góry dnem na co najmniej 15 sekund, tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Wziąć nową strzykawkę o pojemności 3 ml, wyposażoną w igłę nr 18 o dużej średnicy i wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w roztworze w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca, tak, by pobrać cały roztwór z odwróconej fiolki.
6. Zmienić igłę nr 18 na igłę nr 25 przeznaczoną do wstrzyknięć podskórnych.

7. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu, tak, by uzyskać żadaną dawkę 0,6 ml. W strzykawce może pozostać cienka warstwa pęcherzyków na powierzchni roztworu. Ze względu na nieznaczną lepkość roztworu, czas wstrzyknięcia podskórnego może wynieść 5-10 sekund.

W każdej fiołce znajduje się dawka 0,6 ml (75 mg) produktu leczniczego Xolair.

8. Lek podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę mięśnia naramiennego lub w udo.

Xolair 75 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny w fiołce do jednorazowego użytku.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu (patrz punkt 6.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/319/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25/10/2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25/10/2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xolair 150 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 150 mg omalizumabu*.

*Omalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w technologii rekombinacji DNA z linii komórek jajnika chomika chińskiego.

Po odtworzeniu jedna fiolka zawiera 125 mg/ml omalizumabu (150 mg w 1,2 ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Xolair ma postać białawego liofilizowanego proszku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat).

Leczenie produktem leczniczym Xolair należy rozważać jedynie u tych pacjentów, w przypadku których wiadomo, że astma została wywołana za pośrednictwem IgE (immunoglobulina E) (patrz punkt 4.2).

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do poprawy kontroli astmy w leczeniu wspomagającym u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne oraz u pacjentów, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc ($FEV_1 < 80\%$), jak również częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy oraz u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta-2.

Dzieci (w wieku od 6 do <12 lat)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu skojarzonym, w celu lepszego kontrolowania objawów astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne, częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną wybudzeń w nocy oraz u których występują liczne ciężkie zaostrzenia astmy pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta-2.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Xolair powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, przewlekłej astmy.

Dawkowanie

Na podstawie wyjściowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) określa się właściwą dawkę produktu leczniczego Xolair oraz częstotliwość jej podawania. Przed podaniem pierwszej dawki leku u pacjentów należy oznaczyć całkowite stężenie IgE w surowicy za pomocą jednego z dostępnych testów, w celu ustalenia dawki. Na podstawie wyników tych oznaczeń każdorazowo można zastosować od 75 do 600 mg produktu leczniczego Xolair w 1 do 4 wstrzyknięciach.

Pacjenci ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml w mniejszym stopniu odnieśli korzyść (patrz punkt 5.1). Lekarze przepisujący produkt powinni upewnić się, że pacjenci dorośli i młodzież ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml oraz dzieci (w wieku od 6 do < 12 lat) ze stężeniem IgE poniżej 200 j.m./ml wykazują jednoznaczną reaktywność *in vitro* (RAST) na alergenów całorocznych przed rozpoczęciem leczenia.

Patrz tabela 1 z przelicznikami dawek oraz tabele 2 i 3 służące do określania dawki u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat).

Pacjenci, u których wyjściowe stężenia IgE lub masa ciała wyrażona w kg przekraczają wartości podane w tabelach, nie powinni przyjmować produktu leczniczego Xolair.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu co dwa tygodnie.

Tabela 1. Przeliczenie dawki na liczbę fiolek, liczbę wstrzyknięć i całkowitą objętość leku na każde podanie

Dawka (mg)	Liczba fiolek		Liczba wstrzyknięć	Całkowita objętość wstrzyknięcia (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = maksymalna otrzymana objętość na fiolkę (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = maksymalna otrzymana objętość na fiolkę (Xolair 150 mg).

^c lub zastosować 0,6 ml z fiołki 150 mg.

Tabela 2. PODAWANIE CO 4 TYGODNIE. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie

	Masa ciała (kg)									
Wyjściow e wartości IgE (j.m./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	PODAWANIE CO 2 TYGODNIE									
>900-1000	PATRZ TABELA 3									
>1000-1100										

Tabela 3. PODAWANIE CO 2 TYGODNIE. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie

	Masa ciała (kg)									
Wyjściowe wartości IgE (j.m./ml)	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	PODAWANIE CO 4 TYGODNIE									
>100-200	PATRZ TABELA 2									
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	NIE PODAWAĆ – dane dotyczące zalecanej dawki są niedostępne				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Czas trwania leczenia, monitorowanie pacjentów i dostosowywanie dawkowania

Produkt leczniczy Xolair jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. W badaniach klinicznych wykazano, że produkt leczniczy Xolair wykazuje skuteczność po co najmniej 12-16 tygodniach leczenia. W 16 tygodniu po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Xolair lekarz powinien ocenić skuteczność leczenia przed podaniem pacjentom kolejnych wstrzyknięć leku. Decyzję o kontynuowaniu leczenia produktem leczniczym Xolair po 16 tygodniach leczenia lub przy kolejnych okazjach, należy uzależnić od tego, czy stwierdza się wyraźną poprawę ogólnej kontroli astmy (patrz punkt 5.1; Całościowa ocena skuteczności leczenia przez lekarzy).

Przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair zazwyczaj powoduje ponowne zwiększenie stężenia wolnej IgE i związanych z tym objawów. W czasie leczenia całkowite stężenia IgE zwiększają się i pozostają zwiększone do 1 roku po przerwaniu leczenia. Dlatego ponowne oznaczanie stężenia IgE podczas leczenia produktem leczniczym Xolair nie może być traktowane jako wskazówka do określania dawki leku. Po przerwaniu leczenia, które trwało krócej niż 1 rok, dawkowanie należy ustalać na podstawie stężeń IgE w surowicy uzyskanych podczas określania dawki początkowej. Całkowite stężenie IgE w surowicy można ponownie oznaczać w celu określenia dawki, jeśli leczenie produktem leczniczym Xolair zostało przerwane na co najmniej rok.

Dawki należy zmodyfikować w przypadku istotnych zmian masy ciała (patrz tabela 2 i 3).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone, jednak brak dowodów na to, że pacjenci w podeszłym wieku wymagają innej dawki niż dorośli pacjenci w młodszym wieku.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań nad wpływem zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę produktu leczniczego Xolair. Ponieważ na klirens omalizumabu w dawkach klinicznych wpływa głównie układ siateczkowo-śródbłonkowy (ang. RES - reticular endothelial system), jest mało prawdopodobne, aby mógł się on zmieniać w zaburzeniach czynności nerek lub wątroby. Mimo, iż nie zaleca się szczególnego dostosowania dawki u tych pacjentów, podając produkt leczniczy Xolair należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tylko do podania podskórnego. Nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo.

Wstrzyknięcia podskórne wykonuje się w okolicę mięśnia naramiennego. Jeśli istnieje jakikolwiek powód wykluczający podanie w okolicę mięśnia naramiennego, ewentualnie, wstrzyknięcie można wykonać w udo.

Doświadczenie dotyczące samodzielnego podawania produktu leczniczego Xolair jest ograniczone. Dlatego produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania wyłącznie przez personel medyczny.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego Xolair przed podaniem, patrz punkt 6.6, jak również punkt Informacje dla pracowników służby zdrowia znajdujący się w ulotce dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt leczniczy Xolair nie jest wskazany w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy, ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego.

Działania produktu leczniczego Xolair nie badano u pacjentów z zespołem hiper-IgE lub alergiczną aspergillozą oskrzelowo-płucną, bądź w zapobieganiu reakcjom anafilaktycznym, w tym także reakcjom wywołanym przez alergię pokarmową, atopowe zapalenie skóry lub alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Nie należy stosować produktu leczniczego Xolair w leczeniu tych chorób.

Nie badano stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, stanami wywołanymi pośrednio przez kompleksy immunologiczne lub z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.2). Należy zachować ostrożność podając Xolair w tych populacjach pacjentów.

Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub kortykosteroidów wziewnych po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Xolair. Dawki kortykosteroidów należy zmniejszać pod ścisłą kontrolą lekarza i może być konieczne przeprowadzenie tego stopniowo.

Zaburzenia układu immunologicznego

- Reakcje alergiczne typu I

Podczas przyjmowania omalizumabu mogą wystąpić miejscowe lub układowe reakcje alergiczne typu I, w tym anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny, również po długim okresie stosowania. Większość z tych reakcji występowała w ciągu 2 godzin od pierwszego i kolejnego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xolair, ale niektóre występowały po 2 godzinach i nawet po ponad 24 godzinach od wstrzyknięcia. Z tego względu produkty lecznicze stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych powinny być zawsze dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu produktu leczniczego Xolair. Należy poinformować pacjentów, że takie reakcje są możliwe i że w razie ich wystąpienia należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną.

W badaniach klinicznych reakcje anafilaktyczne występowały rzadko (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niewielkiej liczby pacjentów (patrz punkt 4.8). Znaczenie kliniczne przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Xolair nie jest dobrze poznane.

- Choroba posurowicza

U pacjentów leczonych humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi, w tym omalizumabem, zaobserwowano chorobę posurowiczą i objawy przypominające chorobę posurowiczą, które należą do opóźnionych reakcji alergicznych typu III. Przypuszczalny mechanizm patofizjologiczny polega na tworzeniu się kompleksu immunologicznego i osadu w wyniku reakcji przeciwciała przeciwko omalizumabowi. Wystąpienie choroby zwykle miało miejsce po 1-5 dniach od podania pierwszego lub kolejnych wstrzyknięć, a także po dłuższym leczeniu. Do potencjalnych objawów choroby posurowiczej należą: zapalenie stawów, ból stawów, wysypka (pokrzywka lub inna postać), gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych. Leki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy mogą okazać się przydatne w zapobieganiu lub leczeniu tego zaburzenia oraz należy poradzić pacjentom, aby informowali o jakichkolwiek podejrzanych objawach.

- Zespół Churga-Straussa i zespół hipereozynofilii

U pacjentów z ciężką astmą może rzadko wystąpić układowy zespół hipereozynofilii lub alergiczne eozynofilowe ziarniniakowe zapalenie naczyń (zespół Churga-Straussa), z których oba są zazwyczaj leczone kortykosteroidami podawanymi ogólnie.

W rzadkich przypadkach, u pacjentów leczonych przeciwastmatycznymi produktami leczniczymi, w tym omalizumabem, może wystąpić lub rozwinąć się układowa eozynofilia i zapalenie naczyń. Zdarzenia te są zwykle związane ze zmniejszeniem dawki doustnie stosowanych kortykosteroidów.

U tych pacjentów, lekarze powinni uważać na rozwój znacznej eozynofilii, wysypki związanej z zapaleniem naczyń, zaostrzenie się objawów ze strony płuc, nieprawidłowości w obrębie zatok przynosowych, powikłań dotyczących serca i (lub) neuropatii.

Należy rozważyć przerwanie stosowania omalizumabu w razie wystąpienia wszystkich ciężkich przypadków wymienionych powyżej zaburzeń układu immunologicznego.

Nowotwory złośliwe

Podczas badań klinicznych u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych obserwowano różnice w liczbie przypadków raka w grupie, w której podawano produkt leczniczy Xolair (0,5%; 25 przypadków raka na 5 015 pacjentów) w porównaniu z grupą kontrolną (0,18%; 5 przypadków raka na 2 854 pacjentów). Przypadki nowotworów złośliwych występowały niezbyt często ($<1/100$), zarówno w grupie, w której podawano substancję czynną, jak i w grupie kontrolnej. Ze względu na różnorodność typów obserwowanych nowotworów złośliwych, względnie krótki czas ekspozycji na lek oraz cechy kliniczne choroby w indywidualnych przypadkach, związek przyczynowy wydaje się mało prawdopodobny. Całkowita częstość występowania nowotworów złośliwych w programie badań klinicznych produktu leczniczego Xolair była porównywalna do częstości występowania tych chorób w populacji ogólnej.

Zakażenia pasożytnicze (jelitowe)

IgE może uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zakażenia pasożytami jelitowymi. U pacjentów z grup przewlekłego wysokiego ryzyka zakażeń pasożytami jelitowymi badanie kontrolowane placebo wykazało niewielkie zwiększenie częstości występowania zakażeń w przypadku przyjmowania omalizumabu, mimo że przebieg, nasilenie choroby oraz odpowiedź na leczenie zakażenia nie uległy zmianie. Częstość występowania zakażeń pasożytami jelitowymi w całym programie badań klinicznych, który nie był przeznaczony do wykrywania takich zakażeń, wynosiła mniej niż 1 na 1 000 pacjentów. Należy jednak zachować ostrożność u pacjentów z grup wysokiego ryzyka zakażeń pasożytami jelitowymi, zwłaszcza, jeśli pacjenci udają się w podróż na obszary, gdzie zakażenia pasożytami jelitowymi są endemiczne. Jeśli pacjenci nie odpowiadają na leczenie przeciw pasożytnicze należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Enzymy cytochromu P450, białka zlokalizowane w błonie komórkowej transportujące cząsteczki na zewnątrz komórki i mechanizmy wiązania z białkami nie biorą udziału w klirensie omalizumabu; dlatego też istnieje niewielka możliwość interakcji typu lek-lek. Nie przeprowadzono badań nad interakcjami pomiędzy produktem leczniczym lub szczepionką a produktem leczniczym Xolair. Z farmakologicznego punktu widzenia brak powodów, by oczekiwać interakcji pomiędzy omalizumabem a innymi powszechnie przepisywanymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu astmy.

W badaniach klinicznych Xolair był zwykle stosowany w skojarzeniu z wziewnymi i doustnymi kortykosteroidami, wziewnymi krótko i długo działającymi beta-agonistami, antagonistami receptorów leukotrienowych, teofiliną i jej pochodnymi i doustnymi lekami przeciwhistaminowymi. Nie zaobserwowano żadnych oznak, aby te powszechnie stosowane leki przeciwastmatyczne wpływały na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Xolair w skojarzeniu ze swoistą immunoterapią (leczenie odczulające). W badaniach klinicznych, w których produkt leczniczy Xolair stosowano w skojarzeniu z immunoterapią, stwierdzono, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Xolair w skojarzeniu z konkretną immunoterapią nie różni się od bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair w monoterapii.

Produkt leczniczy Xolair może w sposób pośredni zmniejszać skuteczność produktów leczniczych stosowanych w leczeniu robaczyc i innych zakażeń pasożytniczych (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania omalizumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Omalizumab przenika przez barierę łożyskową i potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu nie jest znane. Omalizumab był związany z występowaniem zależnego od wieku zmniejszenia liczby płytek krwi u naczelnych z wyjątkiem ludzi, przy większej wrażliwości względnej u młodych zwierząt (patrz 5.3). Produktu leczniczego Xolair nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy omalizumab przenika do mleka kobiecego. U naczelnych, z wyjątkiem ludzi omalizumab przenika do mleka samic, więc nie można wykluczyć istnienia zagrożenia dla niemowląt karmionych piersią. Kobiety nie powinny karmić piersią podczas leczenia produktem leczniczym Xolair.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności ludzi stosujących omalizumab. W specjalnie zaprojektowanych badaniach nieklinicznych dotyczących wpływu na płodność, w tym badaniach łączenia się w pary, nie zaobserwowano zaburzeń płodności u samców ani u samic po wielokrotnym podaniu omalizumabu w

dawkach nie przekraczających 75 mg/kg mc. Ponadto, nie zaobserwowano działania genotoksycznego w oddzielnych badaniach nieklinicznych dotyczących genotoksyczności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Xolair nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Do kontrolowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność produktu leczniczego Xolair, przydzielono losowo ponad 4 400 pacjentów z astmą.

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: odczyny w miejscu podania, w tym ból w miejscu podania, obrzęk, rumień i świąd oraz bóle głowy. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do <12 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, mogącymi mieć związek z produktem leczniczym, były ból głowy, gorączka oraz ból w nadbrzuszu. Większość tych działań miała przebieg łagodny lub umiarkowany.

W tabeli 4 wymieniono działania niepożądane, uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania, odnotowane w badaniach klinicznych w całkowitej populacji leczonej produktem Xolair, w której oceniano bezpieczeństwo. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Kategorie częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Działania zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu są wymienione z nieznaną częstością występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4. Działania niepożądane

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często Rzadko	Zapalenie gardła Zakażenie pasożytnicze
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Samoistna ciężka trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko Nieznana	Reakcje anafilaktyczne, inne ciężkie stany alergiczne, wytwarzanie przeciwciał przeciwko przeciwciałom terapeutycznym Choroba posurowicza, może wystąpić gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu nerwowego	
Często Niezbętnie często	Ból głowy* Omdlenia, parestezje, senność, zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne, zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często Rzadko Nieznana	Alergiczny skurcz oskrzeli, kaszel Obrzęk krtani Alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń (tj. zespół Churga-Straussa)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często Niezbętnie często	Ból w nadbrzuszu** Objawy przedmiotowe i podmiotowe niestrawności, biegunka, nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często Rzadko Nieznana	Nadwrażliwość na światło, pokrzywka, wysypka, świąd Obrzęk naczynioruchowy Łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Ból stawów, ból mięśni, obrzęk stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często Często Niezbętnie często	Gorączka** Reakcje w miejscu podania, takie jak obrzęk, zaczerwienienie, ból, świąd Choroby grypopodobne, obrzęk ramion, zwiększenie masy ciała, uczucie zmęczenia

*: Bardzo często u dzieci w wieku od 6 do <12 lat

**: U dzieci w wieku od 6 do <12 lat

Zaburzenia układu immunologicznego

Dodatkowe informacje, patrz punkt 4.4.

Nowotwory złośliwe

Całkowita częstość występowania nowotworów złośliwych u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej w programie badań klinicznych z produktem leczniczym Xolair była porównywalna do częstości występowania tych chorób w populacji ogólnej (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do <12 lat nie stwierdzono żadnego przypadku nowotworu złośliwego w związku z leczeniem omalizumabem, odnotowano jeden przypadek nowotworu złośliwego w grupie kontrolnej.

Zatorowość/Zakrzepica tętnicza (ATE – ang. Arterial thromboembolic events)

W kontrolowanych badaniach klinicznych oraz w trwającym badaniu obserwacyjnym obserwowano różnicę w liczbie przypadków ATE. Do ATE zaliczono: udar, przemijający napad niedokrwienności, zawał mięśnia sercowego, niestabilną dusznicę bolesną, jak również zgon z powodów sercowo-naczyniowych (w tym zgon o niewyjaśnionej etiologii). W badaniach klinicznych częstość występowania ATE w grupie pacjentów, którzy leczeni byli produktem Xolair wynosiła 6,29 (17/2 703 pacjentolat) i 3,42 w grupie kontrolnej (6/1 755 pacjentolat). W modelu Coxa (ang. Cox proportional hazards model), nie stwierdzono związku pomiędzy stosowaniem produktu Xolair a ryzykiem wystąpienia ATE (współczynnik zagrożenia wynosił 1,86 dla przedziału ufności 95%; 0,73-4,72). W badaniu obserwacyjnym, współczynnik ATE wynosił 5,59 (79/14 140 pacjentolat) w grupie pacjentów, którzy leczeni byli produktem Xolair i 3,71 (31/8 366 pacjentolat) w grupie kontrolnej. W analizie wielowymiarowej oceniającej wyjściowe czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, nie stwierdzono związku pomiędzy stosowaniem produktu Xolair a ryzykiem wystąpienia ATE (współczynnik zagrożenia wynosił 1,11 dla przedziału ufności 95%; 0,70-1,76).

Płytki krwi

W badaniach klinicznych liczba płytek krwi u kilku pacjentów była poniżej dolnej granicy normy laboratoryjnej. Żadne z tych zmian nie były związane z epizodami krwawienia lub zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. U ludzi (pacjentów w wieku powyżej 6 lat) nie zanotowano żadnego przypadku utrzymującego się zmniejszenia liczby płytek krwi, tak jak obserwowano to u innych naczynnych (patrz punkt 5.3), mimo iż po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki samoistnej trombocytopenii.

Zakażenia pasożytnicze

U pacjentów z grup przewlekłego wysokiego ryzyka zakażeń robakami pasożytującymi w jelicie badanie kontrolowane placebo wykazało niewielkie zwiększenie częstości występowania zakażeń w grupie omalizumabu, które nie było statystycznie istotne. Przebieg, nasilenie choroby oraz odpowiedź na leczenie nie uległy zmianie (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Maksymalna tolerowana dawka produktu leczniczego Xolair nie została określona. Pacjentom podawano dożylnie pojedyncze dawki do 4 000 mg bez oznak toksyczności ograniczającej dawkę. Największa skumulowana dawka podana pacjentom w okresie 20-tygodni wynosiła 44 000 mg i nie spowodowała żadnych ostrych działań niepożądanych.

W razie podejrzenia przedawkowania należy monitorować stan pacjenta, czy nie występują jakiegokolwiek nieprawidłowe objawy przedmiotowe i podmiotowe. Należy zastosować odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, kod ATC: R03DX05

Omalizumab jest rekombinowanym, pochodzącym od DNA, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które w sposób wybiórczy wiąże się z ludzką immunoglobuliną E (IgE). Jest to przeciwciało IgG1 kappa, zawierające ludzkie regiony zrzębowe wraz z regionami określającymi komplementarność (complementary-determining regions – CDR) pochodzącymi od macierzystego przeciwciała mysiego, które wiąże się z IgE.

Omalizumab wiąże się z IgE i zapobiega wiązaniu IgE do receptora FcεRI o wysokim powinowactwie, w ten sposób zmniejszając ilość wolnej IgE, zdolnej do wyzwolenia kaskady

alergiczej. Leczenie omalizumabem pacjentów z atopią spowodowało znaczne zmniejszenie liczby receptorów FcεRI na bazofilach.

Ponadto, uwalnianie histaminy *in vitro* z bazofilów wyizolowanych od pacjentów leczonych produktem leczniczym Xolair zmniejszyło się o około 90% po stymulacji alergenem w porównaniu do wartości sprzed leczenia.

W badaniach klinicznych stężenia wolnej IgE w surowicy zmniejszały się w sposób zależny od dawki w ciągu jednej godziny po podaniu pierwszej dawki i utrzymywały się pomiędzy podawanymi dawkami. Jeden rok po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Xolair, stężenia IgE powróciły do wartości sprzed leczenia i nie obserwowano efektu „z odbicia” w zakresie stężenia IgE po usunięciu produktu leczniczego z organizmu.

Doświadczenie kliniczne

Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair wykazano w 28-tygodniowym badaniu podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (badanie 1) z udziałem 419 pacjentów z ciężką astmą alergiczną, w wieku 12-79 lat, u których czynność płuc była zmniejszona (przewidywane wartości FEV₁ 40-80%) i kontrola objawów astmy niewystarczająca, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych i długo działających agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych. U pacjentów spełniających kryteria włączenia wielokrotnie występowały zaostrzenia astmy wymagające leczenia kortykosteroidami działającymi ogólnie, hospitalizacji lub zgłoszenia do izby przyjęć z powodu ciężkich zaostrzeń astmy w ciągu roku poprzedzającego badanie, pomimo nieprzerwanego leczenia wysokimi dawkami kortykosteroidów wziewnych i długo działających agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych. Podskórne podanie produktu leczniczego Xolair lub placebo było leczeniem wspomagającym do dipropionianu beklometazonu w dawce $>1\ 000$ mikrogramów (lub równoważnej) oraz długo działającego agonisty receptora β_2 -adrenergicznego. Dopuszczalne było leczenie podtrzymujące z zastosowaniem doustnych kortykosteroidów, teofiliny i modyfikatorów leukotrienów (odpowiednio u 22%, 27% i 35% pacjentów).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość występowania zaostrzeń astmy wymagających leczenia kortykosteroidami działającymi ogólnie. Omalizumab zmniejszył częstość występowania zaostrzeń astmy o 19% ($p = 0,153$). Późniejsze oceny, które wykazały statystyczną istotność ($p < 0,05$) na korzyść produktu Xolair obejmowały zmniejszenie liczby ciężkich zaostrzeń (gdy czynność płuc pacjenta zmniejszała się do wartości poniżej 60% najlepszych wartości indywidualnych i wymagała podania kortykosteroidów działających ogólnie) oraz nagłych wizyt u lekarza związanych z astmą (w tym hospitalizacji, zgłoszeń na izbę przyjęć i nieplanowanych wizyt u lekarza), jak również poprawę w zakresie lekarskiej całkowitej oceny skuteczności leczenia, jakości życia związanej z astmą (Asthma-related Quality of Life - AQL), objawów astmy i czynności płuc.

W analizowanej podgrupie wystąpienie klinicznie istotnej korzyści z leczenia produktem Xolair było bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których całkowite stężenie IgE przed leczeniem wynosiło ≥ 76 j.m./ml. U tych pacjentów w badaniu 1 produkt leczniczy Xolair zmniejszał częstość występowania zaostrzeń astmy o 40% ($p = 0,002$). Ponadto klinicznie istotna odpowiedź na leczenie wystąpiła u większej liczby pacjentów z całkowitym stężeniem IgE ≥ 76 j.m./ml w całym programie dotyczącym stosowania produktu leczniczego Xolair w ciężkiej astmie. Tabela 5 zawiera wyniki populacji w badaniu 1.

Tabela 5. Wyniki badania 1

	Cała populacja badania 1	
	Xolair N=209	Placebo N=210
Zaostrzenia astmy		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,74	0,92
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	19,4%, p = 0,153	
Ciężkie zaostrzenia astmy		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,24	0,48
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	50,1%, p = 0,002	
Nagłe wizyty u lekarza		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,24	0,43
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	43,9%, p = 0,038	
Całkowita ocena lekarska		
% pacjentów odpowiadających na leczenie*	60,5%	42,8%
Wartość p**	<0,001	
Poprawa AQL		
% pacjentów z ≥0,5 poprawą	60,8%	47,8%
wartość p	0,008	
* znacząca poprawa lub całkowita kontrola		
** wartość p dla całkowitego rozkładu ocen		

W badaniu 2 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair w populacji 312 pacjentów z ciężką astmą alergiczną, których dobrano analogicznie do populacji pacjentów uczestniczących w badaniu 1. Leczenie produktem Xolair w tym otwartym badaniu spowodowało 61% zmniejszenie częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w porównaniu do bieżącego, osobnego leczenia przeciwastmatycznego.

W czterech dodatkowych, dużych, kontrolowanych placebo wspierających badaniach, trwających od 28 do 52 tygodni, prowadzonych z udziałem 1 722 pacjentów dorosłych i młodzieży (badanie 3, 4, 5, 6) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów z ciężką przewlekłą astmą. U większości pacjentów przebieg choroby nie był wystarczająco kontrolowany, ale otrzymywali oni jednocześnie mniej leków przeciwastmatycznych niż pacjenci w badaniu 1 lub 2. W badaniach 3-5 za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto zaostrzenie astmy, natomiast w badaniu 6 oceniano przede wszystkim ograniczenie w stosowaniu wziewnych kortykosteroidów.

W badaniach 3, 4 i 5 u pacjentów leczonych produktem Xolair odnotowano zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy odpowiednio o 37,5% (p=0,027), 40,3% (p<0,001) i 57,6% (p<0,001) w porównaniu z grupą placebo.

W badaniu 6 znacząco więcej pacjentów z ciężką astmą alergiczną, leczonych produktem Xolair mogło zmniejszyć dawkę flutikazonu do ≤ 500 mikrogramów/dobę bez pogorszenia kontroli astmy (60,3%) w porównaniu z grupą placebo (45,8%, p<0,05).

Ocenę jakości życia uzyskano stosując kwestionariusz (Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire). We wszystkich sześciu badaniach obserwowano statystycznie istotną poprawę w porównaniu ze stanem wyjściowym w ocenie jakości życia pacjentów przyjmujących Xolair, w porównaniu z grupą placebo lub grupą kontrolną.

Całościowa ocena skuteczności leczenia przez lekarzy:

Całościowa ocena lekarska została przeprowadzona w pięciu wyżej wymienionych badaniach, lekarze w szerokim zakresie przeprowadzili ocenę kontroli astmy. Lekarz mógł uwzględnić w ocenie szczytowy przepływ wydechowy (PEF), objawy występujące w dzień i w nocy, zużycie leków stosowanych doraźnie, spirometrię oraz zaostrzenia choroby. We wszystkich pięciu badaniach u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych produktem Xolair uznano osiągnięcie znacznej poprawy lub całkowitej kontroli astmy w porównaniu z pacjentami z grupy placebo.

Dzieci w wieku od 6 do <12 lat

Główne dowody na potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair w grupie pacjentów w wieku od 6 do <12 lat pochodzą z jednego randomizowanego, podwójnie zaślepionego, wielośrodkowego badania kontrolowanego placebo (badanie 7).

Badanie 7 było badaniem kontrolowanym placebo, do którego włączono specyficzną podgrupę pacjentów (N=235), taką jak określona w aktualnym wskazaniu, leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych (≥ 500 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ odpowiednika flutykazonu) w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta.

Klinicznie istotne zaostrzenie zdefiniowano jako pogorszenie objawów astmy w ocenie klinicznej badacza, wymagające podwojenia wyjściowej dawki kortykosteroidów wziewnych przez co najmniej 3 dni i (lub) doraźnego leczenia kortykosteroidami do stosowania ogólnego (doustnymi lub dożylnymi) przez co najmniej 3 dni.

W specyficznej podgrupie pacjentów leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych u pacjentów otrzymujących omalizumab odnotowano statystycznie znamienne mniejszą częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w porównaniu z grupą placebo. Po 24 tygodniach, różnica w częstości występowania tych zaostrzeń pomiędzy badanymi grupami odpowiadała 34% zmniejszeniu częstości ich występowania (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,662; $p=0,047$) w grupie otrzymującej omalizumab względem grupy otrzymującej placebo. W drugim podwójnie zaślepionym 28-tygodniowym okresie leczenia różnica w częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy odpowiadała 63% zmniejszeniu częstości ich występowania (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,37; $p=0,001$) w grupie otrzymującej omalizumab względem grupy otrzymującej placebo.

W 52-tygodniowym okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby (obejmującym 24-tygodniową fazę leczenia stałą dawką steroidów i 28-tygodniową fazę dostosowywania dawki steroidów) obserwowana różnica odpowiadała 50% względnemu zmniejszeniu częstości występowania zaostrzeń w grupie pacjentów otrzymujących omalizumab (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,504; $p=0,001$).

Pod koniec 52-tygodniowego okresu leczenia w grupie otrzymującej omalizumab odnotowano większe ograniczenie doraźnego stosowania agonistów receptorów beta w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, jednak różnica pomiędzy badanymi grupami nie była statystycznie znamienna. W globalnej ocenie skuteczności leczenia pod koniec 52-tygodniowego okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby, w podgrupie pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, otrzymujących duże dawki kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptorów beta, odsetek pacjentów z “doskonałą” skutecznością leczenia był większy, a odsetek pacjentów z “umiarkowaną” lub “małą” skutecznością leczenia był mniejszy w grupie otrzymującej omalizumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo; różnica ta była statystycznie znamienna ($p<0,001$), podczas gdy nie obserwowano różnic pomiędzy grupą otrzymującą omalizumab a grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do subiektywnie postrzeganego przez pacjentów wskaźnika jakości życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne omalizumabu badano u pacjentów dorosłych i młodzieży z astmą alergiczną.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym omalizumab jest wchłaniany, a jego bezwzględna biodostępność wynosi średnio 62%. Po podskórnym podaniu pojedynczej dawki leku dorosłym i dorastającym pacjentom z astmą, omalizumab był wolno wchłaniany, osiągając maksymalne stężenia w surowicy średnio po 7-8 dniach. Farmakokinetyka omalizumabu w dawkach powyżej 0,5 mg/kg mc. jest liniowa. Po podaniu wielokrotnych dawek omalizumabu pole pod krzywą zależności stężenia w surowicy od czasu w dniach 0-14 w stanie stacjonarnym było nawet 6-krotnie większe niż wartości po podaniu pierwszej dawki leku.

Podanie produktu leczniczego Xolair w postaci liofilizatu lub roztworu skutkowało otrzymaniem podobnego profilu zależności stężenia omalizumabu w surowicy krwi od czasu.

Dystrybucja

In vitro omalizumab tworzy kompleksy ograniczonych rozmiarów z IgE. W badaniach *in vitro* lub *in vivo* nie obserwuje się wytrącania kompleksów ani też kompleksów o masie cząsteczkowej przekraczającej 1 milion daltonów. Względna objętość dystrybucji u pacjentów wynosiła 78 ± 32 ml/kg mc. po podaniu podskórnym.

Wydalenie

Na klirens omalizumabu składają się procesy klirensu IgG, jak również klirens poprzez specyficzne wiązanie i tworzenie kompleksów z docelowym ligandem, IgE. Eliminacja IgG przez wątrobę obejmuje jej rozkład w układzie siateczkowo-śródbłonkowym i w komórkach śródbłonka. W postaci niezmienionej IgG jest również wydalana z żółcią. U pacjentów z astmą okres półtrwania eliminacji omalizumabu z surowicy wynosił średnio 26 dni, a średnie wartości pozornego klirensu to $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dobę. Ponadto, u pacjentów z dwa razy większą masą ciała pozorny klirens był około dwukrotnie większy.

Charakterystyka w populacjach pacjentów

Wiek, rasa/grupa etniczna, płeć, wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index- BMI)

Analizę farmakokinetyki populacyjnej produktu leczniczego Xolair przeprowadzono w celu oceny wpływu charakterystyki demograficznej. Analiza tych ograniczonych danych sugeruje, że nie ma konieczności dostosowywania dawki leku ze względu na wiek (6-76 lat), rasę/grupę etniczną, płeć pacjenta lub wskaźnik masy ciała (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo stosowania omalizumabu badano na małpach cynomolgus, ponieważ omalizumab wiąże się z IgE ludzi i małp cynomolgus z podobnym powinowactwem. Przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niektórych małp po wielokrotnym podskórnym lub dożylnym podaniu leku. Nie stwierdzono jednak widocznej toksyczności, w tym występowania chorób wywołanych pośrednio przez kompleksy immunologiczne lub cytotoksyczności zależnej od dopełniacza. Nie stwierdzono dowodów na występowanie reakcji anafilaktycznej z powodu degranulacji komórek tucznych u małp cynomolgus.

Przewlekłe stosowanie omalizumabu w dawkach do 250 mg/kg mc. (stanowiących więcej niż 14-krotność maksymalnej dopuszczalnej dawki klinicznej wynoszącej 17,5 mg/kg mc. zgodnie z zalecaną tabelą dawkowania) było dobrze tolerowane przez naczelne inne niż człowiek (zarówno dorosłe, jak i młode zwierzęta), z wyjątkiem związanego z dawką i zależnego od wieku zmniejszenia liczby płytek

krwi u młodych osobników o większej wrażliwości. Stężenie leku w surowicy potrzebne, by uzyskać 50% zmniejszenie liczby płytek krwi w porównaniu do wartości wyjściowych u dorosłych małp cynomolgus było około 4 do 20 razy większe niż przewidywane maksymalne stężenie leku w surowicy w warunkach klinicznych. Ponadto, u małp cynomolgus w miejscu podania leku obserwowano ostry krwotok i stan zapalny.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań nad rakotwórczym działaniem omalizumabu.

W badaniach wpływu omalizumabu na reprodukcję małp cynomolgus podskórne dawki do 75 mg/kg omalizumabu (około 12-krotnie większa ekspozycja w oparciu o wartości AUC w 28. dniu leczenia dla dawki 75 mg/kg w porównaniu z maksymalną dawką stosowaną u ludzi) nie wpływały toksycznie na matkę, nie działały embriotoksycznie lub teratogennie, gdy lek podawany był przez cały okres organogenezy i nie powodowały działań niepożądanych na płód i rozwój nowonarodzonych osobników, gdy lek podawano w ostatnim okresie ciąży, podczas porodu i w okresie karmienia piersią.

Omalizumab jest wydzielany z mlekiem samic małp cynomolgus. Stężenia omalizumabu w mleku stanowiły 1,5% stężenia leku we krwi matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza

L-histydyna

L-histydyny chlorowodorek jednowodny

Polisorbat 20

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Po odtworzeniu: Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność odtworzonego produktu leczniczego przez 8 godzin w temperaturze od 2° do 8°C oraz przez 4 godziny w temperaturze 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy użyć bezpośrednio po odtworzeniu. W przeciwnym razie użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania roztworu, który nie powinien zwykle przekraczać 8 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C i 4 godzin w temperaturze 30°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z proszkiem: Fiolka z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z kauczuku butylowego i niebieskim kapslem.

Ampułka z rozpuszczalnikiem: Ampułka z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I, zawierająca 2 ml wody do wstrzykiwań.

Preparat Xolair 150 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dostępny jest w opakowaniach zawierających 1, 4 lub 10 fiolek z proszkiem i, odpowiednio, 1, 4 lub 10 ampulek z wodą do wstrzykiwań.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozpuszczenie liofilizowanych produktów leczniczych trwa 15-20 minut, jednak w niektórych przypadkach może potrwać dłużej. Całkowicie odtworzony produkt leczniczy będzie klarowny lub lekko opalizujący, z kilkoma małymi pęcherzykami lub pianą przy brzegach fiolki. Ze względu na lepkość odtworzonego produktu leczniczego, należy dołożyć starań, by pobrać z fiolki cały produkt leczniczy, a następnie usunąć powietrze i nadmiar roztworu ze strzykawki, aby uzyskać 1,2 ml.

Aby przygotować produkt leczniczy Xolair 150 mg do podania podskórnego należy postępować zgodnie z podaną instrukcją:

1. Do strzykawki wyposażonej w igłę nr 18 o dużej średnicy pobrać z ampulki 1,4 ml wody do wstrzykiwań.
2. Wprowadzić igłę do fiolki umieszczonej pionowo na płaskiej powierzchni, a następnie, przestrzegając zasad aseptyki, wstrzyknąć wodę do wstrzykiwań do fiolki zawierającej liofilizowany proszek, kierując wodę do wstrzykiwań bezpośrednio na proszek.
3. Trzymając fiolkę w pozycji pionowej, energicznie obracać fiolkę (nie wstrząsać) przez około 1 minutę tak, by równomiernie zmoczyć proszek.
4. Aby ułatwić rozpuszczenie proszku, po zakończeniu czynności opisanych w punkcie 3, delikatnie obracać fiolkę przez 5-10 sekund w odstępach około 5 minutowych, aby wszelkie cząstki stałe rozpuściły się.

Należy zwrócić uwagę, że w niektórych przypadkach całkowite rozpuszczenie proszku może potrwać dłużej niż 20 minut. W takim przypadku należy powtarzać czynności opisane w punkcie 4, aż do chwili, gdy w roztworze nie będzie widać żadnych cząstek przypominających wyglądem żel.

Po całkowitym rozpuszczeniu produktu leczniczego w roztworze nie powinny znajdować się żadne widoczne cząstki przypominające wyglądem żel. Często występują natomiast małe pęcherzyki powietrza lub bąbelki piany przy brzegach fiolki. Odtworzony produkt leczniczy będzie klarowny lub lekko opalizujący. Nie stosować, jeśli w fiolce znajdują się cząstki stałe.

5. Odwrócić fiolkę do góry dnem na co najmniej 15 sekund, tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Wziąć nową strzykawkę o pojemności 3 ml, wyposażoną w igłę nr 18 o dużej średnicy i wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w roztworze w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca, tak, by pobrać cały roztwór z odwróconej fiolki.

6. Zmienić igłę nr 18 na igłę nr 25 przeznaczoną do wstrzyknięć podskórnych.
7. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu, tak, by uzyskać żadaną dawkę 1,2 ml. W strzykawce może pozostać cienka warstwa pęcherzyków na powierzchni roztworu. Ze względu na nieznaczną lepkość roztworu, czas wstrzyknięcia podskórnego może wynieść 5-10 sekund.

W każdej fiolce znajduje się 1,2 ml (150 mg) produktu leczniczego Xolair. W celu uzyskania dawki 75 mg do strzykawki pobrać 0,6 ml a pozostałość roztworu wyrzucić.

8. Lek podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę mięśnia naramiennego lub w udo.

Xolair 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny w fiolce do jednorazowego użytku.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu (patrz punkt 6.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25/10/2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25/10/2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań
Omalizumab

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampulko-strzykawka z 0,5 ml roztworu zawiera 75 mg omalizumabu*.

*Omalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w technologii rekombinacji DNA z linii komórek jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Klarowny do opalizującego, jasnożółty do brązowego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat).

Leczenie produktem leczniczym Xolair należy rozważać jedynie u tych pacjentów, w przypadku których wiadomo, że astma została wywołana za pośrednictwem IgE (immunoglobulina E) (patrz punkt 4.2).

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do poprawy kontroli astmy w leczeniu wspomagającym u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergenów wziewnych oraz u pacjentów, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc ($FEV_1 < 80\%$) jak również częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy oraz u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta-2.

Dzieci (w wieku od 6 do <12 lat)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu skojarzonym, w celu lepszego kontrolowania objawów astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergenów wziewnych, częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną wybudzeń w nocy oraz u których występują liczne ciężkie zaostrzenia astmy pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta-2.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Xolair powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, przewlekłej astmy.

Dawkowanie

Na podstawie wyjściowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) określa się właściwą dawkę produktu leczniczego Xolair oraz częstość jej podawania. Przed podaniem pierwszej dawki leku u pacjentów należy oznaczyć całkowite stężenie IgE w surowicy za pomocą jednego z dostępnych testów, w celu ustalenia dawki. Na podstawie wyników tych oznaczeń każdorazowo można zastosować od 75 do 600 mg produktu leczniczego Xolair w 1 do 4 wstrzyknięciach.

Pacjenci ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml w mniejszym stopniu odnieśli korzyść (patrz punkt 5.1). Lekarze przepisujący produkt powinni upewnić się, że pacjenci dorośli i młodzież ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml oraz dzieci (w wieku od 6 do < 12 lat) ze stężeniem IgE poniżej 200 j.m./ml wykazują jednoznaczną reaktywność *in vitro* (RAST) na alergenry całoroczne przed rozpoczęciem leczenia.

Patrz tabela 1 z przelicznikami dawek oraz tabele 2 i 3 służące do określania dawki u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat).

Pacjenci, u których wyjściowe stężenia IgE lub masa ciała wyrażona w kg przekraczają wartości podane w tabelach, nie powinni przyjmować produktu leczniczego Xolair.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu co dwa tygodnie.

Tabela 1: Przeliczenie dawki na liczbę strzykawek, liczbę wstrzyknięć i całkowitą objętość leku na każde podanie

Dawka (mg)	Liczba strzykawek		Liczba wstrzyknięć	Całkowita objętość wstrzyknięcia (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Tabela 2: PODAWANIE CO 4 TYGODNIE. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie

	Masa ciała (kg)									
Wyjściowe wartości IgE (j.m./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										
>900-1000										
>1000-1100										

PODAWANIE CO 2 TYGODNIE
PATRZ TABELA 3

Tabela 3. PODAWANIE CO 2 TYGODNIE. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie

	Masa ciała (kg)									
Wyjściowe wartości IgE (j.m./ml)	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	PODAWANIE CO 4 TYGODNIE									
>100-200	PATRZ TABELA 2									
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	NIE PODAWAĆ – dane dotyczące zalecanej dawki są niedostępne				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Czas trwania leczenia, monitorowanie pacjentów i dostosowywanie dawkowania

Produkt leczniczy Xolair jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. W badaniach klinicznych wykazano, że produkt leczniczy Xolair wykazuje skuteczność po co najmniej 12-16 tygodniach leczenia. W 16 tygodniu po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Xolair lekarz powinien ocenić skuteczność leczenia przed podaniem pacjentom kolejnych wstrzyknięć leku. Decyzję o kontynuowaniu leczenia produktem leczniczym Xolair po 16 tygodniach leczenia lub przy kolejnych okazjach, należy uzależnić od tego, czy stwierdza się wyraźną poprawę ogólnej kontroli astmy (patrz punkt 5.1; Całościowa ocena skuteczności leczenia przez lekarzy).

Przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair zazwyczaj powoduje ponowne zwiększenie stężenia wolnej IgE i związanych z tym objawów. W czasie leczenia całkowite stężenia IgE zwiększają się i pozostają zwiększone do 1 roku po przerwaniu leczenia. Dlatego ponowne oznaczanie stężenia IgE podczas leczenia produktem leczniczym Xolair nie może być traktowane jako wskazówka do określania dawki leku. Po przerwaniu leczenia, które trwało krócej niż 1 rok, dawkowanie należy ustalać na podstawie stężeń IgE w surowicy uzyskanych podczas określania dawki początkowej. Całkowite stężenie IgE w surowicy można ponownie oznaczać w celu określenia dawki, jeśli leczenie produktem leczniczym Xolair zostało przerwane na co najmniej rok.

Dawki należy zmodyfikować w przypadku istotnych zmian masy ciała (patrz tabela 2 i 3).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone, jednak brak dowodów na to, że pacjenci w podeszłym wieku wymagają innej dawki niż dorośli pacjenci w młodszym wieku.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań nad wpływem zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę produktu leczniczego Xolair. Ponieważ na klirens omalizumabu w dawkach klinicznych wpływa głównie układ siateczkowo-śródbłonkowy (ang. RES - reticular endothelial system), jest mało prawdopodobne, aby mógł się on zmieniać w zaburzeniach czynności nerek lub wątroby. Mimo, iż nie zaleca się szczególnego dostosowania dawki u tych pacjentów, podając produkt leczniczy Xolair należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tylko do podania podskórnego: Nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo.

Wstrzyknięcia podskórne wykonuje się w okolicę mięśnia naramiennego. Jeśli istnieje jakikolwiek powód wykluczający podanie w okolicę mięśnia naramiennego, ewentualnie, wstrzyknięcie można wykonać w udo.

Doświadczenie dotyczące samodzielnego podawania produktu leczniczego Xolair jest ograniczone. Dlatego produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania wyłącznie przez personel medyczny (patrz punkt 6.6 jak również punkt Informacje dla pracowników służby zdrowia znajdujący się w ulotce dla pacjenta).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt leczniczy Xolair nie jest wskazany w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy, ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego.

Działania produktu leczniczego Xolair nie badano u pacjentów z zespołem hiper IgE-lub alergiczną aspergilozą oskrzelowo-płucną, bądź w zapobieganiu reakcjom anafilaktycznym, w tym także reakcjom wywołanym przez alergię pokarmową, atopowe zapalenie skóry lub alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Nie należy stosować produktu leczniczego Xolair w leczeniu tych chorób.

Nie badano stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, stanami wywołanymi pośrednio przez kompleksy immunologiczne lub z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.2). Należy zachować ostrożność podając Xolair w tych populacjach pacjentów.

Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub kortykosteroidów wziewnych po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Xolair. Dawki kortykosteroidów należy zmniejszać pod ścisłą kontrolą lekarza i może być konieczne przeprowadzenie tego stopniowo.

Zaburzenia układu immunologicznego

- Reakcje alergiczne typu I

Podczas przyjmowania omalizumabu mogą wystąpić miejscowe lub układowe reakcje alergiczne typu I, w tym anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny, również po długim okresie stosowania. Większość z tych reakcji występowała w ciągu 2 godzin od pierwszego i kolejnego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xolair, ale niektóre występowały po 2 godzinach i nawet po ponad 24 godzinach od wstrzyknięcia. Z tego względu leki stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych powinny być zawsze dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu produktu leczniczego Xolair. Należy poinformować pacjentów, że takie reakcje są możliwe i że w razie ich wystąpienia należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną.

W badaniach klinicznych reakcje anafilaktyczne występowały rzadko (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niewielkiej liczby pacjentów (patrz punkt 4.8). Znaczenie kliniczne przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Xolair nie jest dobrze poznane.

- Choroba posurowicza

U pacjentów leczonych humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi, w tym omalizumabem, zaobserwowano chorobę posurowiczą i objawy przypominające chorobę posurowiczą, które należą do opóźnionych reakcji alergicznych typu III. Przypuszczalny mechanizm patofizjologiczny polega na tworzeniu się kompleksów immunologicznych i osadu w wyniku tworzenia przeciwciał przeciwko omalizumabowi. Wystąpienie choroby zwykle miało miejsce po 1-5 dniach od podania pierwszego lub kolejnych wstrzyknięć, a także po dłuższym leczeniu. Do potencjalnych objawów choroby posurowiczej należą: zapalenie stawów, ból stawów, wysypka (pokrzywka lub inna postać), gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych. Leki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy mogą okazać się przydatne w zapobieganiu lub leczeniu tego zaburzenia a pacjentom należy poradzić, aby informowali o jakichkolwiek podejrzanych objawach.

- Zespół Churga-Straussa i zespół hipereozynofilii

U pacjentów z ciężką astmą może rzadko wystąpić układowy zespół hipereozynofilii lub alergiczne eozynofilowe ziarniniakowe zapalenie naczyń (zespół Churga-Straussa), z których oba są zazwyczaj leczone kortykosteroidami podawanymi ogólnie.

W rzadkich przypadkach, u pacjentów leczonych przeciwastmatycznymi produktami leczniczymi, w tym omalizumabem, może wystąpić lub rozwinąć się układowa eozynofilia i zapalenie naczyń. Zdarzenia te są zwykle związane ze zmniejszeniem dawki doustnie stosowanych kortykosteroidów.

U tych pacjentów, lekarze powinni uważać na rozwój znacznej eozynofilii, wysypki związanej z zapaleniem naczyń, zaostrzenie się objawów ze strony płuc, nieprawidłowości w obrębie zatok przynosowych, powikłań dotyczących serca i (lub) neuropatii.

Należy rozważyć przerwanie stosowania omalizumabu w razie wystąpienia wszystkich ciężkich przypadków wymienionych powyżej zaburzeń układu immunologicznego.

Nowotwory złośliwe

Podczas badań klinicznych u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych obserwowano różnice w liczbie przypadków raka w grupie, w której podawano produkt leczniczy Xolair (0,5%; 25 przypadków raka na 5 015 pacjentów) w porównaniu z grupą kontrolną (0,18%; 5 przypadków raka na 2 854 pacjentów). Przypadki nowotworów złośliwych występowały niezbyt często (<1/100), zarówno w grupie, w której podawano substancję czynną, jak i w grupie kontrolnej. Ze względu na różnorodność typów obserwowanych nowotworów złośliwych, względnie krótki czas ekspozycji na lek oraz cechy kliniczne choroby w indywidualnych przypadkach, związek przyczynowy wydaje się mało prawdopodobny. Całkowita częstość występowania nowotworów złośliwych w programie badań klinicznych produktu leczniczego Xolair była porównywalna do częstości występowania tych chorób w populacji ogólnej.

Zakażenia pasożytnicze (jelitowe)

IgE może uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zakażenia pasożytami jelitowymi. U pacjentów z grup przewlekłego wysokiego ryzyka zakażeń pasożytami jelitowymi badanie kontrolowane placebo wykazało niewielkie zwiększenie częstości występowania zakażeń w przypadku przyjmowania omalizumabu, mimo że przebieg, nasilenie choroby oraz odpowiedź na leczenie zakażenia nie uległy zmianie. Częstość występowania zakażeń pasożytami jelitowymi w całym programie badań klinicznych, który nie był przeznaczony do wykrywania takich zakażeń, wynosiła mniej niż 1 na 1 000 pacjentów. Należy jednak zachować ostrożność u pacjentów z grup wysokiego ryzyka zakażeń pasożytami jelitowymi, zwłaszcza, jeśli pacjenci udają się w podróż na obszary, gdzie zakażenia pasożytami jelitowymi są endemiczne. Jeśli pacjenci nie odpowiadają na leczenie przeciw pasożytnicze należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Enzymy cytochromu P450, białka zlokalizowane w błonie komórkowej transportujące cząsteczki na zewnątrz komórki i mechanizmy wiązania z białkami nie biorą udziału w klirensie omalizumabu; dlatego też istnieje niewielką możliwość interakcji typu lek-lek. Nie przeprowadzono badań nad interakcjami pomiędzy produktem leczniczym lub szczepionką a produktem leczniczym Xolair. Z farmakologicznego punktu widzenia brak powodów, by oczekiwać interakcji pomiędzy omalizumabem a innymi powszechnie przepisywanymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu astmy.

W badaniach klinicznych Xolair był zwykle stosowany w skojarzeniu z wziewnymi i doustnymi kortykosteroidami, wziewnymi krótko i długo działającymi beta-agonistami, antagonistami receptorów leukotrienowych, teofiliną i jej pochodnymi i doustnymi lekami przeciwhistaminowymi. Nie zaobserwowano żadnych oznak, aby te powszechnie stosowane leki przeciwastmatyczne wpływały na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Xolair w skojarzeniu ze swoistą immunoterapią (leczenie odczulające). W badaniach klinicznych, w których produkt leczniczy Xolair stosowano w skojarzeniu z immunoterapią, stwierdzono, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Xolair w skojarzeniu z konkretną immunoterapią nie różni się od bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair w monoterapii.

Produkt leczniczy Xolair może w sposób pośredni zmniejszać skuteczność produktów leczniczych stosowanych w leczeniu robaczyc i innych zakażeń pasożytniczych (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania omalizumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Omalizumab przenika przez barierę łożyskową i potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu nie jest znane. Omalizumab był związany z występowaniem zależnego od wieku zmniejszenia liczby płytek krwi u naczelników z wyjątkiem ludzi, przy większej wrażliwości względnej u młodych zwierząt (patrz 5.3). Produktu leczniczego Xolair nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy omalizumab przenika do mleka kobiecego. U naczelników, z wyjątkiem ludzi omalizumab przenika do mleka samic, więc nie można wykluczyć istnienia zagrożenia dla niemowląt karmionych piersią. Kobiety nie powinny karmić piersią podczas leczenia produktem leczniczym Xolair.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności ludzi stosujących omalizumab. W specjalnie zaprojektowanych badaniach nieklinicznych dotyczących wpływu na płodność, w tym badaniach łączenia się w pary, nie zaobserwowano zaburzeń płodności u samców ani u samic po wielokrotnym podaniu omalizumabu w

dawkach nie przekraczających 75 mg/kg mc. Ponadto, nie zaobserwowano działania genotoksycznego w oddzielnych badaniach nieklinicznych dotyczących genotoksyczności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Xolair nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Do kontrolowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność produktu leczniczego Xolair, przydzielono losowo ponad 4 400 pacjentów z astmą.

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: odczyny w miejscu podania, w tym ból w miejscu podania, obrzęk, rumień i świąd oraz bóle głowy. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do <12 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, mogącymi mieć związek z produktem leczniczym, były ból głowy, gorączka oraz ból w nadbrzuszu. Większość tych działań miała przebieg łagodny lub umiarkowany.

W tabeli 4 wymieniono działania niepożądane, uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania, odnotowane w badaniach klinicznych w całkowitej populacji leczonej produktem Xolair, w której oceniano bezpieczeństwo. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Kategorie częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Działania zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu są wymienione z nieznaną częstością występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4: Działania niepożądane

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często Rzadko	Zapalenie gardła Zakażenie pasożytnicze
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Samoistna ciężka trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko Nieznana	Reakcje anafilaktyczne, inne ciężkie stany alergiczne, wytwarzanie przeciwciał przeciwko przeciwciałom terapeutycznym Choroba posurowicza, może wystąpić gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu nerwowego	
Często Nieznacznie często	Ból głowy* Omdlenia, parestezje, senność, zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne, zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często Rzadko Nieznana	Alergiczny skurcz oskrzeli, kaszel Obrzęk krtani Alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń (tj. zespół Churg-Straussa)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często Nieznacznie często	Ból w nadbrzuszu** Objawy przedmiotowe i podmiotowe niestrawności, biegunka, nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często Rzadko Nieznana	Nadwrażliwość na światło, pokrzywka, wysypka, świąd Obrzęk naczynioruchowy Łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Ból stawów, ból mięśni, obrzęk stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często Często Nieznacznie często	Gorączka** Reakcje w miejscu podania, takie jak obrzęk, zaczerwienienie, ból, świąd Choroby grypopodobne, obrzęk kończyn górnych, zwiększenie masy ciała, uczucie zmęczenia

*: Bardzo często u dzieci w wieku od 6 do <12 lat

**: U dzieci w wieku od 6 do <12 lat

Zaburzenia układu immunologicznego

Dodatkowe informacje, patrz punkt 4.4.

Nowotwory złośliwe

Całkowita częstość występowania nowotworów złośliwych u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej w programie badań klinicznych z produktem leczniczym Xolair była porównywalna do częstości występowania tych chorób w populacji ogólnej (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do <12 lat nie stwierdzono żadnego przypadku nowotworu złośliwego w związku z leczeniem omalizumabem, odnotowano jeden przypadek nowotworu złośliwego w grupie kontrolnej.

Zatorowość/Zakrzepica tętnicza (ATE – ang. Arterial thromboembolic events)

W kontrolowanych badaniach klinicznych oraz w trwającym badaniu obserwacyjnym obserwowano różnicę w liczbie przypadków ATE. Do ATE zaliczono: udar, przemijający napad niedokrwienności, zawał mięśnia sercowego, niestabilną dusznicę bolesną, jak również zgon z powodów sercowo-naczyniowych (w tym zgon o niewyjaśnionej etiologii). W badaniach klinicznych częstość występowania ATE w grupie pacjentów, którzy leczeni byli produktem Xolair wynosiła 6,29 (17/2 703 pacjentolat) i 3,42 w grupie kontrolnej (6/1 755 pacjentolat). W modelu Coxa (ang. Cox proportional hazards model), nie stwierdzono związku pomiędzy stosowaniem produktu Xolair a ryzykiem wystąpienia ATE (współczynnik zagrożenia wynosił 1,86 dla przedziału ufności 95%; 0,73-4,72). W badaniu obserwacyjnym, współczynnik ATE wynosił 5,59 (79/14 140 pacjentolat) w grupie pacjentów, którzy leczeni byli produktem Xolair i 3,71 (31/8 366 pacjentolat) w grupie kontrolnej. W analizie wielowymiarowej oceniającej wyjściowe czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, nie stwierdzono związku pomiędzy stosowaniem produktu Xolair a ryzykiem wystąpienia ATE (współczynnik zagrożenia wynosił 1,11 dla przedziału ufności 95%; 0,70-1,76).

Płytki krwi

W badaniach klinicznych liczba płytek krwi u kilku pacjentów była poniżej dolnej granicy normy laboratoryjnej. Żadne z tych zmian nie były związane z epizodami krwawienia lub zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. U ludzi (pacjentów w wieku powyżej 6 lat) nie zanotowano żadnego przypadku utrzymującego się zmniejszenia liczby płytek krwi, tak jak obserwowano to u innych naczynnych (patrz punkt 5.3), mimo iż po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki samoistnej trombocytopenii.

Zakażenia pasożytnicze

U pacjentów z grup przewlekłego wysokiego ryzyka zakażeń robakami pasożytującymi w jelicie badanie kontrolowane placebo wykazało niewielkie zwiększenie częstości występowania zakażeń w grupie omalizumabu, które nie było statystycznie istotne. Przebieg, nasilenie choroby oraz odpowiedź na leczenie nie uległy zmianie (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Maksymalna tolerowana dawka produktu leczniczego Xolair nie została określona. Pacjentom podawano dożylnie pojedyncze dawki do 4 000 mg bez oznak toksyczności ograniczającej dawkę. Największa skumulowana dawka podana pacjentom w okresie 20-tygodni wynosiła 44 000 mg i nie spowodowała żadnych ostrych działań niepożądanych.

W razie podejrzenia przedawkowania należy monitorować stan pacjenta czy nie występują jakiegokolwiek nieprawidłowe objawy przedmiotowe i podmiotowe. Należy zastosować odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, kod ATC: R03DX05

Omalizumab jest rekombinowanym, pochodzącym od DNA, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które w sposób wybiórczy wiąże się z ludzką immunoglobuliną E (IgE). Jest to przeciwciało IgG1 kappa, zawierające ludzkie regiony zrębowe wraz z regionami określającymi komplementarność (complementary-determining regions – CDR) pochodzącymi od macierzystego przeciwciała mysiego, które wiąże się z IgE.

Omalizumab wiąże się z IgE i zapobiega wiązaniu IgE do receptora FcεRI o wysokim powinowactwie, w ten sposób zmniejszając ilość wolnej IgE, zdolnej do wyzwolenia kaskady

alergiczej. Leczenie omalizumabem pacjentów z atopią spowodowało znaczne zmniejszenie liczby receptorów FcεRI na bazofilach.

Ponadto, uwalnianie histaminy *in vitro* z bazofilów wyizolowanych od pacjentów leczonych produktem leczniczym Xolair zmniejszyło się o około 90% po stymulacji alergenem w porównaniu do wartości sprzed leczenia.

W badaniach klinicznych stężenia wolnej IgE w surowicy zmniejszały się w sposób zależny od dawki w ciągu jednej godziny po podaniu pierwszej dawki i utrzymywały się pomiędzy podawanymi dawkami. Jeden rok po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Xolair, stężenia IgE powróciły do wartości sprzed leczenia i nie obserwowano efektu „z odbicia” w zakresie stężenia IgE po usunięciu produktu leczniczego z organizmu.

Doświadczenie kliniczne

Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair wykazano w 28-tygodniowym badaniu podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (badanie 1) z udziałem 419 pacjentów z ciężką astmą alergiczną, w wieku 12-79 lat, u których czynność płuc była zmniejszona (przewidywane wartości FEV₁ 40-80%) i kontrola objawów astmy niewystarczająca, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych i długo działających agonistów receptorów β₂-adrenergicznych. U pacjentów spełniających kryteria włączenia wielokrotnie występowały zaostrzenia astmy wymagające leczenia kortykosteroidami działającymi ogólnie, hospitalizacji lub zgłoszenia do izby przyjęć z powodu ciężkich zaostrzeń astmy w ciągu roku poprzedzającego badanie, pomimo nieprzerwanego leczenia wysokimi dawkami kortykosteroidów wziewnych i długo działających agonistów receptorów β₂-adrenergicznych. Podskórne podanie produktu leczniczego Xolair lub placebo było leczeniem wspomagającym do dipropionianu beklometazonu w dawce >1 000 mikrogramów (lub równoważnej) oraz długo działającego agonisty receptora β₂-adrenergicznego. Dopuszczalne było leczenie podtrzymujące z zastosowaniem doustnych kortykosteroidów, teofiliny i modyfikatorów leukotrienów (odpowiednio u 22%, 27% i 35% pacjentów).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość występowania zaostrzeń astmy wymagających leczenia kortykosteroidami działającymi ogólnie. Omalizumab zmniejszył częstość występowania zaostrzeń astmy o 19% ($p = 0,153$). Późniejsze oceny, które wykazały statystyczną istotność ($p < 0,05$) na korzyść produktu Xolair obejmowały zmniejszenie liczby ciężkich zaostrzeń (gdy czynność płuc pacjenta zmniejszała się do wartości poniżej 60% najlepszych wartości indywidualnych i wymagała podania kortykosteroidów działających ogólnie) oraz nagłych wizyt u lekarza związanych z astmą (w tym hospitalizacji, zgłoszeń na izbę przyjęć i nieplanowanych wizyt u lekarza), jak również poprawę w zakresie lekarskiej całkowitej oceny skuteczności leczenia, jakości życia związanej z astmą (Asthma-related Quality of Life - AQL), objawów astmy i czynności płuc.

W analizowanej podgrupie wystąpienie klinicznie istotnej korzyści z leczenia produktem Xolair było bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których całkowite stężenie IgE przed leczeniem wynosiło ≥ 76 j.m./ml. U tych pacjentów w badaniu 1 produkt leczniczy Xolair zmniejszał częstość występowania zaostrzeń astmy o 40% ($p = 0,002$). Ponadto klinicznie istotna odpowiedź na leczenie wystąpiła u większej liczby pacjentów z całkowitym stężeniem IgE ≥ 76 j.m./ml w całym programie dotyczącym stosowania produktu leczniczego Xolair w ciężkiej astmie. Tabela 5 zawiera wyniki populacji w badaniu 1.

Tabela 5: Wyniki badania 1

	Cała populacja badania 1	
	Xolair N=209	Placebo N=210
Zaostrzenia astmy		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,74	0,92
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	19,4%, p = 0,153	
Ciężkie zaostrzenia astmy		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,24	0,48
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	50,1%, p = 0,002	
Nagłe wizyty u lekarza		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,24	0,43
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	43,9%, p = 0,038	
Całkowita ocena lekarska		
% pacjentów odpowiadających na leczenie *	60,5%	42,8%
wartość p **	<0,001	
Poprawa AQL		
% pacjentów z $\geq 0,5$ poprawą	60,8%	47,8%
wartość p	0,008	
*	znacząca poprawa lub całkowita kontrola	
**	wartość p dla całkowitego rozkładu ocen	

W badaniu 2 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair w populacji 312 pacjentów z ciężką astmą alergiczną, których dobrano analogicznie do populacji pacjentów uczestniczących w badaniu 1. Leczenie produktem Xolair w tym otwartym badaniu spowodowało 61% zmniejszenie częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w porównaniu do bieżącego, osobnego leczenia przeciwastmatycznego.

W czterech dodatkowych, dużych, kontrolowanych placebo wspierających badaniach, trwających od 28 do 52 tygodni, prowadzonych z udziałem 1 722 pacjentów dorosłych i młodzieży (badanie 3, 4, 5, 6) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów z ciężką przewlekłą astmą. U większości pacjentów przebieg choroby nie był wystarczająco kontrolowany, ale otrzymywali oni jednocześnie mniej leków przeciwastmatycznych niż pacjenci w badaniu 1 lub 2. W badaniach 3-5 za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto zaostrzenie astmy, natomiast w badaniu 6 oceniano przede wszystkim ograniczenie w stosowaniu wziewnych kortykosteroidów.

W badaniach 3, 4 i 5 u pacjentów leczonych produktem Xolair odnotowano zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy odpowiednio o 37,5% (p=0,027), 40,3% (p<0,001) i 57,6% (p<0,001) w porównaniu z grupą placebo.

W badaniu 6 znacząco więcej pacjentów z ciężką astmą alergiczną, leczonych produktem Xolair mogło zmniejszyć dawkę flutikazonu do ≤ 500 mikrogramów/dobę bez pogorszenia kontroli astmy (60,3%) w porównaniu z grupą placebo (45,8%, p<0,05).

Ocenę jakości życia uzyskano stosując kwestionariusz (Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire). We wszystkich sześciu badaniach obserwowano statystycznie istotną poprawę w porównaniu ze stanem wyjściowym w ocenie jakości życia pacjentów przyjmujących Xolair, w porównaniu z grupą placebo lub grupą kontrolną.

Całościowa ocena skuteczności leczenia przez lekarzy:

Całościowa ocena lekarska została przeprowadzona w pięciu wyżej wymienionych badaniach, lekarze w szerokim zakresie przeprowadzili ocenę kontroli astmy. Lekarz mógł uwzględnić w ocenie szczytowy przepływ wydechowy (PEF), objawy występujące w dzień i w nocy, zużycie leków stosowanych doraźnie, spirometrię oraz zaostrzenia choroby. We wszystkich pięciu badaniach u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych produktem Xolair uznano osiągnięcie znacznej poprawy lub całkowitej kontroli astmy w porównaniu z pacjentami z grupy placebo.

Dzieci w wieku od 6 do <12 lat

Główne dowody na potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair w grupie pacjentów w wieku od 6 do <12 lat pochodzą z jednego randomizowanego, podwójnie zaślepionego, wieloośrodkowego badania kontrolowanego placebo (badanie 7).

Badanie 7 było badaniem kontrolowanym placebo, do którego włączono specyficzną podgrupę pacjentów (N=235), taką jak określona w aktualnym wskazaniu, leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych ($\geq 500 \mu\text{g}/\text{dobę}$ odpowiednika flutykazonu) w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta.

Klinicznie istotne zaostrzenie zdefiniowano jako pogorszenie objawów astmy w ocenie klinicznej badacza, wymagające podwojenia wyjściowej dawki kortykosteroidów wziewnych przez co najmniej 3 dni i (lub) doraźnego leczenia kortykosteroidami do stosowania ogólnego (doustnymi lub dożylnymi) przez co najmniej 3 dni.

W specyficznej podgrupie pacjentów leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych u pacjentów otrzymujących omalizumab odnotowano statystycznie znamienne mniejszą częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w porównaniu z grupą placebo. Po 24 tygodniach różnica w częstości występowania tych zaostrzeń pomiędzy badanymi grupami odpowiadała 34% zmniejszeniu częstości ich występowania (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,662; $p=0,047$) w grupie otrzymującej omalizumab względem grupy otrzymującej placebo. W drugim podwójnie zaślepionym 28-tygodniowym okresie leczenia różnica w częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy odpowiadała 63% zmniejszeniu częstości ich występowania (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,37; $p=0,001$) w grupie otrzymującej omalizumab względem grupy otrzymującej placebo.

W 52-tygodniowym okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby (obejmującym 24-tygodniową fazę leczenia stałą dawką steroidów i 28-tygodniową fazę dostosowywania dawki steroidów) obserwowana różnica odpowiadała 50% względnemu zmniejszeniu częstości występowania zaostrzeń w grupie pacjentów otrzymujących omalizumab (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,504; $p=0,001$).

Pod koniec 52-tygodniowego okresu leczenia w grupie otrzymującej omalizumab odnotowano większe ograniczenie doraźnego stosowania agonistów receptorów beta w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, jednak różnica pomiędzy badanymi grupami nie była statystycznie znamienna. W globalnej ocenie skuteczności leczenia pod koniec 52-tygodniowego okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby, w podgrupie pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, otrzymujących duże dawki kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptorów beta, odsetek pacjentów z “doskonałą” skutecznością leczenia był większy, a odsetek pacjentów z “umiarkowaną” lub “małą” skutecznością leczenia był mniejszy w grupie otrzymującej omalizumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo; różnica ta była statystycznie znamienna ($p<0,001$), podczas gdy nie obserwowano różnic pomiędzy grupą otrzymującą omalizumab a grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do subiektywnie postrzeganego przez pacjentów wskaźnika jakości życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne omalizumabu badano u pacjentów dorosłych i młodzieży z astmą alergiczną.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym omalizumab jest wchłaniany, a jego bezwzględna biodostępność wynosi średnio 62%. Po podskórnym podaniu pojedynczej dawki leku dorosłym i dorastającym pacjentom z astmą, omalizumab był wolno wchłaniany, osiągając maksymalne stężenia w surowicy średnio po 7-8 dniach. Farmakokinetyka omalizumabu w dawkach powyżej 0,5 mg/kg mc. jest liniowa. Po podaniu wielokrotnych dawek omalizumabu pole pod krzywą zależności stężenia w surowicy od czasu w dniach 0-14 w stanie stacjonarnym było nawet 6-krotnie większe niż wartości po podaniu pierwszej dawki leku.

Podanie produktu leczniczego Xolair w postaci liofilizatu lub roztworu skutkowało otrzymaniem podobnego profilu zależności stężenia omalizumabu w surowicy krwi od czasu.

Dystrybucja

In vitro omalizumab tworzy kompleksy ograniczonych rozmiarów z IgE. W badaniach *in vitro* lub *in vivo* nie obserwuje się wytrącania kompleksów ani też kompleksów o masie cząsteczkowej przekraczającej 1 milion daltonów. Względna objętość dystrybucji u pacjentów wynosiła 78 ± 32 ml/kg mc. po podaniu podskórnym.

Wydalenie

Na klirens omalizumabu składają się procesy klirensu IgG, jak również klirens poprzez specyficzne wiązanie i tworzenie kompleksów z docelowym ligandem, IgE. Eliminacja IgG przez wątrobę obejmuje jej rozkład w układzie siateczkowo-śródbłonkowym i w komórkach śródbłonka. W postaci niezmienionej IgG jest również wydalana z żółcią. U pacjentów z astmą okres półtrwania eliminacji omalizumabu z surowicy wynosił średnio 26 dni, a średnie wartości pozornego klirensu to $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dobę. Ponadto, u pacjentów z dwa razy większą masą ciała pozorny klirens był około dwukrotnie większy.

Charakterystyka w populacjach pacjentów

Wiek, rasa/grupa etniczna, płeć, wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index- BMI)

Analizę farmakokinetyki populacyjnej produktu leczniczego Xolair przeprowadzono w celu oceny wpływu charakterystyki demograficznej. Analiza tych ograniczonych danych sugeruje, że nie ma konieczności dostosowywania dawki leku ze względu na wiek (6-76 lat), rasę/grupę etniczną, płeć pacjenta lub wskaźnik masy ciała (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo stosowania omalizumabu badano na małpach cynomolgus, ponieważ omalizumab wiąże się z IgE ludzi i małp cynomolgus z podobnym powinowactwem. Przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niektórych małp po wielokrotnym podskórnym lub dożylnym podaniu leku. Nie stwierdzono jednak widocznej toksyczności, w tym występowania chorób wywołanych pośrednio przez kompleksy immunologiczne lub cytotoksyczności zależnej od dopełniacza. Nie stwierdzono dowodów na występowanie reakcji anafilaktycznej z powodu degranulacji komórek tucznych u małp cynomolgus.

Przewlekłe stosowanie omalizumabu w dawkach do 250 mg/kg mc. (stanowiących więcej niż 14-krotność maksymalnej dopuszczalnej dawki klinicznej wynoszącej 17,5 mg/kg mc. zgodnie z zalecaną tabelą dawkowania) było dobrze tolerowane przez naczelne inne niż człowiek (zarówno dorosłe jak i młode zwierzęta), z wyjątkiem związanego z dawką i zależnego od wieku zmniejszenia liczby płytek krwi u młodych osobników o większej wrażliwości. Stężenie leku w surowicy potrzebne, by uzyskać 50% zmniejszenie liczby płytek krwi w porównaniu do wartości wyjściowych u dorosłych małp cynomolgus było około 4 do 20 razy większe niż przewidywane maksymalne stężenie leku w surowicy w warunkach klinicznych. Ponadto, u małp cynomolgus w miejscu podania leku obserwowano ostry krwotok i stan zapalny.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań nad rakotwórczym działaniem omalizumabu.

W badaniach wpływu omalizumabu na reprodukcję małp cynomolgus podskórne dawki do 75 mg/kg omalizumabu (około 12-krotnie większa ekspozycja w oparciu o wartości AUC w 28. dniu leczenia dla dawki 75 mg/kg w porównaniu z maksymalną dawką stosowaną u ludzi) nie wpływały toksycznie na matkę, nie działały embriotoksycznie lub teratogennie, gdy lek podawany był przez cały okres organogenezy i nie powodowały działań niepożądanych na płód i rozwój nowonarodzonych osobników, gdy lek podawano w ostatnim okresie ciąży, podczas porodu i w okresie karmienia piersią.

Omalizumab jest wydzielany z mlekiem samic małp cynomolgus. Stężenia omalizumabu w mleku stanowiły 1,5% stężenia leku we krwi matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-argininy chlorowodorek
L-histydyny chlorowodorek
L-histydyna
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

1 rok.

Okres ważności uwzględnia potencjalne skoki temperatury. Łączny czas przechowywania produktu w temperaturze 25°C wynosi 4 godziny. W razie potrzeby, produkt można odłożyć z powrotem do lodówki w celu późniejszego zastosowania, jednak czynność ta nie może być wykonana więcej niż jeden raz.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml roztworu w cylindrze ampułko-strzykawki (szkło typu I) z igłą (ze stali nierdzewnej), (typu I) końcówką tłoka (z gumy bezłateksowej) oraz osłonką na igłę (bezłateksową). Opakowania zawierające 1, 4 lub 10 ampułko-strzykawek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed zakończeniem iniekcji nie należy dotykać zacisków aktywujących, aby nie doszło do przedwczesnego nakrycia igły osłoną.

Użycie strzykawki

1. Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną do góry, należy ostrożnie zdjąć ze strzykawki osłonkę igły i wyrzucić ją. Nie należy dotykać odsłoniętej igły. Następnie delikatnie opukać strzykawkę palcem aż pęcherzyki powietrza przemieszczą się do jej górnej części. Powoli naciskać tłok wypychając pęcherzyki powietrza ze strzykawki, uważając, by nie doszło do niezamierzonego wydostania się roztworu.
2. Delikatnie chwycić skórę w miejscu wstrzyknięcia i wprowadzić igłę.
3. Trzymając palcami za kołnierz strzykawki powoli opuszczać tłok do samego końca. Jeśli jakkolwiek ilość roztworu wycieka z miejsca wstrzyknięcia należy głębiej wprowadzić igłę.
4. Utrzymując tłok całkowicie wciśnięty ostrożnie wysunąć igłę z miejsca wstrzyknięcia po linii prostej.
5. Powoli zwolnić tłok i poczekać aż osłona igły automatycznie zakryje igłę.

Wskazówki dotyczące usuwania leku

Zużytą strzykawkę należy natychmiast wyrzucić do pojemnika na odpady medyczne niebezpieczne.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25/10/2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25/10/2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xolair 150 mg roztwór do wstrzykiwań
Omalizumab

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka z 1 ml roztworu zawiera 150 mg omalizumabu*.

*Omalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w technologii rekombinacji DNA z linii komórek jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Klarowny do opalizującego, jasnożółty do brązowego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat).

Leczenie produktem leczniczym Xolair należy rozważać jedynie u tych pacjentów, w przypadku których wiadomo, że astma została wywołana za pośrednictwem IgE (immunoglobulina E) (patrz punkt 4.2).

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do poprawy kontroli astmy w leczeniu wspomagającym u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergenów wziewnych oraz u pacjentów, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc ($FEV_1 < 80\%$) jak również częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy oraz u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta-2.

Dzieci (w wieku od 6 do <12 lat)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu skojarzonym, w celu lepszego kontrolowania objawów astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergenów wziewnych, częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną wybudzeń w nocy oraz u których występują liczne ciężkie zaostrzenia astmy pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta-2.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Xolair powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, przewlekłej astmy.

Dawkowanie

Na podstawie wyjściowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) określa się właściwą dawkę produktu leczniczego Xolair oraz częstość jej podawania. Przed podaniem pierwszej dawki leku u pacjentów należy oznaczyć całkowite stężenie IgE w surowicy za pomocą jednego z dostępnych testów, w celu ustalenia dawki. Na podstawie wyników tych oznaczeń każdorazowo można zastosować od 75 do 600 mg produktu leczniczego Xolair w 1 do 4 wstrzyknięciach.

Pacjenci ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml w mniejszym stopniu odnieśli korzyść (patrz punkt 5.1). Lekarze przepisujący produkt powinni upewnić się, że pacjenci dorośli i młodzież ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml oraz dzieci (w wieku od 6 do < 12 lat) ze stężeniem IgE poniżej 200 j.m./ml wykazują jednoznaczną reaktywność *in vitro* (RAST) na alergenry całoroczne przed rozpoczęciem leczenia.

Patrz tabela 1 z przelicznikami dawek oraz tabele 2 i 3 służące do określania dawki u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat).

Pacjenci, u których wyjściowe stężenia IgE lub masa ciała wyrażona w kg przekraczają wartości podane w tabelach, nie powinni przyjmować produktu leczniczego Xolair.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu co dwa tygodnie.

Tabela 1: Przeliczenie dawki na liczbę strzykawek, liczbę wstrzyknięć i całkowitą objętość leku na każde podanie

Dawka (mg)	Liczba strzykawek		Liczba wstrzyknięć	Całkowita objętość wstrzyknięcia (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Tabela 2: PODAWANIE CO 4 TYGODNIE. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie

	Masa ciała (kg)									
Wyjściow e wartości IgE (j.m./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										
>900- 1000										
>1000- 1100										

PODAWANIE CO 2 TYGODNIE
PATRZ TABELA 3

Tabela 3. PODAWANIE CO 2 TYGODNIE. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie

	Masa ciała (kg)									
Wyjściowe wartości IgE (j.m./ml)	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	PODAWANIE CO 4 TYGODNIE									
>100-200	PATRZ TABELA 2									
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	NIE PODAWAĆ – dane dotyczące zalecanej dawki są niedostępne				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Czas trwania leczenia, monitorowanie pacjentów i dostosowywanie dawkowania

Produkt leczniczy Xolair jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. W badaniach klinicznych wykazano, że produkt leczniczy Xolair wykazuje skuteczność po co najmniej 12-16 tygodniach leczenia. W 16 tygodniu po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Xolair lekarz powinien ocenić skuteczność leczenia przed podaniem pacjentom kolejnych wstrzyknięć leku. Decyzję o kontynuowaniu leczenia produktem leczniczym Xolair po 16 tygodniach leczenia lub przy kolejnych okazjach, należy uzależnić od tego, czy stwierdza się wyraźną poprawę ogólnej kontroli astmy (patrz punkt 5.1; Całościowa ocena skuteczności leczenia przez lekarzy).

Przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair zazwyczaj powoduje ponowne zwiększenie stężenia wolnej IgE i związanych z tym objawów. W czasie leczenia całkowite stężenia IgE zwiększają się i pozostają zwiększone do 1 roku po przerwaniu leczenia. Dlatego ponowne oznaczanie stężenia IgE podczas leczenia produktem leczniczym Xolair nie może być traktowane jako wskazówka do określania dawki leku. Po przerwaniu leczenia, które trwało krócej niż 1 rok, dawkowanie należy ustalać na podstawie stężeń IgE w surowicy uzyskanych podczas określania dawki początkowej. Całkowite stężenie IgE w surowicy można ponownie oznaczać w celu określenia dawki, jeśli leczenie produktem leczniczym Xolair zostało przerwane na co najmniej rok.

Dawki należy zmodyfikować w przypadku istotnych zmian masy ciała (patrz tabela 2 i 3).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone, jednak brak dowodów na to, że pacjenci w podeszłym wieku wymagają innej dawki niż dorośli pacjenci w młodszym wieku.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań nad wpływem zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę produktu leczniczego Xolair. Ponieważ na klirens omalizumabu w dawkach klinicznych wpływa głównie układ siateczkowo-śródbłonkowy (ang. RES - reticular endothelial system), jest mało prawdopodobne, aby mógł się on zmieniać w zaburzeniach czynności nerek lub wątroby. Mimo, iż nie zaleca się szczególnego dostosowania dawki u tych pacjentów, podając produkt leczniczy Xolair należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tylko do podania podskórnego: Nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo.

Wstrzyknięcia podskórne wykonuje się w okolicę mięśnia naramiennego. Jeśli istnieje jakikolwiek powód wykluczający podanie w okolicę mięśnia naramiennego, ewentualnie, wstrzyknięcie można wykonać w udo.

Doświadczenie dotyczące samodzielnego podawania produktu leczniczego Xolair jest ograniczone. Dlatego produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania wyłącznie przez personel medyczny (patrz punkt 6.6 jak również punkt Informacje dla pracowników służby zdrowia znajdujący się w ulotce dla pacjenta).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt leczniczy Xolair nie jest wskazany w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy, ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego.

Działania produktu leczniczego Xolair nie badano u pacjentów z zespołem hiper IgE-lub alergiczną aspergilozą oskrzelowo-płucną, bądź w zapobieganiu reakcjom anafilaktycznym, w tym także reakcjom wywołanym przez alergię pokarmową, atopowe zapalenie skóry lub alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Nie należy stosować produktu leczniczego Xolair w leczeniu tych chorób.

Nie badano stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, stanami wywołanymi pośrednio przez kompleksy immunologiczne lub z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.2). Należy zachować ostrożność podając Xolair w tych populacjach pacjentów.

Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub kortykosteroidów wziewnych po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Xolair. Dawki kortykosteroidów należy zmniejszać pod ścisłą kontrolą lekarza i może być konieczne przeprowadzenie tego stopniowo.

Zaburzenia układu immunologicznego

- Reakcje alergiczne typu I

Podczas przyjmowania omalizumabu mogą wystąpić miejscowe lub układowe reakcje alergiczne typu I, w tym anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny, również po długim okresie stosowania. Większość z tych reakcji występowała w ciągu 2 godzin od pierwszego i kolejnego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xolair, ale niektóre występowały po 2 godzinach i nawet po ponad 24 godzinach od wstrzyknięcia. Z tego względu leki stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych powinny być zawsze dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu produktu leczniczego Xolair. Należy poinformować pacjentów, że takie reakcje są możliwe i że w razie ich wystąpienia należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną.

W badaniach klinicznych reakcje anafilaktyczne występowały rzadko (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niewielkiej liczby pacjentów (patrz punkt 4.8). Znaczenie kliniczne przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Xolair nie jest dobrze poznane.

- Choroba posurowicza

U pacjentów leczonych humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi, w tym omalizumabem, zaobserwowano chorobę posurowiczą i objawy przypominające chorobę posurowiczą, które należą do opóźnionych reakcji alergicznych typu III. Przypuszczalny mechanizm patofizjologiczny polega na tworzeniu się kompleksów immunologicznych i osadu w wyniku tworzenia przeciwciał przeciwko omalizumabowi. Wystąpienie choroby zwykle miało miejsce po 1-5 dniach od podania pierwszego lub kolejnych wstrzyknięć, a także po dłuższym leczeniu. Do potencjalnych objawów choroby posurowiczej należą: zapalenie stawów, ból stawów, wysypka (pokrzywka lub inna postać), gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych. Leki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy mogą okazać się przydatne w zapobieganiu lub leczeniu tego zaburzenia a pacjentom należy poradzić, aby informowali o jakichkolwiek podejrzanych objawach.

- Zespół Churga-Straussa i zespół hipereozynofilii

U pacjentów z ciężką astmą może rzadko wystąpić układowy zespół hipereozynofilii lub alergiczne eozynofilowe ziarniniakowe zapalenie naczyń (zespół Churga-Straussa), z których oba są zazwyczaj leczone kortykosteroidami podawanymi ogólnie.

W rzadkich przypadkach, u pacjentów leczonych przeciwastmatycznymi produktami leczniczymi, w tym omalizumabem, może wystąpić lub rozwinąć się układowa eozynofilia i zapalenie naczyń. Zdarzenia te są zwykle związane ze zmniejszeniem dawki doustnie stosowanych kortykosteroidów.

U tych pacjentów, lekarze powinni uważać na rozwój znacznej eozynofilii, wysypki związanej z zapaleniem naczyń, zaostrzenie się objawów ze strony płuc, nieprawidłowości w obrębie zatok przynosowych, powikłań dotyczących serca i (lub) neuropatii.

Należy rozważyć przerwanie stosowania omalizumabu w razie wystąpienia wszystkich ciężkich przypadków wymienionych powyżej zaburzeń układu immunologicznego.

Nowotwory złośliwe

Podczas badań klinicznych u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych obserwowano różnice w liczbie przypadków raka w grupie, w której podawano produkt leczniczy Xolair (0,5%; 25 przypadków raka na 5 015 pacjentów) w porównaniu z grupą kontrolną (0,18%; 5 przypadków raka na 2 854 pacjentów). Przypadki nowotworów złośliwych występowały niezbyt często (<1/100), zarówno w grupie, w której podawano substancję czynną, jak i w grupie kontrolnej. Ze względu na różnorodność typów obserwowanych nowotworów złośliwych, względnie krótki czas ekspozycji na lek oraz cechy kliniczne choroby w indywidualnych przypadkach, związek przyczynowy wydaje się mało prawdopodobny. Całkowita częstość występowania nowotworów złośliwych w programie badań klinicznych produktu leczniczego Xolair była porównywalna do częstości występowania tych chorób w populacji ogólnej.

Zakażenia pasożytnicze (jelitowe)

IgE może uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zakażenia pasożytami jelitowymi. U pacjentów z grup przewlekłego wysokiego ryzyka zakażeń pasożytami jelitowymi badanie kontrolowane placebo wykazało niewielkie zwiększenie częstości występowania zakażeń w przypadku przyjmowania omalizumabu, mimo że przebieg, nasilenie choroby oraz odpowiedź na leczenie zakażenia nie uległy zmianie. Częstość występowania zakażeń pasożytami jelitowymi w całym programie badań klinicznych, który nie był przeznaczony do wykrywania takich zakażeń, wynosiła mniej niż 1 na 1 000 pacjentów. Należy jednak zachować ostrożność u pacjentów z grup wysokiego ryzyka zakażeń pasożytami jelitowymi, zwłaszcza, jeśli pacjenci udają się w podróż na obszary, gdzie zakażenia pasożytami jelitowymi są endemiczne. Jeśli pacjenci nie odpowiadają na leczenie przeciw pasożytnicze należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Enzymy cytochromu P450, białka zlokalizowane w błonie komórkowej transportujące cząsteczki na zewnątrz komórki i mechanizmy wiązania z białkami nie biorą udziału w klirensie omalizumabu; dlatego też istnieje niewielką możliwość interakcji typu lek-lek. Nie przeprowadzono badań nad interakcjami pomiędzy produktem leczniczym lub szczepionką a produktem leczniczym Xolair. Z farmakologicznego punktu widzenia brak powodów, by oczekiwać interakcji pomiędzy omalizumabem a innymi powszechnie przepisywanymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu astmy.

W badaniach klinicznych Xolair był zwykle stosowany w skojarzeniu z wziewnymi i doustnymi kortykosteroidami, wziewnymi krótko i długo działającymi beta-agonistami, antagonistami receptorów leukotrienowych, teofiliną i jej pochodnymi i doustnymi lekami przeciwhistaminowymi. Nie zaobserwowano żadnych oznak, aby te powszechnie stosowane leki przeciwastmatyczne wpływały na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Xolair w skojarzeniu ze swoistą immunoterapią (leczenie odczulające). W badaniach klinicznych, w których produkt leczniczy Xolair stosowano w skojarzeniu z immunoterapią, stwierdzono, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Xolair w skojarzeniu z konkretną immunoterapią nie różni się od bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair w monoterapii.

Produkt leczniczy Xolair może w sposób pośredni zmniejszać skuteczność produktów leczniczych stosowanych w leczeniu robaczyc i innych zakażeń pasożytniczych (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania omalizumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Omalizumab przenika przez barierę łożyskową i potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu nie jest znane. Omalizumab był związany z występowaniem zależnego od wieku zmniejszenia liczby płytek krwi u naczelnych z wyjątkiem ludzi, przy większej wrażliwości względnej u młodych zwierząt (patrz 5.3). Produktu leczniczego Xolair nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy omalizumab przenika do mleka kobiecego. U naczelnych, z wyjątkiem ludzi omalizumab przenika do mleka samic, więc nie można wykluczyć istnienia zagrożenia dla niemowląt karmionych piersią. Kobiety nie powinny karmić piersią podczas leczenia produktem leczniczym Xolair.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności ludzi stosujących omalizumab. W specjalnie zaprojektowanych badaniach nieklinicznych dotyczących wpływu na płodność, w tym badaniach łączenia się w pary, nie zaobserwowano zaburzeń płodności u samców ani u samic po wielokrotnym podaniu omalizumabu w

dawkach nie przekraczających 75 mg/kg mc. Ponadto, nie zaobserwowano działania genotoksycznego w oddzielnych badaniach nieklinicznych dotyczących genotoksyczności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Xolair nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Do kontrolowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność produktu leczniczego Xolair, przydzielono losowo ponad 4 400 pacjentów z astmą.

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: odczyny w miejscu podania, w tym ból w miejscu podania, obrzęk, rumień i świąd oraz bóle głowy. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do <12 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, mogącymi mieć związek z produktem leczniczym, były ból głowy, gorączka oraz ból w nadbrzuszu. Większość tych działań miała przebieg łagodny lub umiarkowany.

W tabeli 4 wymieniono działania niepożądane, uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania, odnotowane w badaniach klinicznych w całkowitej populacji leczonej produktem Xolair, w której oceniano bezpieczeństwo. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Kategorie częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Działania zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu są wymienione z nieznaną częstością występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4: Działania niepożądane

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często Rzadko	Zapalenie gardła Zakażenie pasożytnicze
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Samoistna ciężka trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko Nieznana	Reakcje anafilaktyczne, inne ciężkie stany alergiczne, wytwarzanie przeciwciał przeciwko przeciwciałom terapeutycznym Choroba posurowicza, może wystąpić gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu nerwowego	
Często Nieznana	Ból głowy* Omdlenia, parestezje, senność, zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne, zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często Rzadko Nieznana	Alergiczny skurcz oskrzeli, kaszel Obrzęk krtani Alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń (tj. zespół Churg-Straussa)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często Nieznana	Ból w nadbrzuszu** Objawy przedmiotowe i podmiotowe niestrawności, biegunka, nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często Rzadko Nieznana	Nadwrażliwość na światło, pokrzywka, wysypka, świąd Obrzęk naczynioruchowy Łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Ból stawów, ból mięśni, obrzęk stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często Często Nieznana	Gorączka** Reakcje w miejscu podania, takie jak obrzęk, zaczerwienienie, ból, świąd Choroby grypopodobne, obrzęk kończyn górnych, zwiększenie masy ciała, uczucie zmęczenia

*: Bardzo często u dzieci w wieku od 6 do <12 lat

**: U dzieci w wieku od 6 do <12 lat

Zaburzenia układu immunologicznego

Dodatkowe informacje, patrz punkt 4.4.

Nowotwory złośliwe

Całkowita częstość występowania nowotworów złośliwych u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej w programie badań klinicznych z produktem leczniczym Xolair była porównywalna do częstości występowania tych chorób w populacji ogólnej (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do <12 lat nie stwierdzono żadnego przypadku nowotworu złośliwego w związku z leczeniem omalizumabem, odnotowano jeden przypadek nowotworu złośliwego w grupie kontrolnej.

Zatorowość/Zakrzepica tętnicza (ATE – ang. Arterial thromboembolic events)

W kontrolowanych badaniach klinicznych oraz w trwającym badaniu obserwacyjnym obserwowano różnicę w liczbie przypadków ATE. Do ATE zaliczono: udar, przemijający napad niedokrwienności, zawał mięśnia sercowego, niestabilną dusznicę bolesną, jak również zgon z powodów sercowo-naczyniowych (w tym zgon o niewyjaśnionej etiologii). W badaniach klinicznych częstość występowania ATE w grupie pacjentów, którzy leczeni byli produktem Xolair wynosiła 6,29 (17/2 703 pacjentolat) i 3,42 w grupie kontrolnej (6/1 755 pacjentolat). W modelu Coxa (ang. Cox proportional hazards model), nie stwierdzono związku pomiędzy stosowaniem produktu Xolair a ryzykiem wystąpienia ATE (współczynnik zagrożenia wynosił 1,86 dla przedziału ufności 95%; 0,73-4,72). W badaniu obserwacyjnym, współczynnik ATE wynosił 5,59 (79/14 140 pacjentolat) w grupie pacjentów, którzy leczeni byli produktem Xolair i 3,71 (31/8 366 pacjentolat) w grupie kontrolnej. W analizie wielowymiarowej oceniającej wyjściowe czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, nie stwierdzono związku pomiędzy stosowaniem produktu Xolair a ryzykiem wystąpienia ATE (współczynnik zagrożenia wynosił 1,11 dla przedziału ufności 95%; 0,70-1,76).

Płytki krwi

W badaniach klinicznych liczba płytek krwi u kilku pacjentów była poniżej dolnej granicy normy laboratoryjnej. Żadne z tych zmian nie były związane z epizodami krwawienia lub zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. U ludzi (pacjentów w wieku powyżej 6 lat) nie zanotowano żadnego przypadku utrzymującego się zmniejszenia liczby płytek krwi, tak jak obserwowano to u innych naczelników (patrz punkt 5.3), mimo iż po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki samoistnej trombocytopenii.

Zakażenia pasożytnicze

U pacjentów z grup przewlekłego wysokiego ryzyka zakażeń robakami pasożytującymi w jelicie badanie kontrolowane placebo wykazało niewielkie zwiększenie częstości występowania zakażeń w grupie omalizumabu, które nie było statystycznie istotne. Przebieg, nasilenie choroby oraz odpowiedź na leczenie nie uległy zmianie (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Maksymalna tolerowana dawka produktu leczniczego Xolair nie została określona. Pacjentom podawano dożylnie pojedyncze dawki do 4 000 mg bez oznak toksyczności ograniczającej dawkę. Największa skumulowana dawka podana pacjentom w okresie 20-tygodni wynosiła 44 000 mg i nie spowodowała żadnych ostrych działań niepożądanych.

W razie podejrzenia przedawkowania należy monitorować stan pacjenta czy nie występują jakiegokolwiek nieprawidłowe objawy przedmiotowe i podmiotowe. Należy zastosować odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, kod ATC: R03DX05

Omalizumab jest rekombinowanym, pochodzącym od DNA, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które w sposób wybiórczy wiąże się z ludzką immunoglobuliną E (IgE). Jest to przeciwciało IgG1 kappa, zawierające ludzkie regiony zrzębowe wraz z regionami określającymi komplementarność (complementary-determining regions – CDR) pochodzącymi od macierzystego przeciwciała mysiego, które wiąże się z IgE.

Omalizumab wiąże się z IgE i zapobiega wiązaniu IgE do receptora FcεRI o wysokim powinowactwie, w ten sposób zmniejszając ilość wolnej IgE, zdolnej do wyzwolenia kaskady

alergiczej. Leczenie omalizumabem pacjentów z atopią spowodowało znaczne zmniejszenie liczby receptorów FcεRI na bazofilach.

Ponadto, uwalnianie histaminy *in vitro* z bazofilów wyizolowanych od pacjentów leczonych produktem leczniczym Xolair zmniejszyło się o około 90% po stymulacji alergenem w porównaniu do wartości sprzed leczenia.

W badaniach klinicznych stężenia wolnej IgE w surowicy zmniejszały się w sposób zależny od dawki w ciągu jednej godziny po podaniu pierwszej dawki i utrzymywały się pomiędzy podawanymi dawkami. Jeden rok po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Xolair, stężenia IgE powróciły do wartości sprzed leczenia i nie obserwowano efektu „z odbicia” w zakresie stężenia IgE po usunięciu produktu leczniczego z organizmu.

Doświadczenie kliniczne

Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair wykazano w 28-tygodniowym badaniu podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (badanie 1) z udziałem 419 pacjentów z ciężką astmą alergiczną, w wieku 12-79 lat, u których czynność płuc była zmniejszona (przewidywane wartości FEV₁ 40-80%) i kontrola objawów astmy niewystarczająca, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych i długo działających agonistów receptorów β₂-adrenergicznych. U pacjentów spełniających kryteria włączenia wielokrotnie występowały zaostrzenia astmy wymagające leczenia kortykosteroidami działającymi ogólnie, hospitalizacji lub zgłoszenia do izby przyjęć z powodu ciężkich zaostrzeń astmy w ciągu roku poprzedzającego badanie, pomimo nieprzerwanego leczenia wysokimi dawkami kortykosteroidów wziewnych i długo działających agonistów receptorów β₂-adrenergicznych. Podskórne podanie produktu leczniczego Xolair lub placebo było leczeniem wspomagającym do dipropionianu beklometazonu w dawce >1 000 mikrogramów (lub równoważnej) oraz długo działającego agonisty receptora β₂-adrenergicznego. Dopuszczalne było leczenie podtrzymujące z zastosowaniem doustnych kortykosteroidów, teofiliny i modyfikatorów leukotrienów (odpowiednio u 22%, 27% i 35% pacjentów).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość występowania zaostrzeń astmy wymagających leczenia kortykosteroidami działającymi ogólnie. Omalizumab zmniejszył częstość występowania zaostrzeń astmy o 19% ($p = 0,153$). Późniejsze oceny, które wykazały statystyczną istotność ($p < 0,05$) na korzyść produktu Xolair obejmowały zmniejszenie liczby ciężkich zaostrzeń (gdy czynność płuc pacjenta zmniejszała się do wartości poniżej 60% najlepszych wartości indywidualnych i wymagała podania kortykosteroidów działających ogólnie) oraz nagłych wizyt u lekarza związanych z astmą (w tym hospitalizacji, zgłoszeń na izbę przyjęć i nieplanowanych wizyt u lekarza), jak również poprawę w zakresie lekarskiej całkowitej oceny skuteczności leczenia, jakości życia związanej z astmą (Asthma-related Quality of Life - AQL), objawów astmy i czynności płuc.

W analizowanej podgrupie wystąpienie klinicznie istotnej korzyści z leczenia produktem Xolair było bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których całkowite stężenie IgE przed leczeniem wynosiło ≥ 76 j.m./ml. U tych pacjentów w badaniu 1 produkt leczniczy Xolair zmniejszał częstość występowania zaostrzeń astmy o 40% ($p = 0,002$). Ponadto klinicznie istotna odpowiedź na leczenie wystąpiła u większej liczby pacjentów z całkowitym stężeniem IgE ≥ 76 j.m./ml w całym programie dotyczącym stosowania produktu leczniczego Xolair w ciężkiej astmie. Tabela 5 zawiera wyniki populacji w badaniu 1.

Tabela 5: Wyniki badania 1

	Cała populacja badania 1	
	Xolair N=209	Placebo N=210
Zaostrzenia astmy		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,74	0,92
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	19,4%, p = 0,153	
Ciężkie zaostrzenia astmy		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,24	0,48
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	50,1%, p = 0,002	
Nagłe wizyty u lekarza		
Częstość występowania w okresie 28 tygodni	0,24	0,43
% zmniejszenia, wartość p dla współczynnika częstości	43,9%, p = 0,038	
Całkowita ocena lekarska		
% pacjentów odpowiadających na leczenie *	60,5%	42,8%
wartość p **	<0,001	
Poprawa AQL		
% pacjentów z $\geq 0,5$ poprawą	60,8%	47,8%
wartość p	0,008	
*	znacząca poprawa lub całkowita kontrola	
**	wartość p dla całkowitego rozkładu ocen	

W badaniu 2 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair w populacji 312 pacjentów z ciężką astmą alergiczną, których dobrano analogicznie do populacji pacjentów uczestniczących w badaniu 1. Leczenie produktem Xolair w tym otwartym badaniu spowodowało 61% zmniejszenie częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w porównaniu do bieżącego, osobnego leczenia przeciwastmatycznego.

W czterech dodatkowych, dużych, kontrolowanych placebo wspierających badaniach, trwających od 28 do 52 tygodni, prowadzonych z udziałem 1 722 pacjentów dorosłych i młodzieży (badanie 3, 4, 5, 6) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów z ciężką przewlekłą astmą. U większości pacjentów przebieg choroby nie był wystarczająco kontrolowany, ale otrzymywali oni jednocześnie mniej leków przeciwastmatycznych niż pacjenci w badaniu 1 lub 2. W badaniach 3-5 za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto zaostrzenie astmy, natomiast w badaniu 6 oceniano przede wszystkim ograniczenie w stosowaniu wziewnych kortykosteroidów.

W badaniach 3, 4 i 5 u pacjentów leczonych produktem Xolair odnotowano zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy odpowiednio o 37,5% (p=0,027), 40,3% (p<0,001) i 57,6% (p<0,001) w porównaniu z grupą placebo.

W badaniu 6 znacząco więcej pacjentów z ciężką astmą alergiczną, leczonych produktem Xolair mogło zmniejszyć dawkę flutikazonu do ≤ 500 mikrogramów/dobę bez pogorszenia kontroli astmy (60,3%) w porównaniu z grupą placebo (45,8%, p<0,05).

Ocenę jakości życia uzyskano stosując kwestionariusz (Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire). We wszystkich sześciu badaniach obserwowano statystycznie istotną poprawę w porównaniu ze stanem wyjściowym w ocenie jakości życia pacjentów przyjmujących Xolair, w porównaniu z grupą placebo lub grupą kontrolną.

Całościowa ocena skuteczności leczenia przez lekarzy:

Całościowa ocena lekarska została przeprowadzona w pięciu wyżej wymienionych badaniach, lekarze w szerokim zakresie przeprowadzili ocenę kontroli astmy. Lekarz mógł uwzględnić w ocenie szczytowy przepływ wydechowy (PEF), objawy występujące w dzień i w nocy, zużycie leków stosowanych doraźnie, spirometrię oraz zaostrzenia choroby. We wszystkich pięciu badaniach u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych produktem Xolair uznano osiągnięcie znacznej poprawy lub całkowitej kontroli astmy w porównaniu z pacjentami z grupy placebo.

Dzieci w wieku od 6 do <12 lat

Główne dowody na potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair w grupie pacjentów w wieku od 6 do <12 lat pochodzą z jednego randomizowanego, podwójnie zaślepionego, wieloośrodkowego badania kontrolowanego placebo (badanie 7).

Badanie 7 było badaniem kontrolowanym placebo, do którego włączono specyficzną podgrupę pacjentów (N=235), taką jak określona w aktualnym wskazaniu, leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych (≥ 500 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ odpowiednika flutykazonu) w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta.

Klinicznie istotne zaostrzenie zdefiniowano jako pogorszenie objawów astmy w ocenie klinicznej badacza, wymagające podwojenia wyjściowej dawki kortykosteroidów wziewnych przez co najmniej 3 dni i (lub) doraźnego leczenia kortykosteroidami do stosowania ogólnego (doustnymi lub dożylnymi) przez co najmniej 3 dni.

W specyficznej podgrupie pacjentów leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych u pacjentów otrzymujących omalizumab odnotowano statystycznie znamienne mniejszą częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w porównaniu z grupą placebo. Po 24 tygodniach różnica w częstości występowania tych zaostrzeń pomiędzy badanymi grupami odpowiadała 34% zmniejszeniu częstości ich występowania (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,662; $p=0,047$) w grupie otrzymującej omalizumab względem grupy otrzymującej placebo. W drugim podwójnie zaślepionym 28-tygodniowym okresie leczenia różnica w częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy odpowiadała 63% zmniejszeniu częstości ich występowania (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,37; $p=0,001$) w grupie otrzymującej omalizumab względem grupy otrzymującej placebo.

W 52-tygodniowym okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby (obejmującym 24-tygodniową fazę leczenia stałą dawką steroidów i 28-tygodniową fazę dostosowywania dawki steroidów) obserwowana różnica odpowiadała 50% względnemu zmniejszeniu częstości występowania zaostrzeń w grupie pacjentów otrzymujących omalizumab (stosunek częstości występowania zaostrzeń 0,504; $p=0,001$).

Pod koniec 52-tygodniowego okresu leczenia w grupie otrzymującej omalizumab odnotowano większe ograniczenie doraźnego stosowania agonistów receptorów beta w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, jednak różnica pomiędzy badanymi grupami nie była statystycznie znamienna. W globalnej ocenie skuteczności leczenia pod koniec 52-tygodniowego okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby, w podgrupie pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, otrzymujących duże dawki kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptorów beta, odsetek pacjentów z “doskonałą” skutecznością leczenia był większy, a odsetek pacjentów z “umiarkowaną” lub “małą” skutecznością leczenia był mniejszy w grupie otrzymującej omalizumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo; różnica ta była statystycznie znamienna ($p<0,001$), podczas gdy nie obserwowano różnic pomiędzy grupą otrzymującą omalizumab a grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do subiektywnie postrzeganego przez pacjentów wskaźnika jakości życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne omalizumabu badano u pacjentów dorosłych i młodzieży z astmą alergiczną.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym omalizumab jest wchłaniany, a jego bezwzględna biodostępność wynosi średnio 62%. Po podskórnym podaniu pojedynczej dawki leku dorosłym i dorastającym pacjentom z astmą, omalizumab był wolno wchłaniany, osiągając maksymalne stężenia w surowicy średnio po 7-8 dniach. Farmakokinetyka omalizumabu w dawkach powyżej 0,5 mg/kg mc. jest liniowa. Po podaniu wielokrotnych dawek omalizumabu pole pod krzywą zależności stężenia w surowicy od czasu w dniach 0-14 w stanie stacjonarnym było nawet 6-krotnie większe niż wartości po podaniu pierwszej dawki leku.

Podanie produktu leczniczego Xolair w postaci liofilizatu lub roztworu skutkowało otrzymaniem podobnego profilu zależności stężenia omalizumabu w surowicy krwi od czasu.

Dystrybucja

In vitro omalizumab tworzy kompleksy ograniczonych rozmiarów z IgE. W badaniach *in vitro* lub *in vivo* nie obserwuje się wytrącania kompleksów ani też kompleksów o masie cząsteczkowej przekraczającej 1 milion daltonów. Względna objętość dystrybucji u pacjentów wynosiła 78 ± 32 ml/kg mc. po podaniu podskórnym.

Wydalenie

Na klirens omalizumabu składają się procesy klirensu IgG, jak również klirens poprzez specyficzne wiązanie i tworzenie kompleksów z docelowym ligandem, IgE. Eliminacja IgG przez wątrobę obejmuje jej rozkład w układzie siateczkowo-śródbłonkowym i w komórkach śródbłonka. W postaci niezmienionej IgG jest również wydalana z żółcią. U pacjentów z astmą okres półtrwania eliminacji omalizumabu z surowicy wynosił średnio 26 dni, a średnie wartości pozornego klirensu to $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dobę. Ponadto, u pacjentów z dwa razy większą masą ciała pozorny klirens był około dwukrotnie większy.

Charakterystyka w populacjach pacjentów

Wiek, rasa/grupa etniczna, płeć, wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index- BMI)

Analizę farmakokinetyki populacyjnej produktu leczniczego Xolair przeprowadzono w celu oceny wpływu charakterystyki demograficznej. Analiza tych ograniczonych danych sugeruje, że nie ma konieczności dostosowywania dawki leku ze względu na wiek (6-76 lat), rasę/grupę etniczną, płeć pacjenta lub wskaźnik masy ciała (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo stosowania omalizumabu badano na małpach cynomolgus, ponieważ omalizumab wiąże się z IgE ludzi i małp cynomolgus z podobnym powinowactwem. Przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niektórych małp po wielokrotnym podskórnym lub dożylnym podaniu leku. Nie stwierdzono jednak widocznej toksyczności, w tym występowania chorób wywołanych pośrednio przez kompleksy immunologiczne lub cytotoksyczności zależnej od dopełniacza. Nie stwierdzono dowodów na występowanie reakcji anafilaktycznej z powodu degranulacji komórek tucznych u małp cynomolgus.

Przewlekłe stosowanie omalizumabu w dawkach do 250 mg/kg mc. (stanowiących więcej niż 14-krotność maksymalnej dopuszczalnej dawki klinicznej wynoszącej 17,5 mg/kg mc. zgodnie z zalecaną tabelą dawkowania) było dobrze tolerowane przez naczelne inne niż człowiek (zarówno dorosłe jak i młode zwierzęta), z wyjątkiem związanego z dawką i zależnego od wieku zmniejszenia liczby płytek krwi u młodych osobników o większej wrażliwości. Stężenie leku w surowicy potrzebne, by uzyskać 50% zmniejszenie liczby płytek krwi w porównaniu do wartości wyjściowych u dorosłych małp cynomolgus było około 4 do 20 razy większe niż przewidywane maksymalne stężenie leku w surowicy w warunkach klinicznych. Ponadto, u małp cynomolgus w miejscu podania leku obserwowano ostry krwotok i stan zapalny.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań nad rakotwórczym działaniem omalizumabu.

W badaniach wpływu omalizumabu na reprodukcję małp cynomolgus podskórne dawki do 75 mg/kg omalizumabu (około 12-krotnie większa ekspozycja w oparciu o wartości AUC w 28. dniu leczenia dla dawki 75 mg/kg w porównaniu z maksymalną dawką stosowaną u ludzi) nie wpływały toksycznie na matkę, nie działały embriotoksycznie lub teratogennie, gdy lek podawany był przez cały okres organogenezy i nie powodowały działań niepożądanych na płód i rozwój nowonarodzonych osobników, gdy lek podawano w ostatnim okresie ciąży, podczas porodu i w okresie karmienia piersią.

Omalizumab jest wydzielany z mlekiem samic małp cynomolgus. Stężenia omalizumabu w mleku stanowiły 1,5% stężenia leku we krwi matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-argininy chlorowodorek
L-histydyny chlorowodorek
L-histydyna
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

1 rok.

Okres ważności uwzględnia potencjalne skoki temperatury. Łączny czas przechowywania produktu w temperaturze 25°C wynosi 4 godziny. W razie potrzeby, produkt można odłożyć z powrotem do lodówki w celu późniejszego zastosowania, jednak czynność ta nie może być wykonana więcej niż jeden raz.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml roztworu w cylindrze ampulko-strzykawki (szkło typu I) z igłą (ze stali nierdzewnej), (typu I) końcówką tłoka (z gumy bezłateksowej) oraz osłonką na igłę (bezłateksową). Opakowania zawierające 1, 4 lub 10 ampulko-strzykawek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed zakończeniem iniekcji nie należy dotykać zacisków aktywujących, aby nie doszło do przedwczesnego nakrycia igły osłoną.

Użycie strzykawki

1. Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną do góry, należy ostrożnie zdjąć ze strzykawki osłonkę igły i wyrzucić ją. Nie należy dotykać odsłoniętej igły. Następnie delikatnie opukać strzykawkę palcem aż pęcherzyki powietrza przemieszczą się do jej górnej części. Powoli naciskać tłok wypychając pęcherzyki powietrza ze strzykawki, uważając, by nie doszło do niezamierzonego wydostania się roztworu.
2. Delikatnie chwycić skórę w miejscu wstrzyknięcia i wprowadzić igłę.
3. Trzymając palcami za kołnierz strzykawki powoli opuszczać tłok do samego końca. Jeśli jakkolwiek ilość roztworu wycieka z miejsca wstrzyknięcia należy głębiej wprowadzić igłę.
4. Utrzymując tłok całkowicie wciśnięty ostrożnie wysunąć igłę z miejsca wstrzyknięcia po linii prostej.
5. Powoli zwolnić tłok i poczekać aż osłona igły automatycznie zakryje igłę.

Wskazówki dotyczące usuwania leku

Zużytą strzykawkę należy natychmiast wyrzucić do pojemnika na odpady medyczne niebezpieczne.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25/10/2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25/10/2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
NIEMCY

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

• **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1 do Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa, zgodnie z wersją 4.2 z dnia 11 grudnia 2009 r. Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2. wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSURy: Podmiot odpowiedzialny będzie składać okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania cyklicznie co 6 miesięcy, o ile CHMP nie zdecyduje inaczej.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xolair 75 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Omalizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 75 mg omalizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: sacharoza, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny i polisorbat 20.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 x fiolka 75 mg
1 x 2 ml ampułka z rozpuszczalnikiem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Stosować ściśle według zaleceń lekarza.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Zużyć bezpośrednio po odtworzeniu (można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C maksymalnie przez 8 godzin lub w temperaturze 30°C przez 4 godziny).

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/319/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Xolair 75 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Xolair 75 mg proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań
Omalizumab
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

75 mg

6. INNE

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA AMPULCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik dla produktu Xolair
Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

Użyć 0,9 ml, resztę wyrzucić.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE 1 FIOŁKĘ I 1 AMPUŁKĘ JAKO
OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE (ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xolair 150 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Omalizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 150 mg omalizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: sacharoza, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny i polisorbat 20.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 x fiolka 150 mg
1 x 2 ml ampułka z rozpuszczalnikiem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Stosować ściśle według zaleceń lekarza.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Zużyć bezpośrednio po odtworzeniu (można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C maksymalnie przez 8 godzin lub w temperaturze 30°C przez 4 godziny).

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/319/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Xolair 150 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA POŚREDNIEGO WCHODZĄCEGO W SKŁAD OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xolair 150 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Omalizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 150 mg omalizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: sacharoza, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny i polisorbat 20.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 x fiolka 150 mg
1 x 2 ml ampułka z rozpuszczalnikiem
Składowa opakowania zbiorczego zawierającego 4 opakowania, z których każde zawiera 1 fiolkę i 1 ampułkę.
Składowa opakowania zbiorczego zawierającego 10 opakowań, z których każde zawiera 1 fiolkę i 1 ampułkę.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Stosować ściśle według zaleceń lekarza.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Zużyć bezpośrednio po odtworzeniu (można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C maksymalnie przez 8 godzin lub w temperaturze 30°C przez 4 godziny).

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/319/003 Opakowanie zbiorcze zawierające 4 opakowania

EU/1/05/319/004 Opakowanie zbiorcze zawierające 10 opakowań

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Xolair 150 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPASKA NA OPAKOWANIACH ZBIORCZYCH OWINIĘTYCH W FOLIE
(ZAWIERAJĄCA BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xolair 150 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Omalizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 150 mg omalizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: sacharoza, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny i polisorbat 20.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Opakowanie zbiorcze zawierające 4 opakowania, z których każde zawiera 1 fiolkę (150 mg) i 1 ampułkę z rozpuszczalnikiem (2 ml).
Opakowanie zbiorcze zawierające 10 opakowań, z których każde zawiera 1 fiolkę (150 mg) i 1 ampułkę z rozpuszczalnikiem (2 ml).

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Stosować ściśle według zaleceń lekarza.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Zużyć bezpośrednio po odtworzeniu (można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C maksymalnie przez 8 godzin lub w temperaturze 30°C przez 4 godziny).

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/319/003 Opakowanie zbiorcze zawierające 4 opakowania

EU/1/05/319/004 Opakowanie zbiorcze zawierające 10 opakowań

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Xolair 150 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Xolair 150 mg proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań
Omalizumab
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

150 mg

6. INNE

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA AMPULCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik dla produktu Xolair
Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

Użyć 1,4 ml, resztę wyrzucić.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań
Omalizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampulko-strzykawka zawierająca 0,5 ml roztworu zawiera 75 mg omalizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: L-argininy chlorowodorek, L-histydyny chlorowodorek, L-histydynę, polisorbat 20, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
Jedna ampulko-strzykawka zawierająca 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy stosować wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Zużytą strzykawkę należy natychmiast wyrzucić do pojemnika na odpady medyczne specyficzne niebezpieczne.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/319/005 75 mg roztwór do wstrzykiwań

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Xolair 75 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH
(ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań
Omalizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampułko-strzykawka zawierająca 0,5 ml roztworu zawiera 75 mg omalizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: L-argininy chlorowodorek, L-histydyny chlorowodorek, L-histydynę, polisorbat 20, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze zawierające 4 opakowania pośrednie, z których każde zawiera 1 ampułko-strzykawkę z 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Opakowanie zbiorcze zawierające 10 opakowań pośrednich, z których każde zawiera 1 ampułko-strzykawkę z 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy stosować wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Zużytą strzykawkę należy natychmiast wyrzucić do pojemnika na odpady medyczne specyficzne niebezpieczne.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU)

EU/1/05/319/006	75 mg roztwór do wstrzykiwań (4)
EU/1/05/319/007	75 mg roztwór do wstrzykiwań (10)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Xolair 75 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA POŚREDNIEGO WCHODZĄCEGO W SKŁAD OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań
Omalizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampułko-strzykawka zawierająca 0,5 ml roztworu zawiera 75 mg omalizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: L-argininy chlorowodorek, L-histydyny chlorowodorek, L-histydynę, polisorbat 20, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 4 opakowania, z których każde zawiera 1 ampułko-strzykawkę z 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 10 opakowań, z których każde zawiera 1 ampułko-strzykawkę z 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy stosować wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Zużytą strzykawkę należy natychmiast wyrzucić do pojemnika na odpady medyczne specyficzne niebezpieczne.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/319/006	75 mg roztwór do wstrzykiwań (4)
EU/1/05/319/007	75 mg roztwór do wstrzykiwań (10)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Xolair 75 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER DLA AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań
Omalizumab
Podanie podskórne.

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań
Omalizumab
Podanie sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xolair 150 mg roztwór do wstrzykiwań
Omalizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampulko-strzykawka zawierająca 1 ml roztworu zawiera 150 mg omalizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: L-argininy chlorowodorek, L-histydyny chlorowodorek, L-histydynę, polisorbat 20, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
Jedna ampulko-strzykawka zawierająca 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy stosować wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Zużytą strzykawkę należy natychmiast wyrzucić do pojemnika na odpady medyczne specyficzne niebezpieczne.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/319/008 150 mg roztwór do wstrzykiwań

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Xolair 150 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH
(ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xolair 150 mg roztwór do wstrzykiwań
Omalizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampułko-strzykawka zawierająca 1 ml roztworu zawiera 150 mg omalizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: L-argininy chlorowodorek, L-histydyny chlorowodorek, L-histydynę, polisorbat 20, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze zawierające 4 opakowania pośrednie, z których każde zawiera 1 ampułko-strzykawkę z 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Opakowanie zbiorcze zawierające 10 opakowań pośrednich, z których każde zawiera 1 ampułko-strzykawkę z 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy stosować wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Zużytą strzykawkę należy natychmiast wyrzucić do pojemnika na odpady medyczne specyficzne niebezpieczne.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU)

EU/1/05/319/009	150 mg roztwór do wstrzykiwań (4)
EU/1/05/319/010	150 mg roztwór do wstrzykiwań (10)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Xolair 150 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA POŚREDNIEGO WCHODZĄCEGO W SKŁAD OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xolair 150 mg roztwór do wstrzykiwań
Omalizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampułko-strzykawka zawierająca 1 ml roztworu zawiera 150 mg omalizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: L-argininy chlorowodorek, L-histydyny chlorowodorek, L-histydynę, polisorbat 20, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 4 opakowania, z których każde zawiera 1 ampułko-strzykawkę z 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 10 opakowań, z których każde zawiera 1 ampułko-strzykawkę z 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy stosować wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Zużytą strzykawkę należy natychmiast wyrzucić do pojemnika na odpady medyczne specyficzne niebezpieczne.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/319/009	150 mg roztwór do wstrzykiwań (4)
EU/1/05/319/010	150 mg roztwór do wstrzykiwań (10)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Xolair 150 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER DLA AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xolair 150 mg roztwór do wstrzykiwań
Omalizumab
Podanie podskórne.

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Xolair 150 mg roztwór do wstrzykiwań
Omalizumab
Podanie sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Xolair 75 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Omalizumab

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku Xolair.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości. Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Xolair i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Xolair
3. W jaki sposób podawany jest lek Xolair
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xolair
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK XOLAIR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Substancją czynną leku Xolair jest omalizumab. Omalizumab jest białkiem wytworzonym przez człowieka, które jest podobne do naturalnego białka wytwarzanego przez organizm. Należy do grupy leków nazywanych przeciwciałami monoklonalnymi. Stosuje się go w celu zapobiegania zaostrzeniu astmy przez kontrolowanie objawów ciężkiej astmy alergicznej u dorosłych i dzieci (w wieku 6 lat i starszych), którzy stosują już leki przeciwestmatyczne, ale u których objawy astmy nie są dobrze kontrolowane za pomocą leków, takich jak wziewne steroidy w dużych dawkach lub wziewni beta-agoniści.

Xolair działa poprzez blokowanie substancji zwanej immunoglobuliną E (IgE) wytwarzanej przez organizm człowieka. IgE odgrywa kluczową rolę w powstawaniu astmy alergicznej.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PODANIEM LEKU XOLAIR

Kiedy nie podawać pacjentowi leku Xolair:

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na omalizumab lub którykolwiek z pozostałych składników leku Xolair. Składniki leku wymieniono w punkcie 6 tej ulotki.

Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony na jakikolwiek ze składników leku, powinien powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu, gdyż u takiego pacjenta nie należy stosować leku Xolair.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Xolair:

Lek Xolair zawiera białko, a białka mogą powodować poważne reakcje alergiczne u niektórych osób. Do objawów należą wysypka, trudności w oddychaniu, obrzęk lub uczucie omdlenia. Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja alergiczna po zastosowaniu leku Xolair, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

U pacjentów leczonych lekiem Xolair obserwowano reakcję alergiczną określonego rodzaju, nazywaną chorobą posurowiczą. Objawem choroby posurowiczej może być jeden lub kilka z wymienionych poniżej objawów: ból stawów z towarzyszącym mu obrzękiem lub bez obrzęku, lub ze sztywnością, wysypka, gorączka, obrzęk węzłów chłonnych, ból mięśni. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, lub szczególnie, jeśli u pacjenta wystąpi jakakolwiek kombinacja wymienionych objawów, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

U pacjentów leczonych lekiem Xolair obserwowano występowanie zespołu Churga-Straussa i zespołu hipereozynofilii. Objawem może być jeden lub kilka z następujących objawów: obrzęk, ból lub wysypka w okolicy naczyń krwionośnych lub limfatycznych, duże stężenie określonego rodzaju krwinek białych (znacząca eozynofilia), narastające trudności w oddychaniu, obrzęk błony śluzowej nosa, problemy z sercem, ból, zdrętwienie lub uczucie mrowienia rąk i nóg. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, lub szczególnie, jeśli u pacjenta wystąpi jakakolwiek kombinacja wymienionych objawów, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Przed zastosowaniem leku Xolair należy porozmawiać z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami lub wątrobą.
- jeśli u pacjenta stwierdzono zaburzenie, w którym jego układ odpornościowy atakuje części organizmu pacjenta (chorobę autoimmunologiczną).
- jeśli pacjent mieszka w rejonie, w którym często występują zakażenia pasożytnicze lub jeśli podróżuje do takiego rejonu. Lek Xolair może zmniejszać odporność pacjenta na takie zakażenia.

Lek Xolair nie leczy ostrych objawów astmy, takich jak nagły napad astmy. Dlatego nie należy stosować leku Xolair do leczenia takich objawów.

Lek Xolair nie jest przeznaczony do zapobiegania lub leczenia innych stanów typu alergicznego, takich jak nagłe reakcje alergiczne, zespół hiper-IgE (dziedziczne zaburzenie immunologiczne), aspergiloza (choroba płuc o podłożu grzybiczym), alergia pokarmowa, wyprysk lub katar sienny.

Dzieci (w wieku poniżej 6 lat)

Leku Xolair nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 6 lat. Brak wystarczających danych w tej grupie wiekowej.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Jest to szczególnie ważne, jeśli pacjent przyjmuje:

- leki stosowane w leczeniu zakażeń wywołanych przez pasożyty, ponieważ lek Xolair może zmniejszać działanie tych leków,
- wziewnych kortykosteroidów i innych leków stosowanych w astmie alergicznej.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku Xolair w czasie ciąży, chyba że lekarz uzna to za konieczne.

Jeśli pacjentka planuje ciążę, powinna poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem leczenia lekiem Xolair. Lekarz omówi korzyści i potencjalne ryzyko przyjmowania tego leku podczas ciąży.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania leku Xolair, powinna natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego.

Nie należy stosować leku Xolair w czasie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Xolair wpływał na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. W JAKI SPOSÓB PODAWANY JEST LEK XOLAIR

Instrukcje dotyczące sposobu stosowania leku Xolair przedstawiono w rozdziale „Informacje dla pracowników służby zdrowia”.

Lekarz lub pielęgniarka podaje lek Xolair we wstrzyknięciu pod skórę (podskórnym).

Lekarz ustali odpowiednią dawkę leku Xolair i częstość jej podawania. Zależy to od masy ciała pacjenta i wyników badań krwi przeprowadzonych przed rozpoczęciem leczenia w celu określenia ilości IgE we krwi.

Należy przestrzegać wszystkich zaleceń lekarza lub pielęgniarki.

Ile leku pacjent otrzyma

Każdorazowo pacjent otrzyma od 1 do 4 wstrzyknięć leku. Zastrzyki będą podawane co dwa tygodnie lub co cztery tygodnie.

Podczas leczenia lekiem Xolair wymagane jest, aby pacjent kontynuował dotychczasowe leczenie przeciwastmatyczne. Nie należy przerywać przyjmowania żadnych leków stosowanych w astmie bez porozumienia z lekarzem prowadzącym.

Po rozpoczęciu leczenia lekiem Xolair pacjent może nie stwierdzić natychmiastowej poprawy. Pełny efekt leczenia występuje zazwyczaj po 12 do 16 tygodniach.

Stosowanie u dzieci

Lek Xolair można stosować u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych, które otrzymują już leki przeciwastmatyczne, ale u których objawy astmy nie są dobrze kontrolowane za pomocą leków, takich jak wziewne steroidy w dużych dawkach lub wziewni beta-agoniści. Lekarz ustali, jaką dawkę leku należy zastosować u dziecka i jak często należy ją podawać. Będzie ona zależała od masy ciała dziecka oraz od wyników badania krwi przeprowadzonego przed rozpoczęciem leczenia w celu określenia ilości IgE we krwi dziecka.

Pominięcie zastosowania leku Xolair

Należy skontaktować się z lekarzem lub ze szpitalem tak szybko jak to możliwe, aby ponownie ustalić datę wizyty.

Przerwanie stosowania leku Xolair

Nie należy przerywać stosowania leku Xolair, chyba że tak zalecił lekarz. Przerwanie lub zakończenie stosowania leku Xolair może spowodować nawrót objawów astmy.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Xolair może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane leku Xolair są zazwyczaj łagodne do umiarkowanych, ale czasami mogą być ciężkie.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych, które wymieniono poniżej, została określona zgodnie z następującą konwencją:

Bardzo często	występują u więcej niż 1 pacjenta na 10
Często	występują u 1 do 10 pacjentów na 100
Niezbyt często	występują u 1 do 10 pacjentów na 1 000
Rzadko	występują u 1 do 10 pacjentów na 10 000
Bardzo rzadko	występują u mniej niż 1 pacjenta na 10 000
Nieznana	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Do ciężkich działań niepożądanych należą:

Rzadkie działania niepożądane

- Nagłe występujące ciężkie reakcje alergiczne: w przypadku zauważenia któregośkolwiek z ciężkich objawów alergii występujących nagle lub jednoczesnego występowania objawów, takich jak wysypka, świąd lub pokrzywka na skórze, obrzęk twarzy, ust, języka, krtani, tchawicy lub innych części ciała, przyspieszone bicie serca, zawroty głowy i uczucie pustki w głowie, zadyszka, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu, lub wystąpienia jakichkolwiek innych, nowych objawów, należy natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę.

Częstość nieznana

- Rozwój jednego lub więcej z następujących objawów: obrzęk, ból lub wysypka w okolicy naczyń krwionośnych lub limfatycznych, duże stężenie określonego rodzaju krwinek białych (znacząca eozynofilia), narastające trudności w oddychaniu, obrzęk błony śluzowej nosa, problemy z sercem, ból, zdrętwienie, uczucie mrowienia w rękach i nogach (objawy tzw. „zespołu Churga-Straussa lub zespołu hipereozynofilii”).
- Mała liczba płytek krwi z objawami, takimi jak krwawienie lub łatwiejsze niż zazwyczaj powstawanie siniaków.
- Rozwój jakiegokolwiek z następujących objawów, szczególnie występujących w kombinacji: ból stawów z obrzękiem lub bez obrzęku lub sztywność, wysypka, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, ból mięśni (objawy choroby posurowiczej).

W razie wystąpienia któregośkolwiek z tych działań, należy natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę.

Do innych działań niepożądanych należą:

Bardzo częste działania niepożądane

- gorączka (u dzieci)

Częste działania niepożądane

- reakcje w miejscu podania, w tym ból, obrzęk, świąd i zaczerwienienie
- ból w nadbrzuszu (u dzieci)
- ból głowy (bardzo często u dzieci)

Niezbyt częste działania niepożądane

- zawroty głowy, senność lub zmęczenie
- mrowienie lub drętwienie dłoni i stóp
- omdlenia, niskie ciśnienie krwi podczas siadania lub wstawania (niedociśnienie ortostatyczne), zaczerwienienie twarzy
- ból gardła, kaszel, ostre zaburzenia oddychania
- nudności, biegunka, niestrawność
- świąd, pokrzywka, wysypka, zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne
- zwiększenie masy ciała
- objawy jak w grypie
- obrzęk ramion

Rzadkie działania niepożądane

- zakażenie pasożytnicze

Częstość nieznana

- ból stawów, ból mięśni i obrzęk stawów
- utrata włosów

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK XOLAIR

- Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Xolair

- Substancją czynną leku jest omalizumab. Jedna fiolka zawiera 75 mg omalizumabu. Po odtworzeniu jedna fiolka zawiera 125 mg/ml omalizumabu (75 mg w 0,6 ml).
- Ponadto lek zawiera sacharozę, L-histydynę, L-histydyny chlorowodorek jednowodny i polisorbat 20.

Jak wygląda lek Xolair i co zawiera opakowanie

Xolair 75 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostarczany w postaci białawego proszku w niewielkiej szklanej fiolce razem z ampulką zawierającą 2 ml wody do wstrzykiwań. Proszek jest rozpuszczany w wodzie przed wstrzyknięciem przez lekarza lub pielęgniarkę.

Xolair jest dostępny w opakowaniach zawierających jedną fiolkę z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jedną ampulkę zawierającą 2 ml wody do wstrzykiwań.

Xolair jest także dostępny w fiolkach zawierających 150 mg omalizumabu.

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

Wytwórca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
NIEMCY

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Data zatwierdzenia ulotki

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>

INFORMACJE DLA PRACOWNIKÓW SŁUŻBY ZDROWIA

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Rozpuszczenie liofilizowanych produktów leczniczych trwa 15-20 minut, jednak w niektórych przypadkach może potrwać dłużej. Całkowicie odtworzony produkt leczniczy będzie klarowny lub lekko opalizujący, z kilkoma małymi pęcherzykami lub pianą przy brzegach fiolki. Ze względu na lepkość odtworzonego produktu leczniczego, należy dołożyć starań, by pobrać z fiolki cały produkt leczniczy, a następnie usunąć powietrze i nadmiar roztworu ze strzykawki, aby uzyskać 0,6 ml.

Aby przygotować produkt leczniczy Xolair 75 mg do podania podskórnego należy postępować zgodnie z podaną instrukcją:

1. Do strzykawki wyposażonej w grubą igłę nr 18 o dużej średnicy pobrać z ampułki 0,9 ml wody do wstrzykiwań.
2. Wprowadzić igłę do fiolki umieszczonej pionowo na płaskiej powierzchni, a następnie, przestrzegając zasad aseptyki, wstrzyknąć wodę do wstrzykiwań do fiolki zawierającej liofilizowany proszek, kierując wodę do wstrzykiwań bezpośrednio na proszek.
3. Trzymając fiolkę w pozycji pionowej, energicznie obracać fiolką (nie wstrząsać) przez około 1 minutę tak, by równomiernie zmoczyć proszek.
4. Aby ułatwić rozpuszczenie proszku, po zakończeniu czynności opisanych w punkcie 3, delikatnie obracać fiolką przez 5-10 sekund w odstępach około 5 minutowych, aby wszelkie cząstki stałe rozpuściły się.

Należy zwrócić uwagę, że w niektórych przypadkach całkowite rozpuszczenie proszku może potrwać dłużej niż 20 minut. W takim przypadku należy powtarzać czynności opisane w punkcie 4, aż do chwili, gdy w roztworze nie będzie widać żadnych cząstek przypominających wyglądem żel.

Po całkowitym rozpuszczeniu produktu leczniczego w roztworze nie powinny znajdować się żadne widoczne cząstki przypominające wyglądem żel. Często występują natomiast małe pęcherzyki powietrza lub bąbelki piany przy brzegach fiolki. Odtworzony produkt leczniczy będzie klarowny lub lekko opalizujący. Nie stosować, jeśli w fiolce znajdują się cząstki stałe.

5. Odwrócić fiolkę do góry dnem na co najmniej 15 sekund, tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Wziąć nową strzykawkę o pojemności 3 ml, wyposażoną w igłę nr 18 o dużej średnicy i wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w roztworze w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca, tak, by pobrać cały roztwór z odwróconej fiolki.
6. Zmienić igłę nr 18 na igłę nr 25 przeznaczoną do wstrzyknięć podskórnych.
7. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu, tak, by uzyskać żądaną dawkę 0,6 ml. W strzykawce może pozostać cienka warstwa pęcherzyków na powierzchni roztworu. Ze względu na nieznaczną lepkość roztworu, czas wstrzyknięcia podskórnego może wynieść 5-10 sekund.

W każdej fiolce znajduje się dawka 0,6 ml (75 mg) produktu leczniczego Xolair.

8. Lek podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę mięśnia naramiennego lub w udo.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Xolair 150 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Omalizumab

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku Xolair.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości. Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Xolair i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Xolair
3. W jaki sposób podawany jest lek Xolair
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xolair
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK XOLAIR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Substancją czynną leku Xolair jest omalizumab. Omalizumab jest białkiem wytworzonym przez człowieka, które jest podobne do naturalnego białka wytwarzanego przez organizm. Należy do grupy leków nazywanych przeciwciałami monoklonalnymi. Stosuje się go w celu zapobiegania zaostrzeniu astmy przez kontrolowanie objawów ciężkiej astmy alergicznej u dorosłych i dzieci (w wieku 6 lat i starszych), którzy stosują już leki przeciwestmatyczne, ale u których objawy astmy nie są dobrze kontrolowane za pomocą leków, takich jak wziewne steroidy w dużych dawkach lub wziewni beta-agoniści.

Xolair działa poprzez blokowanie substancji zwanej immunoglobuliną E (IgE) wytwarzanej przez organizm człowieka. IgE odgrywa kluczową rolę w powstawaniu astmy alergicznej.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PODANIEM LEKU XOLAIR

Kiedy nie podawać pacjentowi leku Xolair:

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na omalizumab lub którykolwiek z pozostałych składników leku Xolair. Składniki leku wymieniono w punkcie 6 tej ulotki.

Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony na jakikolwiek ze składników leku, powinien powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu, gdyż u takiego pacjenta nie należy stosować leku Xolair.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Xolair:

Lek Xolair zawiera białko, a białka mogą powodować poważne reakcje alergiczne u niektórych osób. Do objawów należą wysypka, trudności w oddychaniu, obrzęk lub uczucie omdlenia. Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja alergiczna po zastosowaniu leku Xolair, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

U pacjentów leczonych lekiem Xolair obserwowano reakcję alergiczną określonego rodzaju, nazywaną chorobą posurowiczą. Objawem choroby posurowiczej może być jeden lub kilka z wymienionych poniżej objawów: ból stawów z towarzyszącym mu obrzękiem lub bez obrzęku, lub ze sztywnością, wysypka, gorączka, obrzęk węzłów chłonnych, ból mięśni. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, lub szczególnie, jeśli u pacjenta wystąpi jakakolwiek kombinacja wymienionych objawów, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

U pacjentów leczonych lekiem Xolair obserwowano występowanie zespołu Churga-Straussa i zespołu hipereozynofilii. Objawem może być jeden lub kilka z następujących objawów: obrzęk, ból lub wysypka w okolicy naczyń krwionośnych lub limfatycznych, duże stężenie określonego rodzaju krwinek białych (znacząca eozynofilia), narastające trudności w oddychaniu, obrzęk błony śluzowej nosa, problemy z sercem, ból, zdrętwienie lub uczucie mrowienia rąk i nóg. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, lub szczególnie, jeśli u pacjenta wystąpi jakakolwiek kombinacja wymienionych objawów, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Przed zastosowaniem leku Xolair należy porozmawiać z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami lub wątrobą.
- jeśli u pacjenta stwierdzono zaburzenie, w którym jego układ odpornościowy atakuje części organizmu pacjenta (chorobę autoimmunologiczną).
- jeśli pacjent mieszka w rejonie, w którym często występują zakażenia pasożytnicze lub jeśli podróżuje do takiego rejonu. Lek Xolair może zmniejszać odporność pacjenta na takie zakażenia.

Lek Xolair nie leczy ostrych objawów astmy, takich jak nagły napad astmy. Dlatego nie należy stosować leku Xolair do leczenia takich objawów.

Lek Xolair nie jest przeznaczony do zapobiegania lub leczenia innych stanów typu alergicznego, takich jak nagłe reakcje alergiczne, zespół hiper-IgE (dziedziczne zaburzenie immunologiczne), aspergiloza (choroba płuc o podłożu grzybiczym), alergia pokarmowa, wyprysk lub katar sienny.

Dzieci (w wieku poniżej 6 lat)

Leku Xolair nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 6 lat. Brak wystarczających danych w tej grupie wiekowej.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Jest to szczególnie ważne, jeśli pacjent przyjmuje:

- leki stosowane w leczeniu zakażeń wywołanych przez pasożyty, ponieważ lek Xolair może zmniejszać działanie tych leków,
- wziewnych kortykosteroidów i innych leków stosowanych w astmie alergicznej.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku Xolair w czasie ciąży, chyba że lekarz uzna to za konieczne.

Jeśli pacjentka planuje ciążę, powinna poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem leczenia lekiem Xolair. Lekarz omówi korzyści i potencjalne ryzyko przyjmowania tego leku podczas ciąży.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania leku Xolair, powinna natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego.

Nie należy stosować leku Xolair w czasie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Xolair wpływał na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. W JAKI SPOSÓB PODAWANY JEST LEK XOLAIR

Instrukcje dotyczące sposobu stosowania leku Xolair przedstawiono w rozdziale „Informacje dla pracowników służby zdrowia”.

Lekarz lub pielęgniarka podaje lek Xolair we wstrzyknięciu pod skórę (podskórnym).

Lekarz ustali odpowiednią dawkę leku Xolair i częstość jej podawania. Zależy to od masy ciała pacjenta i wyników badań krwi przeprowadzonych przed rozpoczęciem leczenia w celu określenia ilości IgE we krwi.

Należy przestrzegać wszystkich zaleceń lekarza lub pielęgniarki.

Ile leku pacjent otrzyma

Każdorazowo pacjent otrzyma od 1 do 4 wstrzyknięć leku. Zastrzyki będą podawane co dwa tygodnie lub co cztery tygodnie.

Podczas leczenia lekiem Xolair wymagane jest, aby pacjent kontynuował dotychczasowe leczenie przeciwastmatyczne. Nie należy przerywać przyjmowania żadnych leków stosowanych w astmie bez porozumienia z lekarzem prowadzącym.

Po rozpoczęciu leczenia lekiem Xolair pacjent może nie stwierdzić natychmiastowej poprawy. Pełny efekt leczenia występuje zazwyczaj po 12 do 16 tygodniach.

Stosowanie u dzieci

Lek Xolair można stosować u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych, które otrzymują już leki przeciwastmatyczne, ale u których objawy astmy nie są dobrze kontrolowane za pomocą leków, takich jak wziewne steroidy w dużych dawkach lub wziewni beta-agoniści. Lekarz ustali, jaką dawkę leku należy zastosować u dziecka i jak często należy ją podawać. Będzie ona zależała od masy ciała dziecka oraz od wyników badania krwi przeprowadzonego przed rozpoczęciem leczenia w celu określenia ilości IgE we krwi dziecka.

Pominięcie zastosowania leku Xolair

Należy skontaktować się z lekarzem lub ze szpitalem tak szybko jak to możliwe, aby ponownie ustalić datę wizyty.

Przerwanie stosowania leku Xolair

Nie należy przerywać stosowania leku Xolair, chyba że tak zalecił lekarz. Przerwanie lub zakończenie stosowania leku Xolair może spowodować nawrót objawów astmy.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Xolair może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane leku Xolair są zazwyczaj łagodne do umiarkowanych, ale czasami mogą być ciężkie.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych, które wymieniono poniżej, została określona zgodnie z następującą konwencją:

Bardzo często	występują u więcej niż 1 pacjenta na 10
Często	występują u 1 do 10 pacjentów na 100
Niezbyt często	występują u 1 do 10 pacjentów na 1 000
Rzadko	występują u 1 do 10 pacjentów na 10 000
Bardzo rzadko	występują u mniej niż 1 pacjenta na 10 000
Nieznana	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Do ciężkich działań niepożądanych należą:

Rzadkie działania niepożądane

- Nagłe występujące ciężkie reakcje alergiczne: w przypadku zauważenia któregośkolwiek z ciężkich objawów alergii występujących nagle lub jednoczesnego występowania objawów, takich jak wysypka, świąd lub pokrzywka na skórze, obrzęk twarzy, ust, języka, krtani, tchawicy lub innych części ciała, przyspieszone bicie serca, zawroty głowy i uczucie pustki w głowie, zadyszka, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu, lub wystąpienia jakichkolwiek innych, nowych objawów, należy natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę.

Częstość nieznana

- Rozwój jednego lub więcej z następujących objawów: obrzęk, ból lub wysypka w okolicy naczyń krwionośnych lub limfatycznych, duże stężenie określonego rodzaju krwinek białych (znacząca eozynofilia), narastające trudności w oddychaniu, obrzęk błony śluzowej nosa, problemy z sercem, ból, zdrętwienie, uczucie mrowienia w rękach i nogach (objawy tzw. „zespołu Churga-Straussa lub zespołu hipereozynofilii”).
- Mała liczba płytek krwi z objawami, takimi jak krwawienie lub łatwiejsze niż zazwyczaj powstawanie siniaków.
- Rozwój jakiegokolwiek z następujących objawów, szczególnie występujących w kombinacji: ból stawów z obrzękiem lub bez obrzęku lub sztywność, wysypka, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, ból mięśni (objawy choroby posurowiczej).

W razie wystąpienia któregośkolwiek z tych działań, należy natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę.

Do innych działań niepożądanych należą:

Bardzo częste działania niepożądane

- gorączka (u dzieci)

Częste działania niepożądane

- reakcje w miejscu podania, w tym ból, obrzęk, świąd i zaczerwienienie
- ból w nadbrzuszu (u dzieci)
- ból głowy (bardzo często u dzieci)

Niezbyt częste działania niepożądane

- zawroty głowy, senność lub zmęczenie
- mrowienie lub drętwienie dłoni i stóp
- omdlenia, niskie ciśnienie krwi podczas siadania lub wstawania (niedociśnienie ortostatyczne), zaczerwienienie twarzy
- ból gardła, kaszel, ostre zaburzenia oddychania
- nudności, biegunka, niestrawność
- świąd, pokrzywka, wysypka, zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne
- zwiększenie masy ciała
- objawy jak w grypie
- obrzęk ramion

Rzadkie działania niepożądane

- zakażenie pasożytnicze

Częstość nieznana

- ból stawów, ból mięśni i obrzęk stawów
- utrata włosów

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK XOLAIR

- Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Xolair

- Substancją czynną leku jest omalizumab. Jedna fiolka zawiera 150 mg omalizumabu. Po odtworzeniu jedna fiolka zawiera 125 mg/ml omalizumabu (150 mg w 1,2 ml).
- Ponadto lek zawiera sacharozę, L-histydynę, L-histydyny chlorowodorek jednowodny i polisorbat 20.

Jak wygląda lek Xolair i co zawiera opakowanie

Xolair 150 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostarczany w postaci białawego proszku w niewielkiej szklanej fiolce razem z ampulką zawierającą 2 ml wody do wstrzykiwań. Proszek jest rozpuszczany w wodzie przed wstrzyknięciem przez lekarza lub pielęgniarkę.

Xolair jest dostępny w opakowaniach zawierających jedną, cztery lub dziesięć fiolek z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jedną, cztery lub dziesięć ampulek, z których każda zawiera 2 ml wody do wstrzykiwań. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą być dostępne w obrocie.

Xolair jest także dostępny w fiolkach zawierających 75 mg omalizumabu.

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

Wytwórca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
NIEMCY

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 2001

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Data zatwierdzenia ulotki

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>

INFORMACJE DLA PRACOWNIKÓW SŁUŻBY ZDROWIA

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Rozpuszczenie liofilizowanych produktów leczniczych trwa 15-20 minut, jednak w niektórych przypadkach może potrwać dłużej. Całkowicie odtworzony produkt leczniczy będzie klarowny lub lekko opalizujący, z kilkoma małymi pęcherzykami lub pianą przy brzegach fiolki. Ze względu na lepkość odtworzonego produktu leczniczego, należy dołożyć starań, by pobrać z fiolki cały produkt leczniczy, a następnie usunąć powietrze i nadmiar roztworu ze strzykawki, aby uzyskać 1,2 ml.

Aby przygotować produkt leczniczy Xolair 150 mg do podania podskórnego należy postępować zgodnie z podaną instrukcją:

1. Do strzykawki wyposażonej w grubą igłę nr 18 o dużej średnicy pobrać z ampułki 1,4 ml wody do wstrzykiwań.
2. Wprowadzić igłę do fiolki umieszczonej pionowo na płaskiej powierzchni, a następnie, przestrzegając zasad aseptyki, wstrzyknąć wodę do wstrzykiwań do fiolki zawierającej liofilizowany proszek, kierując wodę do wstrzykiwań bezpośrednio na proszek.
3. Trzymając fiolkę w pozycji pionowej, energicznie obracać fiolką (nie wstrząsać) przez około 1 minutę tak, by równomiernie zmoczyć proszek.
4. Aby ułatwić rozpuszczenie proszku, po zakończeniu czynności opisanych w punkcie 3, delikatnie obracać fiolką przez 5-10 sekund w odstępach około 5 minutowych, aby wszelkie cząstki stałe rozpuściły się.

Należy zwrócić uwagę, że w niektórych przypadkach całkowite rozpuszczenie proszku może potrwać dłużej niż 20 minut. W takim przypadku należy powtarzać czynności opisane w punkcie 4, aż do chwili, gdy w roztworze nie będzie widać żadnych cząstek przypominających wyglądem żel.

Po całkowitym rozpuszczeniu produktu leczniczego w roztworze nie powinny znajdować się żadne widoczne cząstki przypominające wyglądem żel. Często występują natomiast małe pęcherzyki powietrza lub bąbelki piany przy brzegach fiolki. Odtworzony produkt leczniczy będzie klarowny lub lekko opalizujący. Nie stosować, jeśli w fiolce znajdują się cząstki stałe.

5. Odwrócić fiolkę do góry dnem na co najmniej 15 sekund, tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Wziąć nową strzykawkę o pojemności 3 ml, wyposażoną w igłę nr 18 o dużej średnicy i wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w roztworze w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca, tak, by pobrać cały roztwór z odwróconej fiolki.
6. Zmienić igłę nr 18 na igłę nr 25 przeznaczoną do wstrzyknięć podskórnych.
7. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu, tak, by uzyskać żądaną dawkę 1,2 ml. W strzykawce może pozostać cienka warstwa pęcherzyków na powierzchni roztworu. Ze względu na nieznaczną lepkość roztworu, czas wstrzyknięcia podskórnego może wynieść 5-10 sekund.

W każdej fiolce znajduje się 1,2 ml (150 mg) produktu leczniczego Xolair. W celu uzyskania dawki 75 mg do strzykawki pobrać 0,6 ml a pozostałość roztworu wyrzucić.

8. Lek podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę mięśnia naramiennego lub w udo.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań
Xolair 150 mg roztwór do wstrzykiwań
Omalizumab

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku Xolair.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości. Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Xolair i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Xolair
3. W jaki sposób podawany jest lek Xolair
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xolair
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK XOLAIR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Substancją czynną leku Xolair jest omalizumab. Omalizumab jest białkiem wytworzonym przez człowieka, które jest podobne do naturalnego białka wytwarzanego przez organizm. Należy do grupy leków nazywanych przeciwciałami monoklonalnymi. Stosuje się go w celu zapobiegania zaostrzeniu astmy przez kontrolowanie objawów ciężkiej astmy alergicznej u dorosłych i dzieci (w wieku 6 lat i starszych), którzy stosują już leki przeciwastmatyczne, ale u których objawy astmy nie są dobrze kontrolowane za pomocą leków takich jak wziewne steroidy w dużych dawkach lub wziewni beta-agoniści.

Xolair działa poprzez blokowanie substancji zwanej immunoglobuliną E (IgE) wytwarzanej przez organizm człowieka. IgE odgrywa kluczową rolę w powstawaniu astmy alergicznej.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PODANIEM LEKU XOLAIR

Kiedy nie podawać pacjentowi leku Xolair

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na omalizumab lub którykolwiek z pozostałych składników leku Xolair. Składniki leku wymieniono w punkcie 6 tej ulotki.

Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony na jakikolwiek ze składników leku, powinien powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu, gdyż u takiego pacjenta nie należy stosować leku Xolair.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Xolair

Lek Xolair zawiera białko, a białka mogą powodować poważne reakcje alergiczne u niektórych osób. Do objawów należą wysypka, trudności w oddychaniu, obrzęk lub uczucie omdlenia. Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja alergiczna po zastosowaniu leku Xolair, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

U pacjentów leczonych lekiem Xolair obserwowano reakcję alergiczną określonego rodzaju, nazywaną chorobą posurowiczą. Objawem choroby posurowiczej może być jeden lub kilka z wymienionych poniżej objawów: ból stawów z towarzyszącym mu obrzękiem lub bez obrzęku, lub ze sztywnością, wysypka, gorączka, obrzęk węzłów chłonnych, ból mięśni. Jeśli u pacjenta wystąpi

którykolwiek z wymienionych objawów, lub szczególnie, jeśli u pacjenta wystąpi jakakolwiek kombinacja wymienionych objawów, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

U pacjentów leczonych lekiem Xolair obserwowano występowanie zespołu Churga-Straussa i zespołu hipereozynofilii. Objawem może być jeden lub kilka z następujących objawów: obrzęk, ból lub wysypka w okolicy naczyń krwionośnych lub limfatycznych, duże stężenie określonego rodzaju krwinek białych (znacząca eozynofilia), narastające trudności w oddychaniu, obrzęk błony śluzowej nosa, problemy z sercem, ból, zdrętwienie lub uczucie mrowienia rąk i nóg. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, lub szczególnie, jeśli u pacjenta wystąpi jakakolwiek kombinacja wymienionych objawów, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Przed zastosowaniem leku Xolair należy porozmawiać z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami lub wątrobą.
- jeśli u pacjenta stwierdzono zaburzenie, w którym jego układ odpornościowy atakuje części organizmu pacjenta (chorobę autoimmunologiczną).
- jeśli pacjent mieszka w rejonie, w którym często występują zakażenia pasożytnicze lub jeśli podróżuje do takiego rejonu. Lek Xolair może zmniejszać odporność pacjenta na takie zakażenia.

Lek Xolair nie leczy ostrych objawów astmy, takich jak nagły napad astmy. Dlatego, nie należy stosować leku Xolair do leczenia takich objawów.

Lek Xolair nie jest przeznaczony do zapobiegania lub leczenia innych stanów typu alergicznego, takich jak nagłe reakcje alergiczne, zespół hiper-IgE (dziedziczne zaburzenie immunologiczne), aspergiloza (choroba płuc o podłożu grzybiczym), alergia pokarmowa, wyprysk lub katar sienny.

Dzieci (w wieku poniżej 6 lat)

Leku Xolair nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 6 lat. Brak wystarczających danych w tej grupie wiekowej.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Jest to szczególnie ważne, jeśli pacjent przyjmuje:

- leki stosowane w leczeniu zakażeń wywołanych przez pasożyty, ponieważ lek Xolair może zmniejszać działanie tych leków,
- wziewnych kortykosteroidów i innych leków stosowanych w astmie alergicznej.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku Xolair w czasie ciąży, chyba że lekarz uzna to za konieczne.

Jeśli pacjentka planuje ciążę, powinna poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem leczenia lekiem Xolair. Lekarz omówi korzyści i potencjalne ryzyko przyjmowania tego leku podczas ciąży.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania leku Xolair, powinna natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego.

Nie należy stosować leku Xolair w czasie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Xolair wpływał na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. W JAKI SPOSÓB PODAWANY JEST LEK XOLAIR

Instrukcje dotyczące sposobu stosowania leku Xolair przedstawiono w rozdziale „Informacje dla pracowników służby zdrowia”.

Lekarz lub pielęgniarka podaje lek Xolair we wstrzyknięciu pod skórę (podskórnym).

Lekarz ustali odpowiednią dawkę leku Xolair i częstość jej podawania. Zależy to od masy ciała pacjenta i wyników badań krwi przeprowadzonych przed rozpoczęciem leczenia w celu określenia ilości IgE we krwi.

Należy przestrzegać wszystkich zaleceń lekarza lub pielęgniarki.

Ile leku pacjent otrzyma

Każdorazowo pacjent otrzyma od 1 do 4 wstrzyknięć leku. Zastrzyki będą podawane co dwa tygodnie lub co cztery tygodnie.

Podczas leczenia lekiem Xolair wymagane jest, aby pacjent kontynuował dotychczasowe leczenie przeciwastmatyczne. Nie należy przerywać przyjmowania żadnych leków stosowanych w astmie bez porozumienia z lekarzem prowadzącym.

Po rozpoczęciu leczenia lekiem Xolair pacjent może nie stwierdzić natychmiastowej poprawy. Pełny efekt leczenia występuje zazwyczaj po 12 do 16 tygodniach.

Stosowanie u dzieci

Lek Xolair można stosować u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych, które otrzymują już leki przeciwastmatyczne, ale u których objawy astmy nie są dobrze kontrolowane za pomocą leków, takich jak wziewne steroidy w dużych dawkach lub wziewni beta-agoniści. Lekarz ustali, jaką dawkę leku należy zastosować u dziecka i jak często należy ją podawać. Będzie ona zależała od masy ciała dziecka oraz od wyników badania krwi przeprowadzonego przed rozpoczęciem leczenia w celu określenia ilości IgE we krwi dziecka.

Pominięcie zastosowania leku Xolair

Należy skontaktować się z lekarzem lub ze szpitalem tak szybko jak to możliwe, aby ponownie ustalić datę wizyty.

Przerwanie stosowania leku Xolair

Nie należy przerywać stosowania leku Xolair, chyba że tak zalecił lekarz. Przerwanie lub zakończenie stosowania leku Xolair może spowodować nawrót objawów astmy.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Xolair może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane leku Xolair są zazwyczaj łagodne do umiarkowanych, ale czasami mogą być ciężkie:

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych, które wymieniono poniżej, została określona zgodnie z następującą konwencją:

Bardzo często	występują u więcej niż 1 pacjenta na 10
Często	występują u 1 do 10 pacjentów na 100
Niezbyt często	występują u 1 do 10 pacjentów na 1 000
Rzadko	występują u 1 do 10 pacjentów na 10 000
Bardzo rzadko	występują u mniej niż 1 pacjenta na 10 000
Nieznana	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Do ciężkich działań niepożądanych należą:

Rzadkie działania niepożądane

- Nagle występujące ciężkie reakcje alergiczne: w przypadku zauważenia któregośkolwiek z ciężkich objawów alergii występujących nagle lub jednoczesnego występowania objawów, takich jak wysypka, świąd lub pokrzywka na skórze, obrzęk twarzy, ust, języka, krtani, tchawicy lub innych części ciała, przyspieszone bicie serca, zawroty głowy i uczucie pustki w głowie, zadyszka, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu, lub wystąpienia jakichkolwiek innych nowych objawów, należy natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę.

Częstość nieznana

- Rozwój jednego lub więcej z następujących objawów: obrzęk, ból lub wysypka w okolicy naczyń krwionośnych lub limfatycznych, duże stężenie określonego rodzaju krwinek białych (znacząca eozynofilia), narastające trudności w oddychaniu, obrzęk błony śluzowej nosa, problemy z sercem, ból, drętwienie, uczucie mrowienia w rękach i nogach (objawy tzw. „zespołu Churga-Straussa lub zespołu hipereozynofilii”).
- Mała liczba płytek krwi z objawami, takimi jak krwawienie lub łatwiejsze niż zazwyczaj powstawanie siniaków.
- Rozwój jakiegokolwiek z następujących objawów, szczególnie występujących razem: ból stawów, z obrzękiem lub bez obrzęku lub sztywnością, wysypka, gorączka, opuchlizna węzłów chłonnych, ból mięśni (objawy choroby posurowiczej).

W razie wystąpienia któregośkolwiek z tych działań, należy natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę.

Do innych działań niepożądanych należą:

Bardzo częste działania niepożądane

- gorączka (u dzieci)

Częste działania niepożądane

- reakcje w miejscu podania, w tym ból, obrzęk, świąd i zaczerwienienie.
- ból w nadbrzuszu (u dzieci)
- ból głowy (bardzo często u dzieci)

Niezbyt częste działania niepożądane

- zawroty głowy, senność lub zmęczenie
- mrowienie lub drętwienie dłoni i stóp
- omdlenia, niskie ciśnienie krwi podczas siadania lub wstawania (niedociśnienie ortostatyczne), zaczerwienienie twarzy
- ból gardła, kaszel, ostre zaburzenia oddychania
- nudności, biegunka, niestrawność
- świąd, pokrzywka, wysypka, zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne
- zwiększenie masy ciała
- objawy jak w grypie
- obrzęk ramion

Rzadkie działania niepożądane

- zakażenia pasożytnicze

Częstość nieznana

- ból stawów, ból mięśni i obrzęk stawów
- utrata włosów

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK XOLAIR

- Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
- Nie używać opakowania, które jest zniszczone lub nosi ślady zafałszowania.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Xolair

- Substancją czynną leku jest omalizumab. Jedna strzykawka zawierająca 0,5 ml roztworu zawiera 75 mg omalizumabu. Jedna strzykawka zawierająca 1 ml roztworu zawiera 150 mg omalizumabu.
- Ponadto lek zawiera L-argininy chlorowodorek, L-histydyny chlorowodorek, L-histydynę, Polisorbat 20 i wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Xolair i co zawiera opakowanie

Xolair roztwór do wstrzykiwań jest dostarczany w ampulko-strzykawce w postaci klarownego do opalizującego, jasnożółtego do brązowego roztworu, i jest dostępny jako roztwór do wstrzykiwań zawierający 75 mg lub 150 mg.

Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 ampulko-strzykawkę oraz w opakowaniach zbiorczych składających się z 4 lub 10 opakowań pośrednich, z których każde zawiera 1 ampulko-strzykawkę.

Xolair 150 mg roztwór do wstrzykiwań jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 ampulko-strzykawkę oraz w opakowaniach zbiorczych składających się z 4 lub 10 opakowań pośrednich, z których każde zawiera 1 ampulko-strzykawkę.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

Wytwórca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
NIEMCY

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

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

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Data zatwierdzenia ulotki

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:

<http://www.ema.europa.eu>

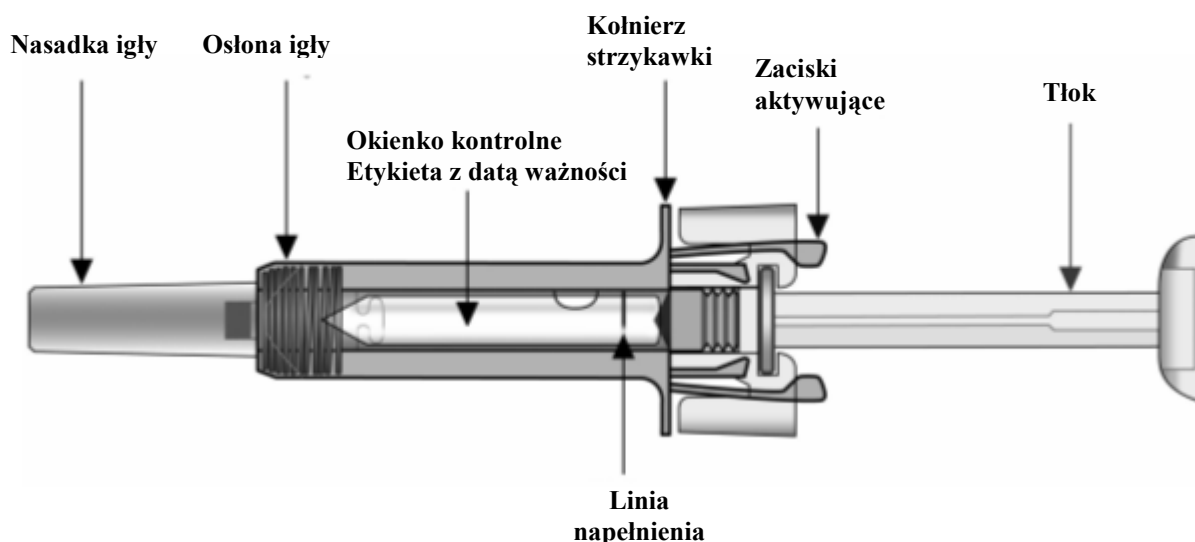
INFORMACJE DLA PRACOWNIKÓW SŁUŻBY ZDROWIA

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Przed użyciem strzykawki należy uważnie przeczytać podane niżej informacje.

Każde opakowanie z lekiem Xolair zawiera jedną ampułko-strzykawkę, pakowaną oddzielnie w plastikową torebkę.

Elementy ampułko-strzykawki

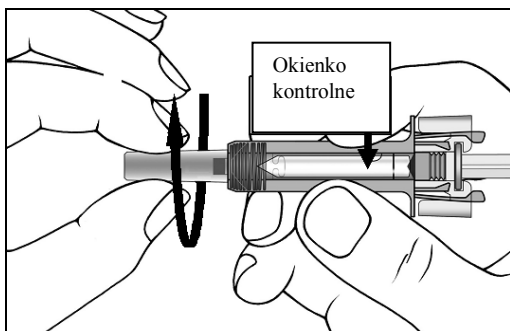


Strzykawki Xolair są przeznaczone do stosowania wyłącznie przez pracowników służby zdrowia.

Przygotowanie strzykawki do użycia

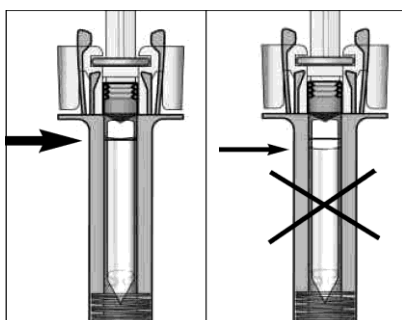
Przed zakończeniem iniekcji nie należy dotykać zacisków aktywujących (patrz pierwsza ilustracja), aby nie doszło do przedwczesnego nakrycia igły osłoną.

1. Wyjąć pudełko ze strzykawką z lodówki i pozostawić przez około 20 minut, by jego zawartość osiągnęła temperaturę pokojową (nie należy wyjmować strzykawki z pudełka, co pozwoli zapewnić ochronę przed światłem).
2. W razie konieczności strzykawkę można ponownie włożyć do lodówki i użyć później, jednak nie można tego robić więcej niż jeden raz. Łączny czas przechowywania strzykawki w temperaturze pokojowej nie może przekroczyć 4 godzin.
3. Przed samym wykonaniem wstrzyknięcia należy starannie umyć ręce wodą z mydłem.
4. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia.
5. Wyjąć z pudełka plastikową tackę, zdjąć papierową nakrywkę i wyjąć strzykawkę.
6. Obejrzeć strzykawkę. **NIE UŻYWAĆ**, jeśli strzykawka jest uszkodzona lub zawarty w niej płyn jest mętny i zawiera cząstki. W każdym z tych przypadków należy zwrócić opakowanie z lekiem do apteki.
7. Trzymając strzykawkę poziomo (jak pokazano poniżej) należy sprawdzić dawkę (75 mg lub 150 mg) w okienku kontrolnym oraz termin ważności produktu podany na etykiecie. Uwaga: Obrócić wewnętrzną część strzykawki, jak pokazano poniżej, tak aby etykieta była widoczna w okienku kontrolnym.



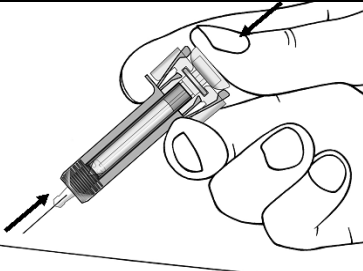
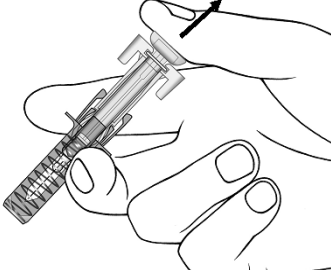
NIE UŻYWAĆ po upływie terminu ważności lub w przypadku niewłaściwej dawki. W każdym z tych przypadków należy zwrócić opakowanie z lekiem do apteki.

8. Trzymając strzykawkę pionowo z tłokiem w najwyższej pozycji należy delikatnie opukać palcami cylinder strzykawki, aby pęcherzyki powietrza uniosły się.
9. Sprawdzić, czy poziom płynu znajduje się dokładnie na linii minimalnego napełnienia lub powyżej niej. Jeśli poziom płynu znajduje się poniżej tej linii, należy zwrócić opakowanie z lekiem do apteki.



Użycie strzykawki

	Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną do góry, należy ostrożnie zdjąć ze strzykawki osłonkę igły i wyrzucić ją. Nie należy dotykać odsłoniętej igły. Następnie delikatnie opukać strzykawkę palcem aż pęcherzyki powietrza przemieszczą się do jej górnej części. Powoli naciskać tłok wypychając pęcherzyki powietrza ze strzykawki, uważając, by nie doszło do niezamierzonego wydostania się roztworu.
	Delikatnie chwycić skórę w miejscu wstrzyknięcia i wprowadzić igłę.
	Trzymając palcami za kołnierz strzykawki powoli naciskać tłok do samego końca. Jeśli jakkolwiek ilość roztworu wycieka z miejsca wstrzyknięcia, należy głębiej wprowadzić igłę.

4		Utrzymując tłok całkowicie wciśnięty, ostrożnie wysunąć igłę z miejsca wstrzyknięcia po linii prostej.
5		Powoli zwolnić tłok i poczekać aż osłona igły automatycznie zakryje igłę. Miejsce wstrzyknięcia uciskać opatrunkiem z gazy przez około 30 sekund.

Wskazówki dotyczące usuwania leku

Zużytą strzykawkę należy natychmiast wyrzucić do pojemnika na odpady medyczne niebezpieczne.