

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xolair 75 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține omalizumab 75 mg\*.

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

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere: liofilizat de culoare albă până la aproape albă.

Solvent: soluție limpede și incoloră

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Astm alergic

Xolair este indicat la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta cuprinsă între 6 până la < de 12 ani).

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

#### Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste)

Xolair este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătățirea controlului astmului bronșic la pacienții cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate *in vitro* la un alergen permanent din aer și care au funcția pulmonară redusă ( $FEV_1 < 80\%$ ), precum și simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruște în timpul nopții și care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi și agoniști beta 2 cu acțiune de lungă durată.

#### Copii (cu vârsta între 6 și <12 ani)

Xolair este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătățirea controlului astmului bronșic la pacienții cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate *in vitro* la un alergen permanent din aer și simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruște în timpul nopții și care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi și agoniști beta 2 cu acțiune de lungă durată.

#### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

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

## 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Xolair trebuie inițiat de către medici calificați în diagnosticarea și tratamentul astmului bronșic sever persistent sau rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală (RSCcPN).

### Doze

Stabilirea dozei pentru astmul alergic și RSCcPN urmează aceleași principii de dozare. Doza și frecvența administrării adecvate de Xolair pentru aceste afecțiuni sunt stabilite în funcție de cantitatea inițială de IgE (UI/ml), determinată înainte de începerea tratamentului și greutatea corporală (kg). Înainte de administrarea dozei inițiale, pacienților trebuie să li se determine concentrația IgE prin orice determinare uzuală a IgE totale serice, pentru stabilirea dozei. Pe baza acestor determinări, pentru fiecare administrare pot fi necesare 75 până la 600 mg de Xolair, administrate fracționat în 1 până la 4 injecții.

Este puțin probabil ca pacienții cu astm alergic, cu concentrația IgE inițială mai mică de 76 UI/ml să obțină beneficii terapeutice (vezi pct. 5.1). Înaintea inițierii terapiei, medicii care prescriu acest medicament trebuie să se asigure că pacienții adulți și adolescenți cu valori ale concentrației IgE mai mici de 76 UI/ml și copii (cu vârsta de la 6 până la <12 ani) cu valori ale concentrației IgE mai mici de 200 UI/ml prezintă reactivitate certă (RAST) *in vitro* la un alergen permanent.

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

Xolair nu trebuie administrat pacienților care, înainte de începerea tratamentului, prezintă valori ale concentrației plasmatice de IgE sau ale greutății corporale, exprimate în kilograme, în afara limitelor din tabelul de dozare.

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

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

Doză (mg)	Număr de flacoane		Număr de injecții	Volum total de injectat (ml)
	75 mg <sup>a</sup>	150 mg <sup>b</sup>		
75	1 <sup>c</sup>	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 <sup>c</sup>	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 <sup>c</sup>	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 <sup>c</sup>	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

<sup>a</sup> 0,6 ml = volumul maxim ce poate fi utilizat per flacon (Xolair 75 mg).

<sup>b</sup> 1,2 ml = volumul maxim ce poate fi utilizat per flacon (Xolair 150 mg).

<sup>c</sup> sau utilizați 0,6 ml dintr-un flacon de 150 mg.

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

Concentrație inițială IgE (UI/ml)	Greutate corporală (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

ADMINISTRARE LA FIECARE  
2 SĂPTĂMÂNI  
VEZI TABEL 3

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

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

Concentrație inițială IgE (UI/ml)	Greutate corporală (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRARE LA FIECARE 4 SĂPTĂMÂNI VEZI TABEL 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500						375	375	525	600	
>500-600					375	450	450	600		
>600-700		225		375	450	450	525			
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	Date insuficiente pentru a recomanda o doză				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

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

### Durata tratamentului, monitorizare și ajustări ale dozei

#### *Astm alergic*

Xolair este destinat tratamentului de lungă durată. Studiile clinice au demonstrat că durează cel puțin 12-16 săptămâni ca tratamentul cu Xolair să-și dovedească eficacitatea. La 16 săptămâni de la începerea tratamentului cu Xolair, pacienții trebuie evaluați de către medicii acestora, pentru determinarea eficacității tratamentului, înaintea administrării unor injecții suplimentare. Decizia de continuare a tratamentului cu Xolair după 16 săptămâni sau ulterior trebuie să fie argumentată de observarea unei îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește controlul general al astmului bronșic (vezi pct. 5.1; Evaluarea generală de către medic a eficacității tratamentului).

#### *Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

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

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

Întreruperea tratamentului cu Xolair conduce, în general, la recurența concentrațiilor crescute de IgE libere și a simptomelor asociate. Concentrațiile totale ale IgE cresc în timpul tratamentului și rămân crescute timp de până la un an de la întreruperea acestuia. Prin urmare, o nouă determinare a concentrațiilor de IgE în timpul tratamentului cu Xolair nu poate fi utilizată ca indicator pentru determinarea dozelor. Determinarea dozelor în cazul întreruperii tratamentului pe timp de mai puțin de un an trebuie să se bazeze pe concentrațiile plasmatiche ale IgE obținute la determinarea inițială a dozei. Concentrațiile serice totale ale IgE pot fi determinate din nou pentru stabilirea dozei, dacă tratamentul cu Xolair a fost întrerupt timp de un an sau mai mult.

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

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)*

Datele disponibile privind administrarea Xolair la pacienții cu vârsta peste 65 de ani sunt limitate, dar nu există nicio dovadă că pacienții vârstnici necesită o doză diferită față de pacienții adulți tineri.

#### *Insuficiență renală sau hepatică*

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

#### *Copii și adolescenți*

În astmul alergic, siguranța și eficacitatea Xolair la pacienții cu vârsta sub 6 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

În RSCcPN, siguranța și eficacitatea Xolair la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

### Mod de administrare

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

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

Există experiență limitată cu autoadministrarea de Xolair pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. Prin urmare, tratamentul cu această formă farmaceutică este destinat administrării numai de către un cadru medical.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6 și, de asemenea, informațiile pentru profesioniștii din domeniul sănătății din prospect.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

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

#### Informații generale

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

Xolair nu a fost studiat la pacienții cu sindrom hiperimunoglobulinic E sau aspergiloză bronhopulmonară alergică sau pentru profilaxia reacțiilor anafilactice, inclusiv a celor provocate de alergeni alimentari, dermatită atopică sau rinită alergică. Xolair nu este indicat pentru tratamentul acestor afecțiuni.

Tratamentul cu Xolair nu a fost studiat la pacienții cu tulburări autoimune, condiții mediate de complexe imune sau cu insuficiență renală sau hepatică pre-existente (vezi pct. 4.2). Se recomandă prudență atunci când Xolair este administrat la aceste populații de pacienți.

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

#### Tulburări ale sistemului imunitar

##### Reacții alergice de tip I

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

Au fost detectați anticorpi la omalizumab la un număr mic de pacienți în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.8). Relevanța clinică a anticorpilor anti-Xolair nu este bine înțeleasă.

### Boala serului

Boala serului și reacții asemănătoare bolii serului, care sunt reacții alergice de tip III întârziate, au fost observate la pacienții tratați cu anticorpi monoclonali umanizați, din care face parte omalizumab. Mecanismul fiziopatologic sugerat include formarea și depunerea de complexe imune datorită dezvoltării de anticorpi împotriva omalizumab. De obicei, debutul a avut loc la 1-5 zile de la administrarea primei injecții sau a injecțiilor ulterioare, și după un tratament de lungă durată. Simptomele care sugerează boala serului includ artrită/artralgii, erupții cutanate (urticarie sau alte forme), febră și limfadenopatie. Antihistaminicele și corticosteroizii pot fi utili pentru prevenirea sau tratarea acestei afecțiuni, iar pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice simptome suspectate.

### Sindromul Churg-Strauss și sindromul hipereozinofilic

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

În cazuri rare, pacienții tratați cu medicamente antiastmatice, inclusiv omalizumab, pot prezenta sau dezvolta eozinofilia sistemică și vasculită. Aceste evenimente sunt frecvent asociate cu reducerea tratamentului cu corticosteroizi administrați oral.

La acești pacienți, medicul trebuie să fie atent la apariția eozinofiliei marcate, erupțiilor vasculitice, agravarea simptomelor pulmonare, anomaliilor sinusurilor paranasale, complicațiilor cardiace și/sau neuropatiei.

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

### Infestări parazitare (helminți)

IgE pot fi implicate în răspunsul imunitar în cazul unor infestări helmintice. Un studiu placebo controlat la pacienții cu risc crescut cronic de infestare helmintică a demonstrat o ușoară creștere a proporției de infestare la asocierea omalizumab, deși durata, severitatea și răspunsul la tratament ale infestărilor au fost nemodificate. Proporția de infestare helmintică în programul clinic general, care nu a fost conceput pentru detectarea acestor infestări, a fost mai mică de 1 la 1000 pacienți. Cu toate acestea, este necesară prudență la pacienții cu risc crescut de infestări helmintice, în special în cazul călătoriilor în zone în care infestările helmintice sunt endemice. În cazul în care pacienții nu răspund la tratamentul anti-helmintic recomandat, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Xolair.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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

Enzimele citocromului P450, pompele de eflux și mecanismele de legare a proteinelor nu sunt implicate în clearance-ul omalizumab; de aceea, potențialul interacțiunilor medicament-medicament este mic. Nu s-au efectuat studii specifice de interacțiune ale Xolair cu medicamente sau vaccinuri. Nu există motive farmacologice pe baza cărora să se presupună că medicamentele prescrise uzual, utilizate pentru tratamentul astmului bronșic sau RSCcPN, vor interacționa cu omalizumab.



## Astm alergic

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

## Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

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

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Un volum moderat de date privind femeile gravide (între 300 și 1000 rezultate ale sarcinilor), pe baza registrului de sarcini și raportărilor spontane de după punerea pe piață, nu evidențiază toxicitate care să determine malformații sau toxicitate fetală/neonatală. Un studiu prospectiv de înregistrare privind sarcina (EXPECT), efectuat la 250 femei gravide cu astm bronșic, expuse la Xolair, a evidențiat faptul că prevalența anomaliilor congenitale majore a fost similară (8,1% comparativ cu 8,9%) între EXPECT și pacienți cu boală similară (astm bronșic moderat și sever). Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale studiului, inclusiv eșantionul redus de participanți și design-ul nerandomizat.

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

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

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

## Alăptarea

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

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

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

## Fertilitatea

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

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Xolair nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

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

##### Rezumatul profilului de siguranță

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

##### Listă sub formă de tabel privind reacțiile adverse

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse înregistrate în studiile clinice în întregul grup de siguranță cu astm alergic și RSCcPN tratat cu Xolair, clasificate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe și frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și foarte rare ( $< 1/10000$ ). Reacțiile raportate după punerea pe piață sunt prezentate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

<b>Infecții și infestări</b>	
Mai puțin frecvente	Faringită
Rare	Infestări parazitare
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Cu frecvență necunoscută	Trombocitopenie idiopatică, incluzând cazuri severe
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Rare	Reacție anafilactică, alte afecțiuni alergice grave, apariția de anticorpi anti-omalizumab
Cu frecvență necunoscută	Boala serului, poate include febră și limfadenopatie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente	Cefalee*
Mai puțin frecvente	Sincopă, parestezie, somnolență, amețeli#
<b>Tulburări vasculare</b>	
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitor
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Mai puțin frecvente	Bronhospasm alergic, tuse
Rare	Edem laringian
Cu frecvență necunoscută	Vasculită granulomatoasă alergică (de exemplu sindrom Churg-Strauss)
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Frecvente	Dureri în regiunea abdominală superioară***#
Mai puțin frecvente	Semne și simptome dispeptice, diaree, greață
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Mai puțin frecvente	Fotosensibilitate, urticarie, erupție cutanată tranzitorie, prurit
Rare	Angioedem
Cu frecvență necunoscută	Alopecie
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Frecvente	Artralgie†
Rare	Lupus eritematos sistemic (LES)
Cu frecvență necunoscută	Mialgie, edeme la nivelul articulațiilor
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente	Pirexie**
Frecvente	Reacții la locul injectării, precum inflamație, eritem, durere, prurit
Mai puțin frecvente	Simptome asemănătoare gripei, edeme la nivelul brațelor, creșteri în greutate, fatigabilitate

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

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

# : Frecvente în studiile privind polipoza nazală

† : Cu frecvență necunoscută în studiile privind astmul alergic

#### Descrierea anumitor reacții adverse

##### Tulburări ale sistemului imunitar

Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.4.

##### Anafilaxie

În timpul studiilor clinice, reacțiile anafilactice au fost rare. Totuși, datele de după punerea pe piață în urma unei cercetări cumulate în baza de date de siguranță au evidențiat un total de 898 cazuri de anafilaxie. Pe baza unei expunerii estimate de 566.923 pacienți ani, aceasta a determinat o rată de raportare de aproximativ 0,20%.

### Evenimente arteriale tromboembolice (EAT)

În cadrul studiilor clinice controlate și în timpul analizelor intermediare ale unui studiu observațional s-a observat un dezechilibru numeric al EAT. Definiția obiectivului compus reprezentat de EAT a inclus accidentul vascular cerebral, atacul ischemic tranzitoriu, infarctul miocardic, angina instabilă și decesul din cauze cardiovasculare (inclusiv deces din cauze necunoscute). În cadrul analizei finale a studiului observațional, rata EAT per 1000 pacienți ani a fost de 7,52 (115/15286 pacienți ani) pentru pacienții tratați cu Xolair și de 5,12 (51/9963 pacienți ani) pentru pacienții din grupul de control. În cadrul unei analize multivariate care a verificat factorii inițiali de risc cardiovascular, raportul de risc a fost de 1,32 (interval de încredere 95%, 0,91-1,91). În cadrul unei analize separate a studiilor clinice centralizate, care a inclus toate studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo controlate, cu durata de 8 sau mai multe săptămâni, rata EAT per 1000 pacienți ani a fost de 2,69 (5/1856 pacienți ani) pentru pacienții tratați cu Xolair și de 2,38 (4/1680 pacienți ani) pentru pacienții tratați cu placebo (raport incidență 1,13, interval de încredere 95%, 0,24-5,71).

### Trombocite

În studiile clinice, câțiva pacienți au avut numărul de trombocite sub limita inferioară a intervalului valorilor normale. Niciuna din aceste modificări nu a fost asociată cu episoade hemoragice sau o scădere a hemoglobinei. La om (pacienți cu vârsta de 6 ani și peste) nu s-a raportat nicio respectare a modelului observat la primatele non-umane (vezi pct. 5.3) de scădere persistentă a numărului de trombocite, chiar dacă după punerea pe piață s-au raportat cazuri izolate de trombocitopenie idiopatică, incluzând cazuri severe.

### Infestări parazitare

Un studiu placebo controlat la pacienții cu risc crescut, cronic de infestare helmintică a demonstrat o ușoară creștere a proporției de infestări la asocierea omalizumab, care nu a fost semnificativă statistic. Durata, severitatea și răspunsul la tratament ale infestărilor au fost nemodificate (vezi pct. 4.4).

### Lupus eritematos sistemic

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

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Nu s-a determinat doza maximă tolerată de Xolair. Pacienților li s-au administrat intravenos doze unice de până la 4000 mg, fără evidențierea de efecte toxice limitante de doză. Cea mai mare doză cumulată administrată pacienților a fost de 44000 mg, pe o perioadă de 20 săptămâni și această doză nu a produs niciun efect acut nedorit.

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

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat, obținut prin recombinare ADN care se leagă în mod selectiv de imunoglobulina umană E (IgE). Anticorpul este o kappa IgG1 care conține regiuni-cadru umane împreună cu regiuni complementare de anticorp sursă murinic care se leagă de IgE.

#### Mecanism de acțiune

Omalizumab se fixează de IgE și previne legarea IgE de FcεRI (receptor IgE de mare afinitate) de bazofile și mastocite, reducând astfel cantitatea de IgE libere, disponibilă pentru declanșarea cascadei alergice. Tratamentul subiecților atopici cu omalizumab a determinat scăderea numărului receptorilor FcεRI (fenomen de down-regulation) de pe suprafața bazofilelor. Tratamentul cu Xolair inhibă inflamația mediată de IgE, fapt evidențiat de numărul redus de eozinofile din sânge și țesuturi și de mediatorii inflamatorii diminuați, inclusiv IL-4, IL-5 și IL-13, prin celule care aparțin sau nu sistemului imunitar înăscut și adaptativ.

#### Efecte farmacodinamice

##### Astm alergic

După stimularea cu un alergen, eliberarea histaminei *in vitro* din bazofilele izolate de la subiecții tratați cu Xolair fost redusă cu aproximativ 90%, comparativ cu valorile obținute înaintea tratamentului.

În studiile clinice la pacienții cu astm alergic, concentrațiile serice ale IgE libere au fost reduse, în funcție de doză, în prima oră după prima doză și menținute în intervalul dintre doze. La un an după întreruperea administrării Xolair, concentrațiile IgE au revenit la valorile anterioare tratamentului, fără observarea unui rebound al concentrațiilor IgE după eliminarea medicamentului.

##### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

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

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### Astm alergic

###### Adulți și adolescenți cu vârsta ≥12 ani

Eficacitatea și siguranța Xolair au fost demonstrate într-un studiu de 28 săptămâni dublu orb, placebo controlat (studiul 1), care a implicat 419 pacienți cu astm alergic sever, cu vârsta cuprinsă între 12-79 ani, care au avut funcție pulmonară redusă (FEV<sub>1</sub> estimat la 40-80%) și control redus al simptomelor astmatice, în ciuda dozelor mari de corticosteroizi și agoniști beta2 cu acțiune de lungă durată, administrați inhalator. Pacienții eligibili au prezentat numeroase crize astmatice, care au necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi sau au fost spitalizați sau s-au prezentat la camera de gardă în ultimul an datorită crizelor severe de astm bronșic, în ciuda tratamentului continuu cu doze mari de corticosteroizi și agoniști beta2 cu acțiune de lungă durată, administrați inhalator. Xolair sau placebo s-au administrat subcutanat ca tratament adjuvant la tratamentul cu dipropionat de beclometazonă (sau echivalent) >1000 micrograme și agoniști beta2 cu acțiune de lungă durată. Au fost permise tratamente de întreținere cu corticosteroizi orali, teofilină și modificatori de leucotriene (la 22%, 27%, respectiv la 35% dintre pacienți).

Obiectivul principal a fost frecvența crizelor de astm bronșic care necesită tratament cu corticosteroizi sistemici în cure. Omalizumab a redus frecvența crizelor de astm bronșic cu 19% ( $p = 0,153$ ). Evaluări suplimentare, care au demonstrat semnificație statistică ( $p < 0,05$ ) în favoarea Xolair, au inclus reducerea crizelor severe (când funcția pulmonară a pacientului a fost redusă sub 60% din valoarea maximă proprie și necesită corticosteroizi sistemici) și a vizitelor de urgență din cauza astmului bronșic (cuprinzând spitalizări, prezentare la camera de gardă și vizite neprogramate la doctor) precum și îmbunătățirea evaluării generale efectuate de către medic a eficacității tratamentului, calității vieții asociată astmului (CVA), simptomelor astmului și funcției pulmonare.

Într-o analiză de subgrup, probabilitatea de a obține beneficii semnificative clinic cu Xolair a fost mult mai mare la pacienții cu concentrații ale IgE totale  $\geq 76$  UI/ml înainte de tratament. La acești pacienți din studiul 1, Xolair a redus frecvența crizelor de astm bronșic cu 40% ( $p = 0,002$ ). În plus, mai mulți pacienți din populația cu IgE totale  $\geq 76$  UI/ml din programul Xolair pentru astmul bronșic sever au obținut răspunsuri semnificative clinic. Tabelul 5 cuprinde rezultatele obținute în cadrul populației din studiul 1.

**Tabelul 5 Rezultatele studiului 1**

	Întreaga populație a studiului 1	
	Xolair N=209	Placebo N=210
<b>Crizele de astm bronșic</b>		
Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni	0,74	0,92
% reducere, valoare p pentru raportul evaluării	19,4%, $p = 0,153$	
<b>Crize severe de astm bronșic</b>		
Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni	0,24	0,48
% reducere, valoare p pentru raportul evaluării	50,1%, $p = 0,002$	
<b>Vizite de urgență</b>		
Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni	0,24	0,43
% reducere, valoare p pentru raportul evaluării	43,9%, $p = 0,038$	
<b>Evaluarea generală de către medic</b>		
% persoane care au răspuns*	60,5%	42,8%
Valoare p**	<0,001	
<b>Îmbunătățire CVA</b>		
% de pacienți cu îmbunătățire $\geq 0,5$	60,8%	47,8%
Valoare p	0,008	

\* Îmbunătățire semnificativă sau control complet  
 \*\* Valoare p a distribuției generale a evaluării

Studiul 2 a evaluat eficacitatea și siguranța Xolair în cadrul unei populații de 312 persoane cu astm alergic sever care au corespuns cu populația din studiul 1. În acest studiu deschis, tratamentul cu Xolair a condus la o reducere cu 61% a frecvenței crizelor de astm bronșic semnificative clinic, comparativ numai cu tratamentul uzual pentru astm bronșic.

Patru mari studii suplimentare, de susținere, placebo controlate, cu durata de 28 până la 52 săptămâni, la 1722 adulți și adolescenți (studiile 3, 4, 5, 6) au evaluat eficacitatea și siguranța Xolair la pacienții cu astm bronșic sever persistent. Majoritatea pacienților erau controlați inadecvat, dar au primit tratament concomitent pentru astm, într-o cantitate mai mică decât pacienții din studiile 1 sau 2. Studiile 3-5 au utilizat ca obiectiv principal crizele, în timp ce studiul 6 a evaluat în primul rând scăderea utilizării corticosteroizilor inhalatori.

În studiile 3, 4 și 5, pacienții tratați cu Xolair au prezentat o reducere a frecvenței crizelor de astm bronșic cu 37,5% ( $p = 0,027$ ), 40,3% ( $p < 0,001$ ) și 57,6% ( $p < 0,001$ ) comparativ cu placebo.

În studiul 6, un număr semnificativ mai mare de pacienți cu astm alergic sever, tratați cu Xolair, au putut să reducă doza de fluticazonă până la  $\leq 500$  micrograme pe zi fără afectarea controlului astmului (60,3%), comparativ cu grupul placebo (45,8%,  $p < 0,05$ ).

Scorurile privind calitatea vieții au fost determinate utilizând chestionarul Juniper Asthma-related Quality of Life. În cazul tuturor celor șase studii, s-a înregistrat o îmbunătățire semnificativă statistic, față de începerea tratamentului, în ceea ce privește scorurile privind calitatea vieții la pacienții tratați cu Xolair, comparativ cu grupul placebo sau cel de control.

Evaluarea generală de către medic a eficacității tratamentului:

Evaluarea generală de către medic a fost efectuată în cinci din studiile menționate anterior, ca determinare generală a controlului astmului bronșic, fiind efectuată de către medicul curant. Medicul a putut lua în calcul PEF (fluxul expirator maxim), simptomele din timpul zilei și al nopții, utilizarea medicației de salvare, spirometria și crizele. În toate cele cinci studii, s-a considerat că un procent semnificativ mai mare din pacienții tratați cu Xolair a înregistrat fie o îmbunătățire marcată, fie un control complet al astmului, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo.

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

Principalele dovezi care susțin siguranța și eficacitatea Xolair la grupa de vârstă de la 6 la <12 ani provin dintr-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat (studiul 7).

Studiul 7 a fost un studiu placebo controlat care a inclus un subgrup specific de pacienți ( $N=235$ ), așa cum este definit în această indicație, care au fost tratați cu corticosteroizi administrați inhalator cu doze mari ( $\geq 500$   $\mu\text{g}/\text{zi}$  echivalent fluticazonă) plus agonist beta cu acțiune de lungă durată.

Exacerbarea clinic semnificativă a fost definită drept o agravare a simptomelor de astm determinată clinic de investigator, care necesită dublarea dozei inițiale de corticosteroizi administrați inhalator timp de cel puțin 3 zile și/sau tratament cu corticosteroizi sistemici de urgență (administrați oral sau intravenos) timp de cel puțin 3 zile.

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

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

Grupul cărui i s-a administrat omalizumab a înregistrat scăderi mai mari ale terapiei de urgență cu beta-agoniști decât grupul placebo la finele perioadei de tratament de 52 săptămâni, deși diferența dintre grupurile de tratament nu a fost statistic semnificativă. Pentru evaluarea globală a eficacității tratamentului, la finele perioadei de tratament dublu-orb, cu durata de 52 săptămâni, în subgrupul de pacienți cu afecțiune severă cărora li s-au administrat corticosteroizi administrați inhalator cu doze mari plus agoniști beta cu acțiune de lungă durată, procentajul de pacienți cu eficacitate „excelentă” a tratamentului a fost mai mare, iar procentajele de pacienți cu eficacitate „moderată” sau „slabă” au fost mai reduse în grupul tratat cu omalizumab în comparație cu grupul placebo; diferența dintre grupuri a fost statistic semnificativă ( $p < 0,001$ ), în timp ce nu au existat diferențe între grupurile cărora li s-a administrat omalizumab și grupurile cu placebo în ce privește scorurile subiective ale pacienților privind Calitatea Vieții.

#### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

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

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

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

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



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

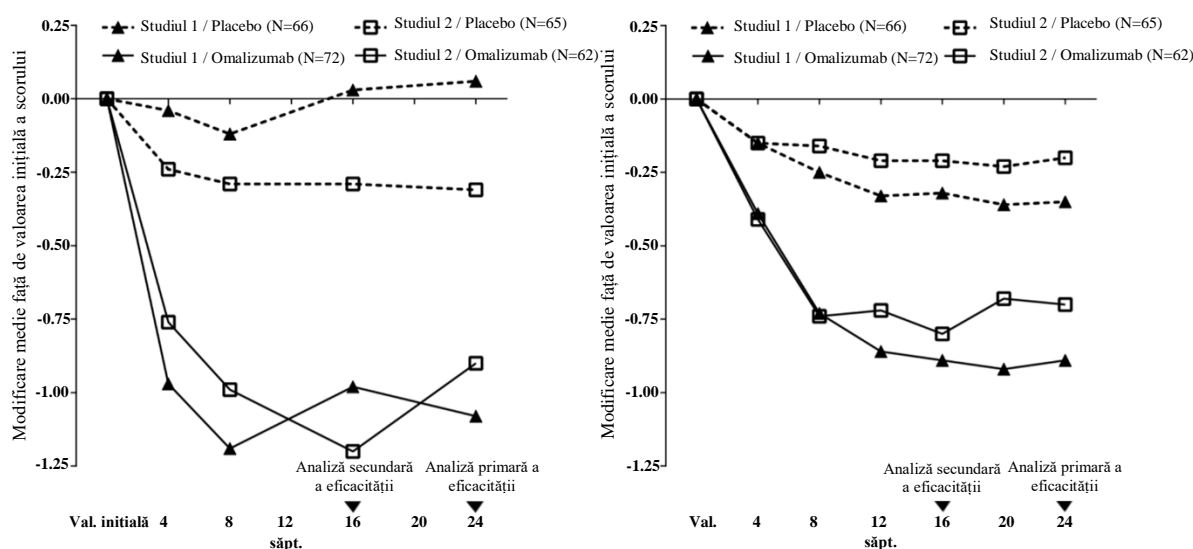
**Tabelul 7 Modificare față de valoarea inițială în săptămâna 24 a scorurilor clinice din studiul 1 privind polipoza nazală, studiul 2 privind polipoza nazală și datele centralizate**

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

UPSIT						
Valoare medie inițială	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Modificare medie LS în săptămâna 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Diferență IC (95%)	3,81 (1,38, 6,24)		3,86 (1,57, 6,15)		3,84 (2,17, 5,51)	
valoare p	0,0024		0,0011		<0,0001	

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

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



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

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

## Absorbție

După administrarea subcutanată, omalizumab este absorbit cu o biodisponibilitate medie absolută de 62%. După o singură administrare subcutanată la pacienții adulți și adolescenți cu astm bronșic, omalizumab a fost absorbit lent, atingând concentrații plasmatice maxime după o perioadă medie de 7-8 zile. Farmacocinetica omalizumab este lineară pentru doze mai mari de 0,5 mg/kg. După administrarea de doze repetate de omalizumab, la starea de echilibru, ariile de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, din Ziua 0 până în Ziua 14, au fost de până la 6 ori mai mari decât cele după prima doză.

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

## Distribuție

*In vitro*, omalizumab formează cu IgE complexe de dimensiuni limitate. *In vitro* și *in vivo* nu au fost observate complexe precipitate și complexe cu masa moleculară mai mare de un milion Daltoni. La pacienți, după administrare subcutanată, volumul aparent de distribuție a fost de  $78 \pm 32$  ml/kg.

## Eliminare

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

## Caracteristici la populațiile de pacienți

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

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

### Insuficiență renală și hepatică

Nu există date farmacocinetice sau farmacodinamice pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

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

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

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

La maimuțele cynomolgus, omalizumab se excretă în laptele matern. Concentrațiile din lapte ale omalizumab au fost 0,15% din concentrațiile serice materne.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Zahăr  
L-histidină  
Clorură de L-histidină monohidrat  
Polisorbat 20

#### Solvent

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

#### După reconstituire

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

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

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).  
A nu se congela.

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

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

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

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

Ambalaj cu un flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă și o fiolă cu apă pentru preparate injectabile.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Xolair 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă este livrat într-un flacon de unică folosință.

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

Medicamentul liofilizat are nevoie de 15-20 minute pentru a se dizolva, deși, în unele cazuri, poate dura mai mult. Medicamentul complet reconstituit este limpede până la puțin opalescent, incolor până la galben-marونی deschis, și poate prezenta câteva bule mici sau spumă împrejurul marginii flaconului. Datorită vâscozității medicamentului, trebuie avut grijă pentru a extrage tot medicamentul din flacon înaintea eliminării aerului sau a soluției în exces din seringă, pentru a obține 0,6 ml.

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/319/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 25 octombrie 2005

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 iunie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xolair 150 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține 150 mg omalizumab\*.

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

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere: liofilizat de culoare albă până la aproape albă

Solvent: soluție limpede și incoloră.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Astm alergic

Xolair este indicat la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta cuprinsă între 6 până la < de 12 ani).

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

#### Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste)

Xolair este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătățirea controlului astmului bronșic la pacienții cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate *in vitro* la un alergen permanent din aer și care au funcția pulmonară redusă ( $FEV_1 < 80\%$ ), precum și simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruște în timpul nopții și care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi și agoniști beta 2 cu acțiune de lungă durată.

#### Copii (cu vârsta între 6 și <12 ani)

Xolair este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătățirea controlului astmului bronșic la pacienții cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate *in vitro* la un alergen permanent din aer și simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruște în timpul nopții și care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi și agoniști beta 2 cu acțiune de lungă durată.

#### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

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

## Urticarie spontană cronică (USC)

Xolair este indicat ca tratament adjuvant al urticariei spontane cronice la pacienți adulți și adolescenți (12 ani și peste această vârstă), cu răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Xolair trebuie inițiat de către medici calificați în diagnosticarea și tratamentul astmului bronșic sever persistent, rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală (RSCcPN) sau urticariei spontane cronice.

#### Doze

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

Stabilirea dozei pentru astm alergic și RSCcPN urmează aceleași principii de dozare. Doza și frecvența administrării adecvate de Xolair pentru aceste afecțiuni sunt stabilite în funcție de cantitatea inițială de IgE (UI/ml), determinată înainte de începerea tratamentului și greutatea corporală (kg). Înainte de administrarea dozei inițiale, pacienților trebuie să li se determine concentrația IgE prin orice determinare uzuală a IgE totale serice, pentru stabilirea dozei. Pe baza acestor determinări, pentru fiecare administrare pot fi necesare 75 până la 600 mg de Xolair, administrate fracționat în 1 până la 4 injecții.

Este puțin probabil ca pacienții cu astm alergic, cu concentrația IgE inițială mai mică de 76 UI/ml să obțină beneficii terapeutice (vezi pct. 5.1). Înaintea inițierii terapiei, medicii care prescriu acest medicament trebuie să se asigure că pacienții adulți și adolescenți cu valori ale concentrației IgE mai mici de 76 UI/ml și copii (cu vârsta de la 6 până la <12 ani) cu valori ale concentrației IgE mai mici de 200 UI/ml prezintă reactivitate certă (RAST) *in vitro* la un alergen permanent.

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

Xolair nu trebuie administrat pacienților care, înainte de începerea tratamentului, prezintă valori ale concentrației plasmatică de IgE sau ale greutății corporale, exprimate în kilograme, în afara limitelor din tabelul de dozare.

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

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

Doză (mg)	Număr de flacoane		Număr de injecții	Volum total de injectat (ml)
	75 mg <sup>a</sup>	150 mg <sup>b</sup>		
75	1 <sup>c</sup>	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 <sup>c</sup>	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 <sup>c</sup>	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 <sup>c</sup>	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

<sup>a</sup> 0,6 ml = volumul maxim ce poate fi utilizat per flacon (Xolair 75 mg).

<sup>b</sup> 1,2 ml = volumul maxim ce poate fi utilizat per flacon (Xolair 150 mg).

<sup>c</sup> sau utilizați 0,6 ml dintr-un flacon de 150 mg.

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

Concentrație inițială IgE (UI/ml)	Greutate corporală (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800	ADMINISTRARE LA FIECARE 2 SĂPTĂMÂNI VEZI TABEL 3									
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										
>1100-1200										

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



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

Concentrație inițială IgE (UI/ml)	Greutate corporală (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRARE LA FIECARE 4 SĂPTĂMÂNI VEZI TABEL 2									
>100-200	VEZI TABEL 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	Date insuficiente pentru a recomanda o doză				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

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

### Durata tratamentului, monitorizare și ajustări ale dozei

#### Astm alergic

Xolair este destinat tratamentului de lungă durată. Studiile clinice au demonstrat că durează cel puțin 12-16 săptămâni ca tratamentul cu Xolair să-și dovedească eficacitatea. La 16 săptămâni de la începerea tratamentului cu Xolair, pacienții trebuie evaluați de către medicii acestora, pentru determinarea eficacității tratamentului, înaintea administrării unor injecții suplimentare. Decizia de continuare a tratamentului cu Xolair după 16 săptămâni sau ulterior trebuie să fie argumentată de observarea unei îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește controlul general al astmului bronșic (vezi pct. 5.1; Evaluarea generală de către medic a eficacității tratamentului).

#### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

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

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

Întreruperea tratamentului cu Xolair conduce, în general, la recurența concentrațiilor crescute de IgE libere și a simptomelor asociate. Concentrațiile totale ale IgE cresc în timpul tratamentului și rămân crescute timp de până la un an de la întreruperea acestuia. Prin urmare, o nouă determinare a concentrațiilor de IgE în timpul tratamentului cu Xolair nu poate fi utilizată ca indicator pentru determinarea dozelor. Determinarea dozelor în cazul întreruperii tratamentului pe timp de mai puțin de un an trebuie să se bazeze pe concentrațiile plasmatiche ale IgE obținute la determinarea inițială a dozei. Concentrațiile serice totale ale IgE pot fi determinate din nou pentru stabilirea dozei, dacă tratamentul cu Xolair a fost întrerupt timp de un an sau mai mult.

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

#### Urticarie spontană cronică (USC)

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

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

Experiența din studiile clinice privind tratamentul de lungă durată de peste 6 luni pentru această indicație este limitată.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)

Datele disponibile privind administrarea Xolair la pacienții cu vârsta peste 65 de ani sunt limitate, dar nu există nicio dovadă că pacienții vârstnici necesită o doză diferită față de pacienții adulți tineri.

##### Insuficiență renală sau hepatică

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

##### Copii și adolescenți

În astmul alergic, siguranța și eficacitatea Xolair la pacienții cu vârsta sub 6 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

În RSCcPN, siguranța și eficacitatea Xolair la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

În USC, siguranța și eficacitatea Xolair la pacienții copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite.

## Mod de administrare

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

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

Există experiență limitată cu autoadministrarea de Xolair pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. Prin urmare, tratamentul cu această formă farmaceutică este destinat administrării numai de către un cadru medical.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6 și, de asemenea, informațiile pentru profesioniștii din domeniul sănătății din prospect.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

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

#### Informații generale

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

Xolair nu a fost studiat la pacienții cu sindrom hiperimunoglobulinic E sau aspergiloză bronhopulmonară alergică sau pentru profilaxia reacțiilor anafilactice, inclusiv a celor provocate de alergeni alimentari, dermatită atopică sau rinită alergică. Xolair nu este indicat pentru tratamentul acestor afecțiuni.

Tratamentul cu Xolair nu a fost studiat la pacienții cu tulburări autoimune, condiții mediate de complexe imune sau cu insuficiență renală sau hepatică pre-existente (vezi pct. 4.2). Se recomandă prudență atunci când Xolair este administrat la aceste populații de pacienți.

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

## Tulburări ale sistemului imunitar

### Reacții alergice de tip I

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

Au fost detectați anticorpi la omalizumab la un număr mic de pacienți în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.8). Relevanța clinică a anticorpilor anti-Xolair nu este bine înțeleasă.

### Boala serului

Boala serului și reacții asemănătoare bolii serului, care sunt reacții alergice de tip III întârziate, au fost observate la pacienții tratați cu anticorpi monoclonali umanizați, din care face parte omalizumab. Mecanismul fiziopatologic sugerat include formarea și depunerea de complexe imune datorită dezvoltării de anticorpi împotriva omalizumab. De obicei, debutul a avut loc la 1-5 zile de la administrarea primei injecții sau a injecțiilor ulterioare, și după un tratament de lungă durată. Simptomele care sugerează boala serului includ artrită/artralgi, erupții cutanate (urticarie sau alte forme), febră și limfadenopatie. Antihistaminicele și corticosteroizii pot fi utili pentru prevenirea sau tratarea acestei afecțiuni, iar pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice simptome suspectate.

### Sindromul Churg-Strauss și sindromul hipereozinofilic

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

În cazuri rare, pacienții tratați cu medicamente antiastmatice, inclusiv omalizumab, pot prezenta sau dezvolta eozinofilie sistemică și vasculită. Aceste evenimente sunt frecvent asociate cu reducerea tratamentului cu corticosteroizi administrați oral.

La acești pacienți, medicul trebuie să fie atent la apariția eozinofiliei marcate, erupțiilor vasculitice, agravarea simptomelor pulmonare, anomaliilor sinusurilor paranazale, complicațiilor cardiace și/sau neuropatiei.

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

### Infestări parazitare (helminți)

IgE pot fi implicate în răspunsul imunitar în cazul unor infestări helmintice. Un studiu placebo controlat la pacienții alergici, cu risc crescut cronic de infestare helmintică, a demonstrat o ușoară creștere a proporției de infestare la asocierea omalizumab, deși durata, severitatea și răspunsul la tratament ale infestărilor au fost nemodificate. Proporția de infestare helmintică în programul clinic general, care nu a fost conceput pentru detectarea acestor infestări, a fost mai mică de 1 la 1000 pacienți. Cu toate acestea, este necesară prudență la pacienții cu risc crescut de infestări helmintice, în special în cazul călătoriilor în zone în care infestările helmintice sunt endemice. În cazul în care pacienții nu răspund la tratamentul anti-helmintic recomandat, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Xolair.

#### Persoane sensibile la contactul cu latexul

Capacul acului acestei seringi preumplute conține un derivat de latex cauciuc natural. Nu a fost depistat latex cauciuc natural în capacul acului. Cu toate acestea, nu a fost studiată utilizarea Xolair soluție injectabilă în seringă preumplută la persoanele sensibile la latex, prin urmare există un risc potențial de reacții de hipersensibilitate care nu pot fi excluse complet.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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

Enzimele citocromului P450, pompele de eflux și mecanismele de legare a proteinelor nu sunt implicate în clearance-ul omalizumab; de aceea, potențialul interacțiunilor medicament-medicament este mic. Nu s-au efectuat studii specifice de interacțiune ale Xolair cu medicamente sau vaccinuri. Nu există motive farmacologice pe baza cărora să se presupună că medicamentele prescrise uzual, utilizate pentru tratamentul astmului bronșic, RSCcPN sau USC, vor interacționa cu omalizumab.

#### Astm alergic

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

#### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

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

#### Urticarie spontană cronică (USC)

În studiile clinice cu USC, Xolair a fost utilizat în asociere cu antihistaminice (anti-H1, anti-H2) și antagonști ai receptorilor de leucotriene (LTRAs). Nu au existat dovezi conform cărora siguranța omalizumab a fost modificată când acesta a fost utilizat împreună cu aceste medicamente, în ce privește profilul cunoscut de siguranță în astmul alergic. În plus, o analiză a farmacocineticii nu a evidențiat niciun efect relevant al antihistaminicelor H2 și LTRAs asupra farmacocineticii omalizumabului (vezi pct. 5.2).

#### Copii și adolescenți

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

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

Un volum moderat de date privind femeile gravide (între 300 și 1000 rezultate ale sarcinilor), pe baza registrului de sarcini și raportărilor spontane de după punerea pe piață, nu evidențiază toxicitate care să determine malformații sau toxicitate fetală/neonatală. Un studiu prospectiv de înregistrare privind sarcina (EXPECT), efectuat la 250 femei gravide cu astm bronșic, expuse la Xolair, a evidențiat faptul că prevalența anomaliilor congenitale majore a fost similară (8,1% comparativ cu 8,9%) între EXPECT și pacienți cu boală similară (astm bronșic moderat și sever). Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale studiului, inclusiv eșantionul redus de participanți și design-ul nerandomizat.

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

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

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

### Alăptarea

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

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

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

### Fertilitatea

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

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Xolair nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

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

#### Rezumatul profilului de siguranță

În timpul studiilor clinice privind astmul alergic la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost cefaleea și reacțiile la locul injectării, incluzând durere la locul injectării, inflamație, eritem, prurit. În studiile clinice la copii cu vârsta cuprinsă între

6 și < de 12 ani, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au inclus cefalee, pirexie și dureri în regiunea abdominală superioară. Majoritatea acestor reacții au avut o severitate ușoară sau moderată. În studii clinice la pacienți cu vârsta ≥18 ani cu RSCcPN, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost cefalee, amețelă, artralgie, durere în partea superioară a abdomenului și reacții la locul de injectare.

*Listă sub formă de tabel privind reacțiile adverse*

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse înregistrate în studiile clinice în întregul grup de siguranță cu astm alergic și RSCcPN tratat cu Xolair, clasificate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe și frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 și <1/10), mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100), rare (≥1/10000 și <1/1000) și foarte rare (<1/10000). Reacțiile raportate după punerea pe piață sunt prezentate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

<b>Infecții și infestări</b>	
Mai puțin frecvente	Faringită
Rare	Infestări parazitare
<b>Tulburări hematologice și limfatic</b>	
Cu frecvență necunoscută	Trombocitopenie idiopatică, incluzând cazuri severe
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Rare	Reacție anafilactică, alte afecțiuni alergice grave, apariția de anticorpi anti-omalizumab
Cu frecvență necunoscută	Boala serului, poate include febră și limfadenopatie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente	Cefalee*
Mai puțin frecvente	Sincope, parestezie, somnolență, amețeli#
<b>Tulburări vasculare</b>	
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitor
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Mai puțin frecvente	Bronhospasm alergic, tuse
Rare	Edem laringian
Cu frecvență necunoscută	Vasculită granulomatoasă alergică (de exemplu sindrom Churg-Strauss)
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Frecvente	Dureri în regiunea abdominală superioară**.#
Mai puțin frecvente	Semne și simptome dispeptice, diaree, greață
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Mai puțin frecvente	Fotosensibilitate, urticarie, erupție cutanată tranzitorie, prurit
Rare	Angioedem
Cu frecvență necunoscută	Alopecie
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Frecvente	Artralgie†
Rare	Lupus eritematos sistemic (LES)
Cu frecvență necunoscută	Mialgie, edeme la nivelul articulațiilor
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente	Pirexie**
Frecvente	Reacții la locul injectării, precum inflamație, eritem, durere, prurit
Mai puțin frecvente	Simptome asemănătoare gripei, edeme la nivelul brațelor, creșteri în greutate, fatigabilitate

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

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

# : Frecvente în studiile privind polipii nazali

† : Cu frecvență necunoscută în studiile privind astmul alergic

## Urticarie spontană cronică (CSU)

### Rezumatul profilului de siguranță

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

### Listă sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Un tabel separat (Tabel 5) indică faptul că reacțiile adverse asociate indicației USC care rezultă din diferențele de dozare și cele privind populațiile de tratament (cu factori de risc semnificativ diferiți, co-morbidități, medicații concomitente și vârstă [de exemplu studiile privind astmul au inclus copii cu vârste de 6-12 ani]).

Tabelul 5 enumeră reacțiile adverse (evenimente care apar la  $\geq 1\%$  pacienți din orice grup de tratament și  $\geq 2\%$  mai frecvent la orice grup de tratament cu omalizumab decât la administrarea placebo (după o analiză medicală)), raportate la administrarea a 300 mg în cadrul a trei studii centralizate, de fază III. Reacțiile adverse prezentate sunt împărțite în două grupe: cele identificate în perioada de tratament de 12 săptămâni și cele identificate în perioada de tratament de 24 săptămâni.

Reacțiile adverse sunt enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate, organe și sisteme. În cadrul fiecărei clase de aparate, organe și sisteme, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, cu cele mai frecvente reacții menționate mai întâi. Categoria de frecvență corespunzătoare fiecărei reacții adverse se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

12 săptămâni	Omalizumab studiile 1, 2 și 3 centralizate		Categoria de frecvență
	Placebo N=242	300 mg N=412	
<b>Infecții și infestări</b>			
Sinuzită	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Frecvente
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
Cefalee	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Frecvente
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			
Artralgie	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			
Reacție la locul de administrare*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Frecvente
24 săptămâni	Omalizumab studiile 1 și 3 centralizate		Categoria de frecvență
	Placebo N=163	300 mg N=333	
<b>Infecții și infestări</b>			
Infecție a căilor respiratorii superioare	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Frecvente

\* Deși nu se evidențiază o diferență de 2% comparativ cu placebo, au fost incluse reacțiile la locul de administrare deoarece toate cazurile au fost evaluate prin prisma cauzei asociate tratamentului studiat.



## Descrierea anumitor reacții adverse

### Tulburări ale sistemului imunitar

Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.4.

### Anafilaxie

În timpul studiilor clinice, reacțiile anafilactice au fost rare. Totuși, datele de după punerea pe piață în urma unei cercetări cumulate în baza de date de siguranță au evidențiat un total de 898 cazuri de anafilaxie. Pe baza unei expuneri estimate de 566.923 pacienți ani, aceasta a determinat o rată de raportare de aproximativ 0,20%.

### Evenimente arteriale tromboembolice (EAT)

În cadrul studiilor clinice controlate și în timpul analizelor intermediare ale unui studiu observațional s-a observat un dezechilibru numeric al EAT. Definiția obiectivului compus reprezentat de EAT a inclus accidentul vascular cerebral, atacul ischemic tranzitoriu, infarctul miocardic, angina instabilă și decesul din cauze cardiovasculare (inclusiv deces din cauze necunoscute). În cadrul analizei finale a studiului observațional, rata EAT per 1000 pacienți ani a fost de 7,52 (115/15286 pacienți ani) pentru pacienții tratați cu Xolair și de 5,12 (51/9963 pacienți ani) pentru pacienții din grupul de control. În cadrul unei analize multivariate care a verificat factorii inițiali de risc cardiovascular, raportul de risc a fost de 1,32 (interval de încredere 95%, 0,91-1,91). În cadrul unei analize separate a studiilor clinice centralizate, care a inclus toate studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo controlate, cu durată de 8 sau mai multe săptămâni, rata EAT per 1000 pacienți ani a fost de 2,69 (5/1856 pacienți ani) pentru pacienții tratați cu Xolair și de 2,38 (4/1680 pacienți ani) pentru pacienții tratați cu placebo (raport incidență 1,13, interval de încredere 95%, 0,24-5,71).

### Trombocite

În studiile clinice, câțiva pacienți au avut numărul de trombocite sub limita inferioară a intervalului valorilor normale. Niciuna din aceste modificări nu a fost asociată cu episoade hemoragice sau o scădere a hemoglobinei. La om (pacienți cu vârsta de 6 ani și peste) nu s-a raportat nicio respectare a modelului observat la primatele non-umane (vezi pct. 5.3) de scădere persistentă a numărului de trombocite, chiar dacă după punerea pe piață s-au raportat cazuri izolate de trombocitopenie idiopatică, incluzând cazuri severe.

### Infestări parazitare

Un studiu placebo controlat la pacienții alergici, cu risc crescut, cronic de infestare helmintică, a demonstrat o ușoară creștere a proporției de infestări la asocierea omalizumab, care nu a fost semnificativă statistic. Durata, severitatea și răspunsul la tratament ale infestărilor au fost nemodificate (vezi pct. 4.4).

### Lupus eritematos sistemic

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

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Nu s-a determinat doza maximă tolerată de Xolair. Pacienților li s-au administrat intravenos doze unice de până la 4000 mg, fără evidențierea de efecte toxice limitante de doză. Cea mai mare doză cumulată administrată pacienților a fost de 44000 mg, pe o perioadă de 20 săptămâni și această doză nu a produs niciun efect acut nedorit.

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

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat, obținut prin recombinare ADN care se leagă în mod selectiv de imunoglobulina umană E (IgE). Anticorpul este o kappa IgG1 care conține regiuni-cadru umane împreună cu regiuni complementare de anticorp sursă murinic care se leagă de IgE.

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

##### Mecanism de acțiune

Omalizumab se fixează de IgE și previne legarea IgE de FcεRI (receptor IgE de mare afinitate) la bazofile și mastocite, reducând astfel cantitatea de IgE libere, disponibilă pentru declanșarea cascadei alergice. Tratamentul subiecților atopici cu omalizumab a determinat scăderea numărului receptorilor FcεRI (fenomen de down-regulation) de pe suprafața bazofilelor. Tratamentul cu Xolair inhibă inflamația mediată de IgE, fapt evidențiat de numărul redus de eozinofile din sânge și țesuturi și de mediatorii inflamatorii diminuați, inclusiv IL-4, IL-5 și IL-13, prin celule care aparțin sau nu sistemului imunitar înăscut și adaptativ.

##### Efecte farmacodinamice

###### *Astm alergic*

După stimularea cu un alergen, eliberarea histaminei *in vitro* din bazofilele izolate de la subiecții tratați cu Xolair fost redusă cu aproximativ 90%, comparativ cu valorile obținute înaintea tratamentului.

În studiile clinice efectuate la pacienți cu astm alergic, concentrațiile serice ale IgE libere au fost reduse, în funcție de doză, în prima oră după prima doză și menținute în intervalul dintre doze. La un an după întreruperea administrării Xolair, concentrațiile IgE au revenit la valorile anterioare tratamentului, fără observarea unui rebound al concentrațiilor IgE după eliminarea medicamentului.

###### *Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

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

## Urticarie spontană cronică (USC)

### Mecanism de acțiune

Omalizumab se fixează de IgE și scade valorile IgE liber. Ulterior, activitatea receptorii IgE (FcεRI) la nivel celular este scăzută. Nu se înțelege în întregime modul în care acest fapt duce la o ameliorare a simptomelor USC.

### Efecte farmacodinamice

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

## Eficacitate și siguranță clinică

### Astm alergic

#### Adulți și adolescenți cu vârsta $\geq 12$ ani

Eficacitatea și siguranța Xolair au fost demonstrate într-un studiu de 28 săptămâni dublu orb, placebo controlat (studiul 1), care a implicat 419 pacienți cu astm alergic sever, cu vârsta cuprinsă între 12-79 ani, care au avut funcție pulmonară redusă (FEV<sub>1</sub> estimat la 40-80%) și control redus al simptomelor astmatice, în ciuda dozelor mari de corticosteroizi și agoniști beta2 cu acțiune de lungă durată, administrați inhalator. Pacienții eligibili au prezentat numeroase crize astmatice, care au necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi sau au fost spitalizați sau s-au prezentat la camera de gardă în ultimul an datorită crizelor severe de astm bronșic, în ciuda tratamentului continuu cu doze mari de corticosteroizi și agoniști beta2 cu acțiune de lungă durată, administrați inhalator. Xolair sau placebo s-au administrat subcutanat ca tratament adjuvant la tratamentul cu dipropionat de beclometazonă (sau echivalent) >1000 micrograme și agoniști beta2 cu acțiune de lungă durată. Au fost permise tratamente de întreținere cu corticosteroizi orali, teofilină și modificatori de leucotriene (la 22%, 27%, respectiv la 35% dintre pacienți).

Obiectivul principal a fost frecvența crizelor de astm bronșic care necesită tratament cu corticosteroizi sistemici în cure. Omalizumab a redus frecvența crizelor de astm bronșic cu 19% ( $p = 0,153$ ). Evaluări suplimentare, care au demonstrat semnificație statistică ( $p < 0,05$ ) în favoarea Xolair, au inclus reducerea crizelor severe (când funcția pulmonară a pacientului a fost redusă sub 60% din valoarea maximă proprie și necesită corticosteroizi sistemici) și a vizitelor de urgență din cauza astmului bronșic (cuprinzând spitalizări, prezentare la camera de gardă și vizite neprogramate la doctor) precum și îmbunătățirea evaluării generale efectuate de către medic a eficacității tratamentului, calității vieții asociată astmului (CVA), simptomelor astmului și funcției pulmonare.

Într-o analiză de subgrup, probabilitatea de a obține beneficii semnificative clinic cu Xolair a fost mult mai mare la pacienții cu concentrații ale IgE totale  $\geq 76$  UI/ml înainte de tratament. La acești pacienți din studiul 1, Xolair a redus frecvența crizelor de astm bronșic cu 40% ( $p = 0,002$ ). În plus, mai mulți pacienți din populația cu IgE totale  $\geq 76$  UI/ml din programul Xolair pentru astmul bronșic sever au obținut răspunsuri semnificative clinic. Tabelul 6 cuprinde rezultatele obținute în cadrul populației din studiul 1.

**Tabelul 6 Rezultatele studiului 1**

	Întreaga populație a studiului 1	
	Xolair N=209	Placebo N=210
<b>Crizele de astm bronșic</b>		
Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni	0,74	0,92
% reducere, valoare p pentru raportul evaluării	19,4%, p = 0,153	
<b>Crize severe de astm bronșic</b>		
Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni	0,24	0,48
% reducere, valoare p pentru raportul evaluării	50,1%, p = 0,002	
<b>Vizite de urgență</b>		
Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni	0,24	0,43
% reducere, valoare p pentru raportul evaluării	43,9%, p = 0,038	
<b>Evaluarea generală de către medic</b>		
% persoane care au răspuns*	60,5%	42,8%
Valoare p**	<0,001	
<b>Îmbunătățire CVA</b>		
% de pacienți cu îmbunătățire $\geq 0,5$	60,8%	47,8%
Valoare p	0,008	
* Îmbunătățire semnificativă sau control complet		
** Valoare p a distribuției generale a evaluării		

Studiul 2 a evaluat eficacitatea și siguranța Xolair în cadrul unei populații de 312 persoane cu astm alergic sever care au corespuns cu populația din studiul 1. În acest studiu deschis, tratamentul cu Xolair a condus la o reducere cu 61% a frecvenței crizelor de astm bronșic semnificative clinic, comparativ numai cu tratamentul uzual pentru astm bronșic.

Patru mari studii suplimentare, de susținere, placebo controlate, cu durata de 28 până la 52 săptămâni, la 1722 adulți și adolescenți (studiile 3, 4, 5, 6) au evaluat eficacitatea și siguranța Xolair la pacienții cu astm bronșic sever persistent. Majoritatea pacienților erau controlați inadecvat, dar au primit tratament concomitent pentru astm, într-o cantitate mai mică decât pacienții din studiile 1 sau 2. Studiile 3-5 au utilizat ca obiectiv principal crizele, în timp ce studiul 6 a evaluat în primul rând scăderea utilizării corticosteroizilor inhalatori.

În studiile 3, 4 și 5, pacienții tratați cu Xolair au prezentat o reducere a frecvenței crizelor de astm bronșic cu 37,5% (p = 0,027), 40,3% (p<0,001) și 57,6% (p<0,001) comparativ cu placebo.

În studiul 6, un număr semnificativ mai mare de pacienți cu astm alergic sever, tratați cu Xolair, au putut să reducă doza de fluticazonă până la  $\leq 500$  micrograme pe zi fără afectarea controlului astmului (60,3%), comparativ cu grupul placebo (45,8%, p<0,05).

Scorurile privind calitatea vieții au fost determinate utilizând chestionarul Juniper Asthma-related Quality of Life. În cazul tuturor celor șase studii, s-a înregistrat o îmbunătățire semnificativă statistic, față de începerea tratamentului, în ceea ce privește scorurile privind calitatea vieții la pacienții tratați cu Xolair, comparativ cu grupul placebo sau cel de control.

Evaluarea generală de către medic a eficacității tratamentului:

Evaluarea generală de către medic a fost efectuată în cinci din studiile menționate anterior, ca determinare generală a controlului astmului bronșic, fiind efectuată de către medicul curant. Medicul a putut lua în calcul PEF (fluxul expirator maxim), simptomele din timpul zilei și al nopții, utilizarea medicației de salvare, spirometria și crizele. În toate cele cinci studii, s-a considerat că un procent semnificativ mai mare din pacienții tratați cu Xolair a înregistrat fie o îmbunătățire marcată, fie un control complet al astmului, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo.

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

Principalele dovezi care susțin siguranța și eficacitatea Xolair la grupa de vârstă de la 6 la <12 ani provin dintr-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat (studiul 7).

Studiul 7 a fost un studiu placebo controlat care a inclus un subgrup specific de pacienți (N=235), așa cum este definit în această indicație, care au fost tratați cu corticosteroizi administrați inhalator cu doze mari ( $\geq 500$   $\mu\text{g}/\text{zi}$  echivalent fluticazonă) plus agonist beta cu acțiune de lungă durată.

Exacerbarea clinic semnificativă a fost definită drept o agravare a simptomelor de astm determinată clinic de investigator, care necesită dublarea dozei inițiale de corticosteroizi administrați inhalator timp de cel puțin 3 zile și/sau tratament cu corticosteroizi sistemici de urgență (administrați oral sau intravenos) timp de cel puțin 3 zile.

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

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

Grupul căruia i s-a administrat omalizumab a înregistrat scăderi mai mari ale terapiei de urgență cu beta-agoniști decât grupul placebo la finele perioadei de tratament de 52 săptămâni, deși diferența dintre grupurile de tratament nu a fost statistic semnificativă. Pentru evaluarea globală a a eficacității tratamentului, la finele perioadei de tratament dublu-orb, cu durata de 52 săptămâni, în subgrupul de pacienți cu afecțiune severă cărora li s-au administrat corticosteroizi administrați inhalator cu doze mari plus agonisti beta cu acțiune de lungă durată, procentajul de pacienți cu eficacitate „excelentă” a tratamentului a fost mai mare, iar procentajele de pacienți cu eficacitate „moderată” sau „slabă” au fost mai reduse în grupul tratat cu omalizumab în comparație cu grupul placebo; diferența dintre grupuri a fost statistic semnificativă ( $p < 0,001$ ), în timp ce nu au existat diferențe între grupurile cărora li s-a administrat omalizumab și grupurile cu placebo în ce privește scorurile subiective ale pacienților privind Calitatea Vieții.

### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

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

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

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

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

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

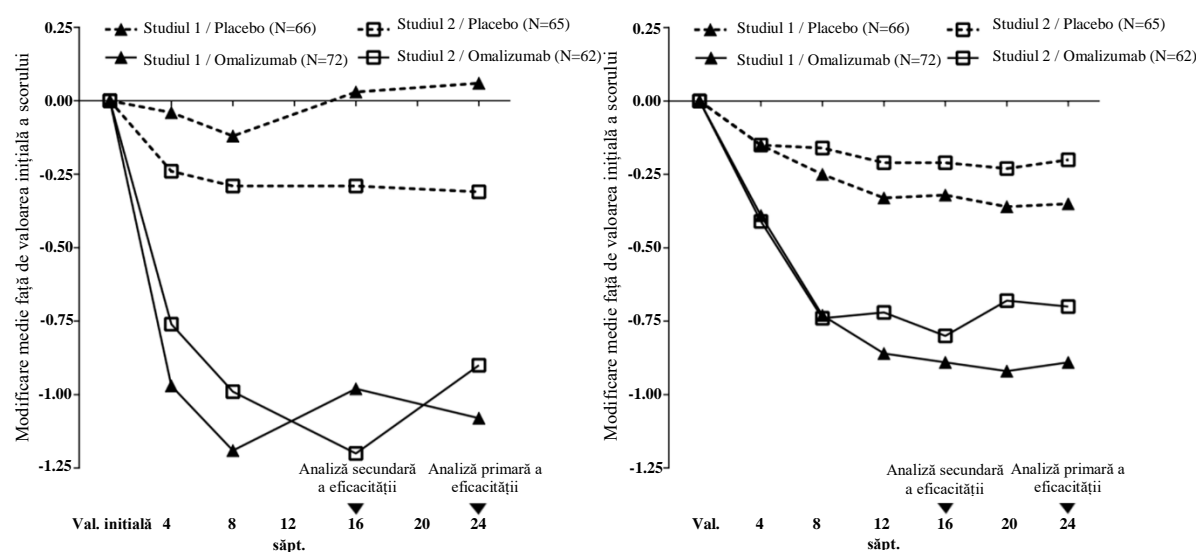
**Tabelul 8 Modificare față de valoarea inițială în săptămâna 24 a scorurilor clinice din studiul 1 privind polipoză nazală, studiul 2 privind polipoză nazală și datele centralizate**

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

UPSIT						
Valoare medie inițială	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Modificare medie LS în săptămâna 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Diferență IC (95%)	3,81 (1,38, 6,24)		3,86 (1,57, 6,15)		3,84 (2,17, 5,51)	
valoare p	0,0024		0,0011		<0,0001	

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

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



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

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



## Urticaria spontană cronică (USC)

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

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

Obiectivul final principal a fost modificarea față de valoarea inițială până în săptămâna 12 a punctajului săptămânal privind severitatea mâncărimii. Omalizumab administrat în doze de 300 mg a scăzut punctajul săptămânal privind severitatea mâncărimii cu 8,55 până la 9,77 ( $p < 0,0001$ ) comparativ cu o scădere de 3,63 până la 5,14 pentru placebo (vezi Tabelul 9). În continuare, au fost observate rezultate semnificative din punct de vedere statistic în ce privește ratele repondențelor pentru UAS7  $\leq 6$  (în săptămâna 12) care au fost mai mari pentru grupurile cărora li s-a administrat tratament în doze de 300 mg, variind între 52-66% ( $p < 0,0001$ ) comparativ cu 11-19% pentru grupurile cărora li s-a administrat placebo, un răspuns complet (UAS7=0) fiind obținut de 34-44% ( $p < 0,0001$ ) dintre pacienții tratați cu 300 mg comparativ cu 5-9% dintre pacienți din grupurile în care s-a administrat placebo. Pacienții din grupurile de tratament administrat în doze de 300 mg au atins cea mai mare proporție medie de zile fără angioedem din săptămâna 4 în săptămâna 12, (91,0-96,1%;  $p < 0,001$ ) comparativ cu grupurile cărora li s-a administrat placebo (88,1-89,2%). Modificarea medie față de valoarea inițială până în săptămâna 12 în DLQI total pentru grupurile de tratament în doze de 300 mg a fost mai mare ( $p < 0,001$ ) decât pentru placebo, evidențiind o variație a modificării de 9,7-10,3 puncte comparativ cu 5,1-6,1 puncte pentru grupurile corespondente în care s-a administrat placebo.

**Tabelul 9 Modificarea față de valoarea inițială până în săptămâna 12 a punctajului săptămânal privind severitatea mâncărimii, studiile 1, 2 și 3 (populație mITT\*)**

	Placebo	Omalizumab 300 mg
<b>Studiul 1</b>		
N	80	81
Medie (DS)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Diferența dintre mediile LS comparativ cu placebo <sup>1</sup>	-	-5,80
Î 95% pentru diferență	-	-7,49, -4,10
Valoare p comparativ cu placebo <sup>2</sup>	-	<0,0001
<b>Studiul 2</b>		
N	79	79
Medie (DS)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Diferența dintre mediile LS comparativ cu placebo <sup>1</sup>	-	-4,81
Î 95% pentru diferență	-	-6,49, -3,13
Valoare p comparativ cu placebo <sup>2</sup>	-	<0,0001
<b>Studiul 3</b>		
N	83	252
Medie (DS)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Diferența dintre mediile LS comparativ cu placebo <sup>1</sup>	-	-4,52
Î 95% pentru diferență	-	-5,97, -3,08
Valoare p comparativ cu placebo <sup>2</sup>	-	<0,0001

\*Populație cu intenție modificată de tratament (mITT): a inclus toți pacienții care au fost randomizați și cărora li s-a administrat cel puțin o doză din medicamentul studiat.

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

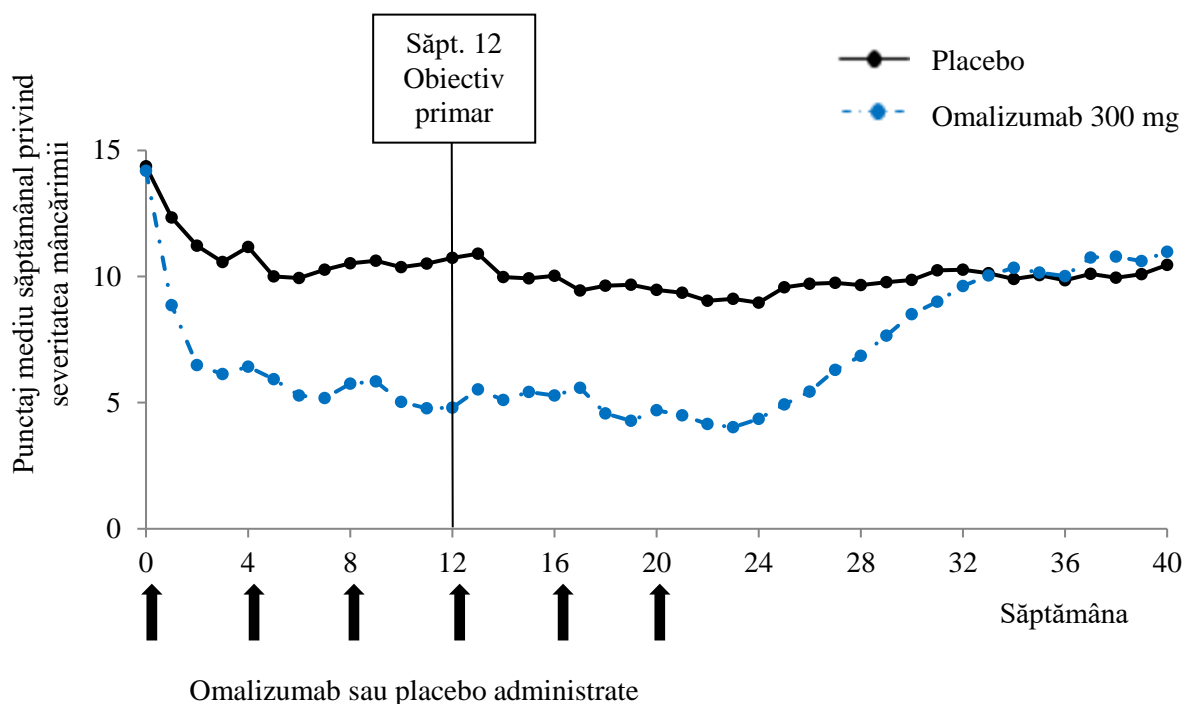
<sup>1</sup> Media LS a fost estimată folosind un model ANCOVA. Criteriile au fost punctajul săptămânal inițial privind severitatea mâncărimii (<13 față de ≥13) și masa corporală inițială (<80 kg față de ≥80 kg).

<sup>2</sup> valoarea p este derivată din ANCOVA t-test.

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

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

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



BOCF=baseline observation carried forward/ Observație inițială continuată; mITT=populație cu intenție modificată de tratament

**Eficacitatea după tratament timp de 24 săptămâni**

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

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

**Există o experiență clinică limitată privind tratarea repetată a pacienților cu omalizumab.**

Datele provenite din studiile clinice la adolescenți (12 până la 17 ani) au inclus un total de 39 pacienți dintre care la 11 li s-a administrat doza de 300 mg. Rezultatele pentru doza de 300 mg sunt disponibile pentru 9 pacienți în săptămâna 12 și 6 pacienți în săptămâna 24, și evidențiază o mărime similară a răspunsului la tratamentul cu omalizumab comparativ cu populația adultă. Modificarea medie față de valoarea inițială a punctajului săptămânal privind severitatea mâncării a evidențiat o scădere cu 8,25 în săptămâna 12 și cu 8,95 în săptămâna 24. Ratele repondenților au fost: 33% în săptămâna 12 și 67% în săptămâna 24 pentru UAS7=0, și 56% în săptămâna 12 și 67% în săptămâna 24 pentru UAS7≤6.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica omalizumab a fost studiată la pacienții adulți și adolescenți cu astm alergic, ca și la pacienții adulți cu RSCcPN și pacienții adulți și adolescenți cu USC. Caracteristicile generale de farmacocinetice ale omalizumab sunt similare la aceste grupe de pacienți.

### Absorbție

După administrarea subcutanată, omalizumab este absorbit cu o biodisponibilitate medie absolută de 62%. După o singură administrare subcutanată la pacienții adulți și adolescenți cu astm bronșic sau USC, omalizumab a fost absorbit lent, atingând concentrații plasmatice maxime după o perioadă medie de 6-8 zile. La pacienții cu astm, după administrarea de doze repetate de omalizumab, la starea de echilibru, ariile de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, din Ziua 0 până în Ziua 14, au fost de până la 6 ori mai mari decât cele după prima doză.

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

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

### Distribuție

*In vitro*, omalizumab formează cu IgE complexe de dimensiuni limitate. *In vitro* și *in vivo* nu au fost observate complexe precipitate și complexe cu masa moleculară mai mare de un milion Daltoni. Pe baza farmacocineticii populaționale, distribuția omalizumab a fost similară la pacienții cu astm alergic și la pacienții cu USC. La pacienți, după administrare subcutanată, volumul aparent de distribuție a fost de  $78 \pm 32$  ml/kg.

### Eliminare

Clearance-ul omalizumab implică procesele de eliminare ale IgG, precum și clearance-ul prin legare specifică și formare de complexe cu ligandul țintă, IgE. Eliminarea IgG la nivel hepatic cuprinde degradarea în sistemul reticulo-endotelial și celulele endoteliale. De asemenea, IgG intacte sunt eliminate prin bilă. La pacienții cu astm bronșic, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a omalizumab este în medie 26 zile, cu un clearance mediu aparent de  $2,4 \pm 1,1$  ml/kg și zi. Dublarea greutatei corporale se dublează aproximativ clearance-ul aparent. La pacienții cu USC, pe baza simulărilor de farmacocinetice populaționale, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a omalizumab la starea de echilibru a fost, în medie, de 24 zile, iar clearance-ul aparent la starea de echilibru, la un pacient cu masă corporală de 80 kg, a fost de 3,0 ml/kg și zi.

## Caracteristici la populațiile de pacienți

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

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

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

#### *Pacienți cu USC*

Efectele caracteristicilor demografice și ale altor factori asupra expunerii la omalizumab au fost evaluate pe baza farmacocineticii populaționale. Suplimentar, au fost evaluate efecte covariate prin analizarea relației dintre concentrațiile de omalizumab și răspunsurile clinice. Aceste analize sugerează că nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu USC în funcție de vârstă (12-75 ani), rasă/etnie, sex, masă corporală, index de masă corporală, IgE inițial, autoanticorpi anti-FcεRI sau administrare concomitentă de antihistaminice H2 sau LTRAs.

### Insuficiență renală și hepatică

Nu există date farmacocinetice sau farmacodinamice pentru pacienții cu astm alergic sau USC cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

Administrarea cronică de omalizumab la valori ale dozei de până la 250 mg/kg (de minim 14 ori doza clinică maximă în mg/kg conform tabelului recomandat de dozare) a fost bine tolerată la primarele non-umane (animale adulte și tinere), cu excepția scăderii trombocitelor, dependente de doză și de vârstă, cu o sensibilitate crescută la animalele tinere. Concentrația plasmatică necesară pentru a produce o scădere cu 50% a numărului de trombocite față de valoarea inițială la o maimuță adultă cynomolgus a fost de aproximativ 4 până la 20 de ori mai mare decât concentrațiile plasmatice clinice maxime anticipate. În plus, la maimuțele cynomolgus, la locurile de injectare s-au observat hemoragie acută și inflamație.

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

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

La maimuțele cynomolgus, omalizumab se excretă în laptele matern. Concentrațiile din lapte ale omalizumab au fost 0,15% din concentrațiile serice materne.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Zahăr  
L-histidină  
Clorură de L-histidină monohidrat  
Polisorbat 20

#### Solvent

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

#### După reconstituire

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

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

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).  
A nu se congela.

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

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

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

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

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

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Xolair 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă este livrat într-un flacon de unică folosință.

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

Medicamentul liofilizat are nevoie de 15-20 minute pentru a se dizolva, deși, în unele cazuri, poate dura mai mult. Medicamentul complet reconstituit este limpede până la puțin opalescent, incolor până la galben-marونی deschis, și poate prezenta câteva bule mici sau spumă împrejurul marginii flaconului. Datorită vâscozității medicamentului, trebuie avut grijă pentru a extrage tot medicamentul din flacon înaintea eliminării aerului sau a soluției în exces din seringă, pentru a obține 1,2 ml.

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 25 octombrie 2005  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 iunie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xolair 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută de 0,5 ml conține 75 mg de omalizumab\*.

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută (injecție).

Soluție transparentă până la puțin opalescentă, incoloră până la galben-marونیu deschis.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Astm alergic

Xolair este indicat la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta cuprinsă între 6 până la < de 12 ani).

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

#### Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste)

Xolair este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătățirea controlului astmului bronșic la pacienții cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate *in vitro* la un alergen permanent din aer și care au funcția pulmonară redusă ( $FEV_1 < 80\%$ ), precum și simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruște în timpul nopții și care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi și agoniști beta 2 cu acțiune de lungă durată.

#### Copii (cu vârsta între 6 și <12 ani)

Xolair este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătățirea controlului astmului bronșic la pacienții cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate *in vitro* la un alergen permanent din aer și simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruște în timpul nopții și care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi și agoniști beta 2 cu acțiune de lungă durată.

#### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

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



## 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Xolair trebuie inițiat de către medici calificați în diagnosticarea și tratamentul astmului bronșic sever persistent sau rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală (RSCcPN).

### Doze

Stabilirea dozei pentru astmul alergic și RSCcPN urmează aceleași principii de dozare. Doza și frecvența administrării adecvate de Xolair pentru aceste afecțiuni sunt stabilite în funcție de cantitatea inițială de IgE (UI/ml), determinată înainte de începerea tratamentului, și greutatea corporală (kg). Înainte de administrarea dozei inițiale, pacienților trebuie să li se determine concentrația IgE prin orice determinare uzuală a IgE totale serice, pentru stabilirea dozei. Pe baza acestor determinări, pentru fiecare administrare pot fi necesare 75 până la 600 mg de Xolair, administrate fracționat în 1 până la 4 injecții.

Este puțin probabil ca pacienții cu astm alergic, cu concentrația IgE inițială mai mică de 76 UI/ml să obțină beneficii terapeutice (vezi pct. 5.1). Înaintea inițierii terapiei, medicii care prescriu acest medicament trebuie să se asigure că pacienții adulți și adolescenți, cu valori ale concentrației IgE mai mici de 76 UI/ml și copii (cu vârsta de la 6 până la <12 ani) cu valori ale concentrației IgE mai mici de 200 UI/ml prezintă reactivitate certă (RAST) *in vitro* la un alergen permanent.

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

Xolair nu trebuie administrat pacienților care, înainte de începerea tratamentului, prezintă valori ale concentrației plasmatice de IgE sau ale greutății corporale, exprimate în kilograme, în afara limitelor din tabelul de dozare.

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

**Tabelul 1 Conversia dozei din mg în număr de seringi, număr de injecții și volum total de injectat pentru fiecare administrare**

Doză (mg)	Număr de seringi		Număr de injecții	Volum total de injectat (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

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

Concentrație inițială IgE (UI/ml)	Greutate corporală (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

ADMINISTRARE LA FIECARE  
2 SĂPTĂMÂNI  
VEZI TABEL 3

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

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

Concentrație inițială IgE (UI/ml)	Greutate corporală (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRARE LA FIECARE 4 SĂPTĂMÂNI VEZI TABEL 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400								450	525	525
>400-500						375	375	525	600	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	Date insuficiente pentru a recomanda o doză				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

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

### Durata tratamentului, monitorizare și ajustări ale dozei

#### *Astm alergic*

Xolair este destinat tratamentului de lungă durată. Studiile clinice au demonstrat că durează cel puțin 12-16 săptămâni ca tratamentul cu Xolair să-și dovedească eficacitatea. La 16 săptămâni de la începerea tratamentului cu Xolair, pacienții trebuie evaluați de către medicii acestora, pentru determinarea eficacității tratamentului, înaintea administrării unor injecții suplimentare. Decizia de continuare a tratamentului cu Xolair după 16 săptămâni sau ulterior trebuie să fie argumentată de observarea unei îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește controlul general al astmului bronșic (vezi pct. 5.1; Evaluarea generală de către medic a eficacității tratamentului).

#### *Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

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

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

Întreruperea tratamentului cu Xolair conduce, în general, la recurența concentrațiilor crescute de IgE libere și a simptomelor asociate. Concentrațiile totale ale IgE cresc în timpul tratamentului și rămân crescute timp de până la un an de la întreruperea acestuia. Prin urmare, o nouă determinare a concentrațiilor de IgE în timpul tratamentului cu Xolair nu poate fi utilizată ca indicator pentru determinarea dozelor. Determinarea dozelor în cazul întreruperii tratamentului pe timp de mai puțin de un an trebuie să se bazeze pe concentrațiile plasmaticice ale IgE obținute la determinarea inițială a dozei. Concentrațiile serice totale ale IgE pot fi determinate din nou pentru stabilirea dozei, dacă tratamentul cu Xolair a fost întrerupt timp de un an sau mai mult.

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

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)*

Datele disponibile privind administrarea Xolair la pacienții cu vârsta peste 65 ani sunt limitate, dar nu există nicio dovadă că pacienții vârstnici necesită o doză diferită față de pacienții adulți tineri.

##### *Insuficiență renală sau hepatică*

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

##### *Copii și adolescenți*

În astmul alergic, siguranța și eficacitatea Xolair la pacienții cu vârsta sub 6 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

În RSCcPN, siguranța și eficacitatea Xolair la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

#### Mod de administrare

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

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

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

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

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

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

#### Informații generale

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

Xolair nu a fost studiat la pacienții cu sindrom hiperimunoglobulinic E sau aspergiloză bronhopulmonară alergică sau pentru profilaxia reacțiilor anafilactice, inclusiv a celor provocate de alergeni alimentari, dermatită atopică sau rinită alergică. Xolair nu este indicat pentru tratamentul acestor afecțiuni.

Tratamentul cu Xolair nu a fost studiat la pacienții cu tulburări autoimune, condiții mediate de complexe imune sau cu insuficiență renală sau hepatică pre-existente (vezi pct. 4.2). Se recomandă prudență atunci când Xolair este administrat la aceste populații de pacienți.

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

#### Tulburări ale sistemului imunitar

##### *Reacții alergice de tip I*

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

Au fost detectați anticorpi la omalizumab la un număr mic de pacienți în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.8). Relevanța clinică a anticorpilor anti-Xolair nu este bine înțeleasă.

#### Boala serului

Boala serului și reacții asemănătoare bolii serului, care sunt reacții alergice de tip III întârziate, au fost observate la pacienții tratați cu anticorpi monoclonali umanizați, din care face parte omalizumab. Mecanismul fiziopatologic sugerat include formarea și depunerea de complexe imune datorită dezvoltării de anticorpi împotriva omalizumab. De obicei, debutul a avut loc la 1-5 zile de la administrarea primei injecții sau a injecțiilor ulterioare, și după un tratament de lungă durată. Simptomele care sugerează boala serului includ artrită/artralgii, erupții cutanate (urticarie sau alte forme), febră și limfadenopatie. Antihistaminicele și corticosteroizii pot fi utili pentru prevenirea sau tratarea acestei afecțiuni, iar pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice simptome suspectate.

#### Sindromul Churg-Strauss și sindromul hipereozinofilic

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

În cazuri rare, pacienții tratați cu medicamente antiastmatice, inclusiv omalizumab, pot prezenta sau dezvolta eozinofilia sistemică și vasculită. Aceste evenimente sunt frecvent asociate cu reducerea tratamentului cu corticosteroizi administrați oral.

La acești pacienți, medicul trebuie să fie atent la apariția eozinofiliei marcate, erupțiilor vasculitice, agravarea simptomelor pulmonare, anomaliiilor sinusurilor paranazale, complicațiilor cardiace și/sau neuropatiei.

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

#### Infestări parazitare (helminți)

IgE pot fi implicate în răspunsul imunitar în cazul unor infestări helmintice. Un studiu placebo controlat la pacienții cu risc crescut cronic de infestare helmintică a demonstrat o ușoară creștere a proporției de infestare la asocierea omalizumab, deși durata, severitatea și răspunsul la tratament ale infestărilor au fost nemodificate. Proporția de infestare helmintică în programul clinic general, care nu a fost conceput pentru detectarea acestor infestări, a fost mai mică de 1 la 1000 pacienți. Cu toate acestea, este necesară prudență la pacienții cu risc crescut de infestări helmintice, în special în cazul călătoriilor în zone în care infestările helmintice sunt endemice. În cazul în care pacienții nu răspund la tratamentul anti-helmintic recomandat, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Xolair.

#### Persoane sensibile la contactul cu latexul

Capacul acului acestei seringi preumplute conține un derivat de latex cauciuc natural. Nu a fost depistat latex cauciuc natural în capacul acului. Cu toate acestea, nu a fost studiată utilizarea Xolair soluție injectabilă în seringă preumplută la persoanele sensibile la latex, prin urmare există un risc potențial de reacții de hipersensibilitate care nu pot fi excluse complet.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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

Enzimele citocromului P450, pompele de eflux și mecanismele de legare a proteinelor nu sunt implicate în clearance-ul omalizumab; de aceea, potențialul interacțiunilor medicament-medicament este mic. Nu s-au efectuat studii specifice de interacțiune ale Xolair cu medicamente sau vaccinuri. Nu există motive farmacologice pe baza cărora să se presupună că medicamentele prescrise uzual, utilizate pentru tratamentul astmului bronșic sau RSCcPN, vor interacționa cu omalizumab.

##### Astm alergic

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

##### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

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

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Un volum moderat de date privind femeile gravide (între 300 și 1000 rezultate ale sarcinilor), pe baza registrului de sarcini și raportărilor spontane de după punerea pe piață, nu evidențiază toxicitate care să determine malformații sau toxicitate fetală/neonatală. Un studiu prospectiv de înregistrare privind sarcina (EXPECT), efectuat la 250 femei gravide cu astm bronșic, expuse la Xolair, a evidențiat faptul că prevalența anomaliilor congenitale majore a fost similară (8,1% comparativ cu 8,9%) între EXPECT și pacienți cu boală similară (astm bronșic moderat și sever). Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale studiului, inclusiv eșantionul redus de participanți și design-ul nerandomizat.

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

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

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

## Alăptarea

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

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

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

## Fertilitatea

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

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Xolair nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

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

##### Rezumatul profilului de siguranță

În timpul studiilor clinice privind astmul alergic la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost cefaleea și reacțiile la locul injectării, incluzând durere la locul injectării, inflamație, eritem și prurit. În studiile clinice la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < de 12 ani, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au inclus cefalee, pirexie și dureri în regiunea abdominală superioară. Majoritatea acestor reacții au avut o severitate ușoară sau moderată. În studii clinice la pacienți cu vârsta  $\geq 18$  ani cu RSCcPN, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost cefalee, amețea, artralgie, durere în partea superioară a abdomenului și reacții la locul de injectare.

##### Listă sub formă de tabel privind reacțiile adverse

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse înregistrate în studiile clinice în întregul grup de siguranță cu astm alergic și RSCcPN tratat cu Xolair, clasificate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe și frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și foarte rare ( $< 1/10000$ ). Reacțiile raportate după punerea pe piață sunt prezentate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).



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

<b>Infecții și infestări</b>	
Mai puțin frecvente	Faringită
Rare	Infestări parazitare
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Cu frecvență necunoscută	Trombocitopenie idiopatică, incluzând cazuri severe
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Rare	Reacție anafilactică, alte afecțiuni alergice grave, apariția de anticorpi anti-omalizumab
Cu frecvență necunoscută	Boala serului, poate include febră și limfadenopatie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente	Cefalee*
Mai puțin frecvente	Sincopă, parestezie, somnolență, amețeli#
<b>Tulburări vasculare</b>	
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitor
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Mai puțin frecvente	Bronhospasm alergic, tuse
Rare	Edem laringian
Cu frecvență necunoscută	Vasculită granulomatoasă alergică (de exemplu sindrom Churg-Strauss)
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Frecvente	Dureri în regiunea abdominală superioară***#
Mai puțin frecvente	Semne și simptome dispeptice, diaree, greață
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Mai puțin frecvente	Fotosensibilitate, urticarie, erupție cutanată tranzitorie, prurit
Rare	Angioedem
Cu frecvență necunoscută	Alopecie
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Frecvente	Artralgie†
Rare	Lupus eritematos sistemic (LES)
Cu frecvență necunoscută	Mialgie, edeme la nivelul articulațiilor
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente	Pirexie**
Frecvente	Reacții la locul injectării, precum inflamație, eritem, durere, prurit
Mai puțin frecvente	Simptome asemănătoare gripei, edeme la nivelul brațelor, creșteri în greutate, fatigabilitate

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

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

# : Frecvente în studiile privind polipoza nazală

† : Cu frecvență necunoscută în studiile privind astmul alergic

#### Descrierea anumitor reacții adverse

##### Tulburări ale sistemului imunitar

Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.4.

##### Anafilaxie

În timpul studiilor clinice, reacțiile anafilactice au fost rare. Totuși, datele de după punerea pe piață în urma unei cercetări cumulate în baza de date de siguranță au evidențiat un total de 898 cazuri de anafilaxie. Pe baza unei expuneri estimate de 566.923 pacienți ani, aceasta a determinat o rată de raportare de aproximativ 0,20%.

### Evenimente arteriale tromboembolice (EAT)

În cadrul studiilor clinice controlate și în timpul analizelor intermediare ale unui studiu observațional s-a observat un dezechilibru numeric al EAT. Definiția obiectivului compus reprezentat de EAT a inclus accidentul vascular cerebral, atacul ischemic tranzitoriu, infarctul miocardic, angina instabilă și decesul din cauze cardiovasculare (inclusiv deces din cauze necunoscute). În cadrul analizei finale a studiului observațional, rata EAT per 1000 pacienți ani a fost de 7,52 (115/15286 pacienți ani) pentru pacienții tratați cu Xolair și de 5,12 (51/9963 pacienți ani) pentru pacienții din grupul de control. În cadrul unei analize multivariate care a verificat factorii inițiali de risc cardiovascular, raportul de risc a fost de 1,32 (interval de încredere 95%, 0,91-1,91). În cadrul unei analize separate a studiilor clinice centralizate, care a inclus toate studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo controlate, cu durata de 8 sau mai multe săptămâni, rata EAT per 1000 pacienți ani a fost de 2,69 (5/1856 pacienți ani) pentru pacienții tratați cu Xolair și de 2,38 (4/1680 pacienți ani) pentru pacienții tratați cu placebo (raport incidență 1,13, interval de încredere 95%, 0,24-5,71).

### Trombocite

În studiile clinice, câțiva pacienți au avut numărul de trombocite sub limita inferioară a intervalului valorilor normale. Niciuna din aceste modificări nu a fost asociată cu episoade hemoragice sau o scădere a hemoglobinei. La om (pacienți cu vârsta de 6 ani și peste) nu s-a raportat nicio respectare a modelului observat la primatele non-umane (vezi pct. 5.3) de scădere persistentă a numărului de trombocite, chiar dacă după punerea pe piață s-au raportat cazuri izolate de trombocitopenie idiopatică, incluzând cazuri severe.

### Infestări parazitare

Un studiu placebo controlat la pacienții cu risc crescut, cronic de infestare helmintică a demonstrat o ușoară creștere a proporției de infestări la asocierea omalizumab, care nu a fost semnificativă statistic. Durata, severitatea și răspunsul la tratament ale infestărilor au fost nemodificate (vezi pct. 4.4).

### Lupus eritematos sistemic

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

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Nu s-a determinat doza maximă tolerată de Xolair. Pacienților li s-au administrat intravenos doze unice de până la 4000 mg, fără evidențierea de efecte toxice limitante de doză. Cea mai mare doză cumulată administrată pacienților a fost de 44000 mg, pe o perioadă de 20 săptămâni și această doză nu a produs niciun efect acut nedorit.

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

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat, obținut prin recombinare ADN care se leagă în mod selectiv de imunoglobulina umană E (IgE). Anticorpul este o kappa IgG1 care conține regiuni-cadru umane împreună cu regiuni complementare de anticorp sursă murinic care se leagă de IgE.

#### Mecanism de acțiune

Omalizumab se fixează de IgE și previne legarea IgE de FcεRI (receptor IgE de mare afinitate) de bazofile și mastocite, reducând astfel cantitatea de IgE libere, disponibilă pentru declanșarea cascadei alergice. Tratamentul subiecților atopici cu omalizumab a determinat scăderea numărului receptorilor FcεRI (fenomen de down-regulation) de pe suprafața bazofilelor. Tratamentul cu Xolair inhibă inflamația mediată de IgE, fapt evidențiat de numărul redus de eozinofile din sânge și țesuturi și de mediatorii inflamatorii diminuați, inclusiv IL-4, IL-5 și IL-13, prin celule care aparțin sau nu sistemului imunitar înăscut și adaptativ.

#### Efecte farmacodinamice

##### Astm alergic

După stimularea cu un alergen, eliberarea histaminei *in vitro* din bazofilele izolate de la subiecții tratați cu Xolair fost redusă cu aproximativ 90%, comparativ cu valorile obținute înaintea tratamentului.

În studiile clinice la pacienții cu astm alergic, concentrațiile serice ale IgE libere au fost reduse, în funcție de doză, în prima oră după prima doză și menținute în intervalul dintre doze. La un an după întreruperea administrării Xolair, concentrațiile IgE au revenit la valorile anterioare tratamentului, fără observarea unui rebound al concentrațiilor IgE după eliminarea medicamentului.

##### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

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

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### Astm alergic

###### Adulți și adolescenți cu vârsta ≥12 ani

Eficacitatea și siguranța Xolair au fost demonstrate într-un studiu de 28 săptămâni dublu orb, placebo controlat (studiul 1), care a implicat 419 pacienți cu astm alergic sever, cu vârsta cuprinsă între 12-79 ani, care au avut funcție pulmonară redusă (FEV<sub>1</sub> estimat la 40-80%) și control redus al simptomelor astmatice, în ciuda dozelor mari de corticosteroizi și agoniști beta2 cu acțiune de lungă durată, administrați inhalator. Pacienții eligibili au prezentat numeroase crize astmatice, care au necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi sau au fost spitalizați sau s-au prezentat la camera de gardă în ultimul an datorită crizelor severe de astm bronșic, în ciuda tratamentului continuu cu doze mari de corticosteroizi și agoniști beta2 cu acțiune de lungă durată, administrați inhalator. Xolair sau placebo s-au administrat subcutanat ca tratament adjuvant la tratamentul cu dipropionat de beclometazonă (sau echivalent) >1000 micrograme și agoniști beta2 cu acțiune de lungă durată. Au fost permise tratamente de întreținere cu corticosteroizi orali, teofilină și modificatori de leucotriene (la 22%, 27%, respectiv la 35% dintre pacienți).

Obiectivul principal a fost frecvența crizelor de astm bronșic care necesită tratament cu corticosteroizi sistemici în cure. Omalizumab a redus frecvența crizelor de astm bronșic cu 19% ( $p = 0,153$ ). Evaluări suplimentare, care au demonstrat semnificație statistică ( $p < 0,05$ ) în favoarea Xolair, au inclus reducerea crizelor severe (când funcția pulmonară a pacientului a fost redusă sub 60% din valoarea maximă proprie și necesită corticosteroizi sistemici) și a vizitelor de urgență din cauza astmului bronșic (cuprinzând spitalizări, prezentare la camera de gardă și vizite neprogramate la doctor) precum și îmbunătățirea evaluării generale efectuate de către medic a eficacității tratamentului, calității vieții asociată astmului (CVA), simptomelor astmului și funcției pulmonare.

Într-o analiză de subgrup, probabilitatea de a obține beneficii semnificative clinic cu Xolair a fost mult mai mare la pacienții cu concentrații ale IgE totale  $\geq 76$  UI/ml înainte de tratament. La acești pacienți din studiul 1, Xolair a redus frecvența crizelor de astm bronșic cu 40% ( $p = 0,002$ ). În plus, mai mulți pacienți din populația cu IgE totale  $\geq 76$  UI/ml din programul Xolair pentru astmul bronșic sever au obținut răspunsuri semnificative clinic. Tabelul 5 cuprinde rezultatele obținute în cadrul populației din studiul 1.

**Tabelul 5 Rezultatele studiului 1**

	Întreaga populație a studiului 1	
	Xolair N=209	Placebo N=210
<b>Crizele de astm bronșic</b>		
Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni	0,74	0,92
% reducere, valoare p pentru raportul evaluării	19,4%, $p = 0,153$	
<b>Crize severe de astm bronșic</b>		
Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni	0,24	0,48
% reducere, valoare p pentru raportul evaluării	50,1%, $p = 0,002$	
<b>Vizite de urgență</b>		
Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni	0,24	0,43
% reducere, valoare p pentru raportul evaluării	43,9%, $p = 0,038$	
<b>Evaluarea generală de către medic</b>		
% persoane care au răspuns*	60,5%	42,8%
Valoare p**	<0,001	
<b>Îmbunătățire CVA</b>		
% de pacienți cu îmbunătățire $\geq 0,5$	60,8%	47,8%
Valoare p	0,008	

\* Îmbunătățire semnificativă sau control complet  
 \*\* Valoare p a distribuției generale a evaluării

Studiul 2 a evaluat eficacitatea și siguranța Xolair în cadrul unei populații de 312 persoane cu astm alergic sever care au corespuns cu populația din studiul 1. În acest studiu deschis, tratamentul cu Xolair a condus la o reducere cu 61% a frecvenței crizelor de astm bronșic semnificative clinic, comparativ numai cu tratamentul uzual pentru astm bronșic.

Patru mari studii suplimentare, de susținere, placebo controlate, cu durata de 28 până la 52 săptămâni, la 1722 adulți și adolescenți (studiile 3, 4, 5, 6) au evaluat eficacitatea și siguranța Xolair la pacienții cu astm bronșic sever persistent. Majoritatea pacienților erau controlați inadecvat, dar au primit tratament concomitent pentru astm, într-o cantitate mai mică decât pacienții din studiile 1 sau 2. Studiile 3-5 au utilizat ca obiectiv principal crizele, în timp ce studiul 6 a evaluat în primul rând scăderea utilizării corticosteroizilor inhalatori.

În studiile 3, 4 și 5, pacienții tratați cu Xolair au prezentat o reducere a frecvenței crizelor de astm bronșic cu 37,5% ( $p = 0,027$ ), 40,3% ( $p < 0,001$ ) și 57,6% ( $p < 0,001$ ) comparativ cu placebo.

În studiul 6, un număr semnificativ mai mare de pacienți cu astm alergic sever, tratați cu Xolair, au putut să reducă doza de fluticazonă până la  $\leq 500$  micrograme pe zi fără afectarea controlului astmului (60,3%), comparativ cu grupul placebo (45,8%,  $p < 0,05$ ).

Scorurile privind calitatea vieții au fost determinate utilizând chestionarul Juniper Asthma-related Quality of Life. În cazul tuturor celor șase studii, s-a înregistrat o îmbunătățire semnificativă statistic, față de începerea tratamentului, în ceea ce privește scorurile privind calitatea vieții la pacienții tratați cu Xolair, comparativ cu grupul placebo sau cel de control.

Evaluarea generală de către medic a eficacității tratamentului:

Evaluarea generală de către medic a fost efectuată în cinci din studiile menționate anterior, ca determinare generală a controlului astmului bronșic, fiind efectuată de către medicul curant. Medicul a putut lua în calcul PEF (fluxul expirator maxim), simptomele din timpul zilei și al nopții, utilizarea medicației de salvare, spirometria și crizele. În toate cele cinci studii, s-a considerat că un procent semnificativ mai mare din pacienții tratați cu Xolair a înregistrat fie o îmbunătățire marcată, fie un control complet al astmului, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo.

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

Principalele dovezi care susțin siguranța și eficacitatea Xolair la grupa de vârstă de la 6 la <12 ani provin dintr-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat (studiul 7).

Studiul 7 a fost un studiu placebo controlat care a inclus un subgrup specific de pacienți ( $N=235$ ), așa cum este definit în această indicație, care au fost tratați cu corticosteroizi administrați inhalator cu doze mari ( $\geq 500$   $\mu\text{g}/\text{zi}$  echivalent fluticazonă) plus agonist beta cu acțiune de lungă durată.

Exacerbarea clinic semnificativă a fost definită drept o agravare a simptomelor de astm determinată clinic de investigator, care necesită dublarea dozei inițiale de corticosteroizi administrați inhalator timp de cel puțin 3 zile și/sau tratament cu corticosteroizi sistemici de urgență (administrați oral sau intravenos) timp de cel puțin 3 zile.

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

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

Grupul cărui i s-a administrat omalizumab a înregistrat scăderi mai mari ale terapiei de urgență cu beta-agoniști decât grupul placebo la finele perioadei de tratament de 52 săptămâni, deși diferența dintre grupurile de tratament nu a fost statistic semnificativă. Pentru evaluarea globală a a eficacității tratamentului, la finele perioadei de tratament dublu-orb, cu durata de 52 săptămâni, în subgrupul de pacienți cu afecțiune severă cărora li s-au administrat corticosteroizi administrați inhalator cu doze mari plus agoniști beta cu acțiune de lungă durată, procentajul de pacienți cu eficacitate „excelentă” a tratamentului a fost mai mare, iar procentajele de pacienți cu eficacitate „moderată” sau „slabă” au fost mai reduse în grupul tratat cu omalizumab în comparație cu grupul placebo; diferența dintre grupuri a fost statistic semnificativă ( $p < 0,001$ ), în timp ce nu au existat diferențe între grupurile cărora li s-a administrat omalizumab și grupurile cu placebo în ce privește scorurile subiective ale pacienților privind Calitatea Vieții.

#### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

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

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

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

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

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

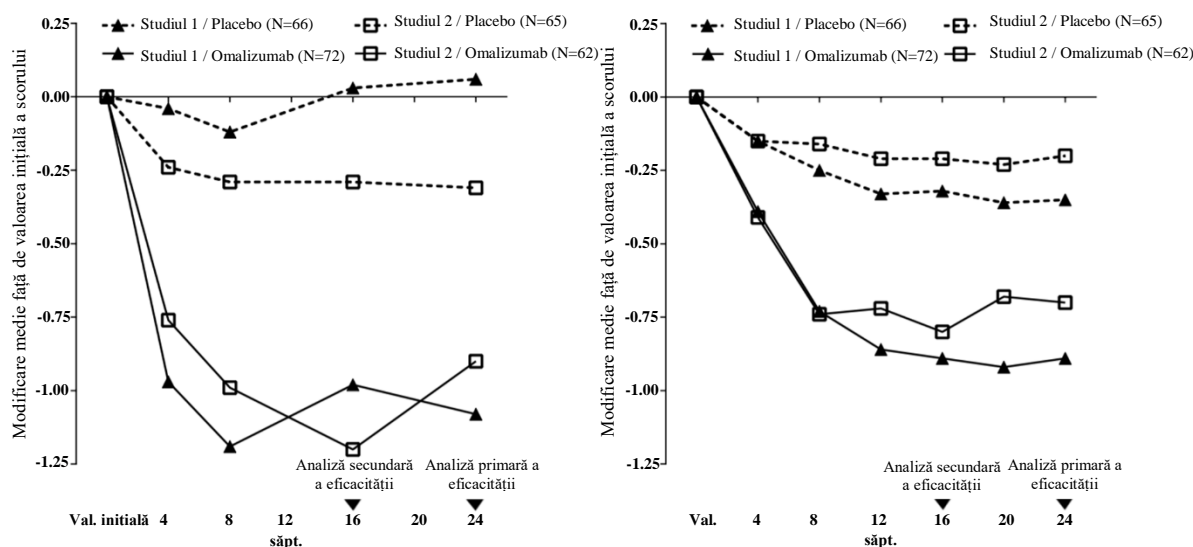
**Tabelul 7 Modificare față de valoarea inițială în săptămâna 24 a scorurilor clinice din studiul 1 privind polipoza nazală, studiul 2 privind polipoza nazală și datele centralizate**

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

UPSIT						
Valoare medie inițială	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Modificare medie LS în săptămâna 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Diferență IC (95%)	3,81 (1,38, 6,24)		3,86 (1,57, 6,15)		3,84 (2,17, 5,51)	
valoare p	0,0024		0,0011		<0,0001	

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

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



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

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

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



## Absorbție

După administrarea subcutanată, omalizumab este absorbit cu o biodisponibilitate medie absolută de 62%. După o singură administrare subcutanată la pacienții adulți și adolescenți cu astm bronșic, omalizumab a fost absorbit lent, atingând concentrații plasmatice maxime după o perioadă medie de 7-8 zile. Farmacocinetica omalizumab este lineară pentru doze mai mari de 0,5 mg/kg. După administrarea de doze repetate de omalizumab, la starea de echilibru, ariile de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, din Ziua 0 până în Ziua 14, au fost de până la 6 ori mai mari decât cele după prima doză.

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

## Distribuție

*In vitro*, omalizumab formează cu IgE complexe de dimensiuni limitate. *In vitro* și *in vivo* nu au fost observate complexe precipitate și complexe cu masa moleculară mai mare de un milion Daltoni. La pacienți, după administrare subcutanată, volumul aparent de distribuție a fost de  $78 \pm 32$  ml/kg.

## Eliminare

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

## Caracteristici la populațiile de pacienți

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

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

### Insuficiență renală și hepatică

Nu există date farmacocinetice sau farmacodinamice pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

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

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

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

La maimuțele cynomolgus, omalizumab se excretă în laptele matern. Concentrațiile din lapte ale omalizumab au fost 0,15% din concentrațiile serice materne.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

L-arginină clorhidrat  
L-histidină clorhidrat  
L-histidină  
Polisorbat 20  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

18 luni.

Produsul trebuie ținut la o temperatură de 25°C timp de 48 ore. Dacă este necesar, produsul poate fi pus la loc în frigider pentru a fi utilizat mai târziu.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C)  
A nu se congela.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

0,5 ml soluție într-un cilindru de seringă preumplută (sticlă de tip I) cu ac fix (din oțel inoxidabil), piston cu opritor (de tip I) și o apărătoare de ac.

Ambalaj care conține 1 seringă preumplută și ambalaje colective care conțin 4 (4 x 1) sau 10 (10 x 1) seringi preumplute.

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Xolair 75 mg soluție injectabilă este disponibil sub formă de seringă preumplută de unică folosință pentru administrare unică. Seringa trebuie scoasă din frigider cu 20 minute înainte de injectare pentru a ajunge la temperatura camerei.

### Instrucțiuni de eliminare

Eliminați imediat seringă utilizată într-un container pentru obiecte ascuțite.

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 25 octombrie 2005  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 iunie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xolair 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută de 1 ml conține 150 mg de omalizumab\*.

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută (injecție).

Soluție transparentă până la puțin opalescentă, incoloră până la galben-marونی deschis.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Astm alergic

Xolair este indicat la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta cuprinsă între 6 până la < de 12 ani).

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

#### Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste)

Xolair este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătățirea controlului astmului bronșic la pacienții cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate *in vitro* la un alergen permanent din aer și care au funcția pulmonară redusă ( $FEV_1 < 80\%$ ), precum și simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruște în timpul nopții și care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi și agoniști beta 2 cu acțiune de lungă durată.

#### Copii (cu vârsta între 6 și <12 ani)

Xolair este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătățirea controlului astmului bronșic la pacienții cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate *in vitro* la un alergen permanent din aer și simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruște în timpul nopții și care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi și agoniști beta 2 cu acțiune de lungă durată.

#### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

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

## Urticarie spontană cronică (USC)

Xolair este indicat ca tratament adjuvant al urticariei spontane cronice la pacienți adulți și adolescenți (12 ani și peste această vârstă), cu răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Xolair trebuie inițiat de către medici calificați în diagnosticarea și tratamentul astmului bronșic sever persistent, rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală (RSCcPN) sau urticariei spontane cronice.

#### Doze

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

Stabilirea dozei pentru astmul alergic și RSCcPN urmează aceleași principii de dozare. Doza și frecvența administrării adecvate de Xolair pentru aceste afecțiuni sunt stabilite în funcție de cantitatea inițială de IgE (UI/ml), determinată înainte de începerea tratamentului, și greutatea corporală (kg). Înainte de administrarea dozei inițiale, pacienților trebuie să li se determine concentrația IgE prin orice determinare uzuală a IgE totale serice, pentru stabilirea dozei. Pe baza acestor determinări, pentru fiecare administrare pot fi necesare 75 până la 600 mg de Xolair, administrate fracționat în 1 până la 4 injecții.

Este puțin probabil ca pacienții cu astm alergic, cu concentrația IgE inițială mai mică de 76 UI/ml să obțină beneficii terapeutice (vezi pct. 5.1). Înaintea inițierii terapiei, medicii care prescriu acest medicament trebuie să se asigure că pacienții adulți și adolescenți, cu valori ale concentrației IgE mai mici de 76 UI/ml și copii (cu vârsta de la 6 până la <12 ani) cu valori ale concentrației IgE mai mici de 200 UI/ml prezintă reactivitate certă (RAST) *in vitro* la un alergen permanent.

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

Xolair nu trebuie administrat pacienților care, înainte de începerea tratamentului, prezintă valori ale concentrației plasmatice de IgE sau ale greutății corporale, exprimate în kilograme, în afara limitelor din tabelul de dozare.

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

**Tabelul 1 Conversia dozei din mg în număr de seringi, număr de injecții și volum total de injectat pentru fiecare administrare**

Doză (mg)	Număr de seringi		Număr de injecții	Volum total de injectat (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

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

Concentrație inițială IgE (UI/ml)	Greutate corporală (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800	ADMINISTRARE LA FIECARE 2 SĂPTĂMÂNI VEZI TABEL 3									
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										
>1100-1200										

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

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

Concentrație inițială IgE (UI/ml)	Greutate corporală (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRARE LA FIECARE 4 SĂPTĂMÂNI VEZI TABEL 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400								450	525	525
>400-500						375	375	525	600	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	Date insuficiente pentru a recomanda o doză				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

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

### Durata tratamentului, monitorizare și ajustări ale dozei

#### *Astm alergic*

Xolair este destinat tratamentului de lungă durată. Studiile clinice au demonstrat că durează cel puțin 12-16 săptămâni ca tratamentul cu Xolair să-și dovedească eficacitatea. La 16 săptămâni de la începerea tratamentului cu Xolair, pacienții trebuie evaluați de către medicii acestora, pentru determinarea eficacității tratamentului, înaintea administrării unor injecții suplimentare. Decizia de continuare a tratamentului cu Xolair după 16 săptămâni sau ulterior trebuie să fie argumentată de observarea unei îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește controlul general al astmului bronșic (vezi pct. 5.1; Evaluarea generală de către medic a eficacității tratamentului).

#### *Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

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

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

Înteruperea tratamentului cu Xolair conduce, în general, la recurența concentrațiilor crescute de IgE libere și a simptomelor asociate. Concentrațiile totale ale IgE cresc în timpul tratamentului și rămân crescute timp de până la un an de la întreruperea acestuia. Prin urmare, o nouă determinare a concentrațiilor de IgE în timpul tratamentului cu Xolair nu poate fi utilizată ca indicator pentru determinarea dozelor. Determinarea dozelor în cazul întreruperii tratamentului pe timp de mai puțin de un an trebuie să se bazeze pe concentrațiile plasmaticice ale IgE obținute la determinarea inițială a dozei. Concentrațiile serice totale ale IgE pot fi determinate din nou pentru stabilirea dozei, dacă tratamentul cu Xolair a fost întrerupt timp de un an sau mai mult.

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

#### *Urticarie spontană cronică (USC)*

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

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

Experiența din studiile clinice privind tratamentul de lungă durată de peste 6 luni pentru această indicație este limitată.

#### *Grupe speciale de pacienți*

##### *Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)*

Datele disponibile privind administrarea Xolair la pacienții cu vârsta peste 65 ani sunt limitate, dar nu există nicio dovadă că pacienții vârstnici necesită o doză diferită față de pacienții adulți tineri.

##### *Insuficiență renală sau hepatică*

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

##### *Copii și adolescenți*

În astmul alergic, siguranța și eficacitatea Xolair la pacienții copii cu vârsta sub 6 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

În RSCcPN, siguranța și eficacitatea Xolair la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

În USC, siguranța și eficacitatea Xolair la pacienții cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite.



## Mod de administrare

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

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

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

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

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

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

#### Informații generale

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

Xolair nu a fost studiat la pacienții cu sindrom hiperimunoglobulinic E sau aspergiloză bronhopulmonară alergică sau pentru profilaxia reacțiilor anafilactice, inclusiv a celor provocate de alergeni alimentari, dermatită atopică sau rinită alergică. Xolair nu este indicat pentru tratamentul acestor afecțiuni.

Tratamentul cu Xolair nu a fost studiat la pacienții cu tulburări autoimune, condiții mediate de complexe imune sau cu insuficiență renală sau hepatică pre-existente (vezi pct. 4.2). Se recomandă prudență atunci când Xolair este administrat la aceste populații de pacienți.

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

## Tulburări ale sistemului imunitar

### Reacții alergice de tip I

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

Au fost detectați anticorpi la omalizumab la un număr mic de pacienți în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.8). Relevanța clinică a anticorpilor anti-Xolair nu este bine înțeleasă.

### Boala serului

Boala serului și reacții asemănătoare bolii serului, care sunt reacții alergice de tip III întârziate, au fost observate la pacienții tratați cu anticorpi monoclonali umanizați, din care face parte omalizumab. Mecanismul fiziopatologic sugerat include formarea și depunerea de complexe imune datorită dezvoltării de anticorpi împotriva omalizumab. De obicei, debutul a avut loc la 1-5 zile de la administrarea primei injecții sau a injecțiilor ulterioare, și după un tratament de lungă durată. Simptomele care sugerează boala serului includ artrită/artralgii, erupții cutanate (urticarie sau alte forme), febră și limfadenopatie. Antihistaminicele și corticosteroizii pot fi utili pentru prevenirea sau tratarea acestei afecțiuni, iar pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice simptome suspectate.

### Sindromul Churg-Strauss și sindromul hipereozinofilic

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

În cazuri rare, pacienții tratați cu medicamente antiastmatice, inclusiv omalizumab, pot prezenta sau dezvolta eozinofilia sistemică și vasculită. Aceste evenimente sunt frecvent asociate cu reducerea tratamentului cu corticosteroizi administrați oral.

La acești pacienți, medicul trebuie să fie atent la apariția eozinofiliei marcate, erupțiilor vasculitice, agravarea simptomelor pulmonare, anomaliiilor sinusurilor paranazale, complicațiilor cardiace și/sau neuropatiei.

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

### Infestări parazitare (helminți)

IgE pot fi implicate în răspunsul imunitar în cazul unor infestări helmintice. Un studiu placebo controlat la pacienții alergici, cu risc crescut cronic de infestare helmintică, a demonstrat o ușoară creștere a proporției de infestare la asocierea omalizumab, deși durata, severitatea și răspunsul la tratament ale infestărilor au fost nemodificate. Proporția de infestare helmintică în programul clinic general, care nu a fost conceput pentru detectarea acestor infestări, a fost mai mică de 1 la 1000 pacienți. Cu toate acestea, este necesară prudență la pacienții cu risc crescut de infestări helmintice, în special în cazul călătoriilor în zone în care infestările helmintice sunt endemice. În cazul în care pacienții nu răspund la tratamentul anti-helmintic recomandat, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Xolair.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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

Enzimele citocromului P450, pompele de eflux și mecanismele de legare a proteinelor nu sunt implicate în clearance-ul omalizumab; de aceea, potențialul interacțiunilor medicament-medicament este mic. Nu s-au efectuat studii specifice de interacțiune ale Xolair cu medicamente sau vaccinuri. Nu există motive farmacologice pe baza cărora să se presupună că medicamentele prescrise uzual, utilizate pentru tratamentul astmului bronșic, RSCcPN sau USC, vor interacționa cu omalizumab.

### Astm alergic

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

### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

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

## Urticarie spontană cronică (USC)

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

## Copii și adolescenți

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

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Un volum moderat de date privind femeile gravide (între 300 și 1000 rezultate ale sarcinilor), pe baza registrului de sarcini și raportărilor spontane de după punerea pe piață, nu evidențiază toxicitate care să determine malformații sau toxicitate fetală/neonatală. Un studiu prospectiv de înregistrare privind sarcina (EXPECT), efectuat la 250 femei gravide cu astm bronșic, expuse la Xolair, a evidențiat faptul că prevalența anomaliilor congenitale majore a fost similară (8,1% comparativ cu 8,9%) între EXPECT și pacienți cu boală similară (astm bronșic moderat și sever). Interpretarea datelor poate fi influențată de limitările metodologice ale studiului, inclusiv eșantionul redus de participanți și design-ul nerandomizat.

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

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

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

### Alăptarea

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

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

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

## Fertilitatea

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

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Xolair nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

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

##### Rezumatul profilului de siguranță

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

##### Listă sub formă de tabel privind reacțiile adverse

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse înregistrate în studiile clinice în întregul grup de siguranță cu astm alergic și RSCcPN tratat cu Xolair, clasificate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe și frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și foarte rare ( $< 1/10000$ ). Reacțiile raportate după punerea pe piață sunt prezentate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

<b>Infecții și infestări</b>	
Mai puțin frecvente Rare	Faringită Infestări parazitare
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Cu frecvență necunoscută	Trombocitopenie idiopatică, incluzând cazuri severe
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Rare	Reacție anafilactică, alte afecțiuni alergice grave, apariția de anticorpi anti-omalizumab
Cu frecvență necunoscută	Boala serului, poate include febră și limfadenopatie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente Mai puțin frecvente	Cefalee* Sincopă, parestezie, somnolență, amețeli#
<b>Tulburări vasculare</b>	
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitor
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Mai puțin frecvente Rare Cu frecvență necunoscută	Bronhospasm alergic, tuse Edem laringian Vasculită granulomatoasă alergică (de exemplu sindrom Churg-Strauss)
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Frecvente Mai puțin frecvente	Dureri în regiunea abdominală superioară***# Semne și simptome dispeptice, diaree, greață
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Mai puțin frecvente Rare Cu frecvență necunoscută	Fotosensibilitate, urticarie, erupție cutanată tranzitorie, prurit Angioedem Alopecie
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Frecvente Rare Cu frecvență necunoscută	Artralgie† Lupus eritematos sistemic (LES) Mialgie, edeme la nivelul articulațiilor
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente Frecvente Mai puțin frecvente	Pirexie** Reacții la locul injectării, precum inflamație, eritem, durere, prurit Simptome asemănătoare gripei, edeme la nivelul brațelor, creșteri în greutate, fatigabilitate

\*: Foarte frecvente la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și < de 12 ani

\*\* : La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și < de 12 ani

# : Frecvente în studiile privind polipoza nazală

† : Cu frecvență necunoscută în studiile privind astmul alergic

## Urticarie spontană cronică (CSU)

### Rezumatul profilului de siguranță

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

### Listă sub formă de tabel privind reacțiile adverse

Un tabel separat (Tabel 5) indică faptul că reacțiile adverse asociate indicației USC care rezultă din diferențele de dozare și cele privind populațiile de tratament (cu factori de risc semnificativ diferiți, co-morbidități, medicații concomitente și vârstă [de exemplu studiile privind astmul au inclus copii cu vârste de 6-12 ani]).

Tabelul 5 enumeră reacțiile adverse (evenimente care apar la  $\geq 1\%$  pacienți din orice grup de tratament și  $\geq 2\%$  mai frecvent la orice grup de tratament cu omalizumab decât la administrarea placebo (după o analiză medicală)), raportate la administrarea a 300 mg în cadrul a trei studii centralizate, de fază III. Reacțiile adverse prezentate sunt împărțite în două grupe: cele identificate în perioada de tratament de 12 săptămâni și cele identificate în perioada de tratament de 24 săptămâni.

Reacțiile adverse sunt enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate, organe și sisteme. În cadrul fiecărei clase de aparate, organe și sisteme, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, cu cele mai frecvente reacții menționate mai întâi. Categoria de frecvență corespunzătoare fiecărei reacții adverse se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

12 săptămâni	Omalizumab studiile 1, 2 și 3 centralizate		Categoria de frecvență
	Placebo N=242	300 mg N=412	
<b>Infecții și infestări</b>			
Sinuzită	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Frecvente
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
Cefalee	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Frecvente
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			
Artralgie	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			
Reacție la locul de administrare*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Frecvente
24 săptămâni	Omalizumab studiile 1 și 3 centralizate		Categoria de frecvență
	Placebo N=163	300 mg N=333	
<b>Infecții și infestări</b>			
Infecție a căilor respiratorii superioare	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Frecvente

\* Deși nu se evidențiază o diferență de 2% comparativ cu placebo, au fost incluse reacțiile la locul de administrare deoarece toate cazurile au fost evaluate prin prisma cauzei asociate tratamentului studiat.

## Descrierea anumitor reacții adverse

### Tulburări ale sistemului imunitar

Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.4.

### Anafilaxie

În timpul studiilor clinice, reacțiile anafilactice au fost rare. Totuși, datele de după punerea pe piață în urma unei cercetări cumulate în baza de date de siguranță au evidențiat un total de 898 cazuri de anafilaxie. Pe baza unei expuneri estimate de 566.923 pacienți ani, aceasta a determinat o rată de raportare de aproximativ 0,20%.

### Evenimente arteriale tromboembolice (EAT)

În cadrul studiilor clinice controlate și în timpul analizelor intermediare ale unui studiu observațional s-a observat un dezechilibru numeric al EAT. Definiția obiectivului compus reprezentat de EAT a inclus accidentul vascular cerebral, atacul ischemic tranzitoriu, infarctul miocardic, angina instabilă și decesul din cauze cardiovasculare (inclusiv deces din cauze necunoscute). În cadrul analizei finale a studiului observațional, rata EAT per 1000 pacienți ani a fost de 7,52 (115/15286 pacienți ani) pentru pacienții tratați cu Xolair și de 5,12 (51/9963 pacienți ani) pentru pacienții din grupul de control. În cadrul unei analize multivariate care a verificat factorii inițiali de risc cardiovascular, raportul de risc a fost de 1,32 (interval de încredere 95%, 0,91-1,91). În cadrul unei analize separate a studiilor clinice centralizate, care a inclus toate studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo controlate, cu durată de 8 sau mai multe săptămâni, rata EAT per 1000 pacienți ani a fost de 2,69 (5/1856 pacienți ani) pentru pacienții tratați cu Xolair și de 2,38 (4/1680 pacienți ani) pentru pacienții tratați cu placebo (raport incidență 1,13, interval de încredere 95%, 0,24-5,71).

### Trombocite

În studiile clinice, câțiva pacienți au avut numărul de trombocite sub limita inferioară a intervalului valorilor normale. Niciuna din aceste modificări nu a fost asociată cu episoade hemoragice sau o scădere a hemoglobinei. La om (pacienți cu vârsta de 6 ani și peste) nu s-a raportat nicio respectare a modelului observat la primatele non-umane (vezi pct. 5.3) de scădere persistentă a numărului de trombocite, chiar dacă după punerea pe piață s-au raportat cazuri izolate de trombocitopenie idiopatică, incluzând cazuri severe.

### Infestări parazitare

Un studiu placebo controlat la pacienții alergici, cu risc crescut, cronic de infestare helmintică, a demonstrat o ușoară creștere a proporției de infestări la asocierea omalizumab, care nu a fost semnificativă statistic. Durata, severitatea și răspunsul la tratament ale infestărilor au fost nemodificate (vezi pct. 4.4).

### Lupus eritematos sistemic

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

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).



## 4.9 Supradozaj

Nu s-a determinat doza maximă tolerată de Xolair. Pacienților li s-au administrat intravenos doze unice de până la 4000 mg, fără evidențierea de efecte toxice limitante de doză. Cea mai mare doză cumulată administrată pacienților a fost de 44000 mg, pe o perioadă de 20 săptămâni și această doză nu a produs niciun efect acut nedorit.

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

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat, obținut prin recombinare ADN care se leagă în mod selectiv de imunoglobulina umană E (IgE). Anticorpul este o kappa IgG1 care conține regiuni-cadru umane împreună cu regiuni complementare de anticorp sursă murinic care se leagă de IgE.

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

##### Mecanism de acțiune

Omalizumab se fixează de IgE și previne legarea IgE de FcεRI (receptor IgE de mare afinitate) de bazofile și mastocite, reducând astfel cantitatea de IgE libere, disponibilă pentru declanșarea cascadei alergice. Tratamentul subiecților atopici cu omalizumab a determinat scăderea numărului receptorilor FcεRI (fenomen de down-regulation) de pe suprafața bazofilelor. Tratamentul cu Xolair inhibă inflamația mediată de IgE, fapt evidențiat de numărul redus de eozinofile din sânge și țesuturi și de mediatorii inflamatorii diminuați, inclusiv IL-4, IL-5 și IL-13, prin celule care aparțin sau nu sistemului imunitar înăscut și adaptativ.

##### Efecte farmacodinamice

###### *Astm alergic*

După stimularea cu un alergen, eliberarea histaminei *in vitro* din bazofilele izolate de la subiecții tratați cu Xolair fost redusă cu aproximativ 90%, comparativ cu valorile obținute înaintea tratamentului.

În studiile clinice efectuate la pacienți cu astm alergic, concentrațiile serice ale IgE libere au fost reduse, în funcție de doză, în prima oră după prima doză și menținute în intervalul dintre doze. La un an după întreruperea administrării Xolair, concentrațiile IgE au revenit la valorile anterioare tratamentului, fără observarea unui rebound al concentrațiilor IgE după eliminarea medicamentului.

###### *Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)*

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

## Urticarie spontană cronică (USC)

### Mecanism de acțiune

Omalizumab se fixează de IgE și scade valorile IgE liber. Ulterior, activitatea receptorii IgE (FcεRI) la nivel celular este scăzută. Nu se înțelege în întregime modul în care acest fapt duce la o ameliorare a simptomelor USC.

### Efecte farmacodinamice

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

## Eficacitate și siguranță clinică

### Astm alergic

#### Adulți și adolescenți cu vârsta $\geq 12$ ani

Eficacitatea și siguranța Xolair au fost demonstrate într-un studiu de 28 săptămâni dublu orb, placebo controlat (studiul 1), care a implicat 419 pacienți cu astm alergic sever, cu vârsta cuprinsă între 12-79 ani, care au avut funcție pulmonară redusă (FEV<sub>1</sub> estimat la 40-80%) și control redus al simptomelor astmatice, în ciuda dozelor mari de corticosteroizi și agoniști beta2 cu acțiune de lungă durată, administrați inhalator. Pacienții eligibili au prezentat numeroase crize astmatice, care au necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi sau au fost spitalizați sau s-au prezentat la camera de gardă în ultimul an datorită crizelor severe de astm bronșic, în ciuda tratamentului continuu cu doze mari de corticosteroizi și agoniști beta2 cu acțiune de lungă durată, administrați inhalator. Xolair sau placebo s-au administrat subcutanat ca tratament adjuvant la tratamentul cu dipropionat de beclometazonă (sau echivalent) >1000 micrograme și agoniști beta2 cu acțiune de lungă durată. Au fost permise tratamente de întreținere cu corticosteroizi orali, teofilină și modificatori de leucotriene (la 22%, 27%, respectiv la 35% dintre pacienți).

Obiectivul principal a fost frecvența crizelor de astm bronșic care necesită tratament cu corticosteroizi sistemici în cure. Omalizumab a redus frecvența crizelor de astm bronșic cu 19% ( $p = 0,153$ ). Evaluări suplimentare, care au demonstrat semnificație statistică ( $p < 0,05$ ) în favoarea Xolair, au inclus reducerea crizelor severe (când funcția pulmonară a pacientului a fost redusă sub 60% din valoarea maximă proprie și necesită corticosteroizi sistemici) și a vizitelor de urgență din cauza astmului bronșic (cuprinzând spitalizări, prezentare la camera de gardă și vizite neprogramate la doctor) precum și îmbunătățirea evaluării generale efectuate de către medic a eficacității tratamentului, calității vieții asociată astmului (CVA), simptomelor astmului și funcției pulmonare.

Într-o analiză de subgrup, probabilitatea de a obține beneficii semnificative clinic cu Xolair a fost mult mai mare la pacienții cu concentrații ale IgE totale  $\geq 76$  UI/ml înainte de tratament. La acești pacienți din studiul 1, Xolair a redus frecvența crizelor de astm bronșic cu 40% ( $p = 0,002$ ). În plus, mai mulți pacienți din populația cu IgE totale  $\geq 76$  UI/ml din programul Xolair pentru astmul bronșic sever au obținut răspunsuri semnificative clinic. Tabelul 6 cuprinde rezultatele obținute în cadrul populației din studiul 1.

**Tabelul 6 Rezultatele studiului 1**

	Întreaga populație a studiului 1	
	Xolair N=209	Placebo N=210
<b>Crizele de astm bronșic</b>		
Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni	0,74	0,92
% reducere, valoare p pentru raportul evaluării	19,4%, p = 0,153	
<b>Crize severe de astm bronșic</b>		
Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni	0,24	0,48
% reducere, valoare p pentru raportul evaluării	50,1%, p = 0,002	
<b>Vizite de urgență</b>		
Evaluare pe o perioadă de 28 săptămâni	0,24	0,43
% reducere, valoare p pentru raportul evaluării	43,9%, p = 0,038	
<b>Evaluarea generală de către medic</b>		
% persoane care au răspuns*	60,5%	42,8%
Valoare p**	<0,001	
<b>Îmbunătățire CVA</b>		
% de pacienți cu îmbunătățire $\geq 0,5$	60,8%	47,8%
Valoare p	0,008	
* Îmbunătățire semnificativă sau control complet		
** Valoare p a distribuției generale a evaluării		

Studiul 2 a evaluat eficacitatea și siguranța Xolair în cadrul unei populații de 312 persoane cu astm alergic sever care au corespuns cu populația din studiul 1. În acest studiu deschis, tratamentul cu Xolair a condus la o reducere cu 61% a frecvenței crizelor de astm bronșic semnificative clinic, comparativ numai cu tratamentul uzual pentru astm bronșic.

Patru mari studii suplimentare, de susținere, placebo controlate, cu durata de 28 până la 52 săptămâni, la 1722 adulți și adolescenți (studiile 3, 4, 5, 6) au evaluat eficacitatea și siguranța Xolair la pacienții cu astm bronșic sever persistent. Majoritatea pacienților erau controlați inadecvat, dar au primit tratament concomitent pentru astm, într-o cantitate mai mică decât pacienții din studiile 1 sau 2. Studiile 3-5 au utilizat ca obiectiv principal crizele, în timp ce studiul 6 a evaluat în primul rând scăderea utilizării corticosteroizilor inhalatori.

În studiile 3, 4 și 5, pacienții tratați cu Xolair au prezentat o reducere a frecvenței crizelor de astm bronșic cu 37,5% (p = 0,027), 40,3% (p<0,001) și 57,6% (p<0,001) comparativ cu placebo.

În studiul 6, un număr semnificativ mai mare de pacienți cu astm alergic sever, tratați cu Xolair, au putut să reducă doza de fluticazonă până la  $\leq 500$  micrograme pe zi fără afectarea controlului astmului (60,3%), comparativ cu grupul placebo (45,8%, p<0,05).

Scorurile privind calitatea vieții au fost determinate utilizând chestionarul Juniper Asthma-related Quality of Life. În cazul tuturor celor șase studii, s-a înregistrat o îmbunătățire semnificativă statistic, față de începerea tratamentului, în ceea ce privește scorurile privind calitatea vieții la pacienții tratați cu Xolair, comparativ cu grupul placebo sau cel de control.

Evaluarea generală de către medic a eficacității tratamentului:

Evaluarea generală de către medic a fost efectuată în cinci din studiile menționate anterior, ca determinare generală a controlului astmului bronșic, fiind efectuată de către medicul curant. Medicul a putut lua în calcul PEF (fluxul expirator maxim), simptomele din timpul zilei și al nopții, utilizarea medicației de salvare, spirometria și crizele. În toate cele cinci studii, s-a considerat că un procent semnificativ mai mare din pacienții tratați cu Xolair a înregistrat fie o îmbunătățire marcată, fie un control complet al astmului, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo.

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

Principalele dovezi care susțin siguranța și eficacitatea Xolair la grupa de vârstă de la 6 la <12 ani provin dintr-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat (studiul 7).

Studiul 7 a fost un studiu placebo controlat care a inclus un subgrup specific de pacienți (N=235), așa cum este definit în această indicație, care au fost tratați cu corticosteroizi administrați inhalator cu doze mari ( $\geq 500$   $\mu\text{g}/\text{zi}$  echivalent fluticazonă) plus agonist beta cu acțiune de lungă durată.

Exacerbarea clinic semnificativă a fost definită drept o agravare a simptomelor de astm determinată clinic de investigator, care necesită dublarea dozei inițiale de corticosteroizi administrați inhalator timp de cel puțin 3 zile și/sau tratament cu corticosteroizi sistemici de urgență (administrați oral sau intravenos) timp de cel puțin 3 zile.

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

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

Grupul căruia i s-a administrat omalizumab a înregistrat scăderi mai mari ale terapiei de urgență cu beta-agoniști decât grupul placebo la finele perioadei de tratament de 52 săptămâni, deși diferența dintre grupurile de tratament nu a fost statistic semnificativă. Pentru evaluarea globală a a eficacității tratamentului, la finele perioadei de tratament dublu-orb, cu durata de 52 săptămâni, în subgrupul de pacienți cu afecțiune severă cărora li s-au administrat corticosteroizi administrați inhalator cu doze mari plus agonisti beta cu acțiune de lungă durată, procentajul de pacienți cu eficacitate „excelentă” a tratamentului a fost mai mare, iar procentajele de pacienți cu eficacitate „moderată” sau „slabă” au fost mai reduse în grupul tratat cu omalizumab în comparație cu grupul placebo; diferența dintre grupuri a fost statistic semnificativă ( $p < 0,001$ ), în timp ce nu au existat diferențe între grupurile cărora li s-a administrat omalizumab și grupurile cu placebo în ce privește scorurile subiective ale pacienților privind Calitatea Vieții.

### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (RSCcPN)

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

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

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

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

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

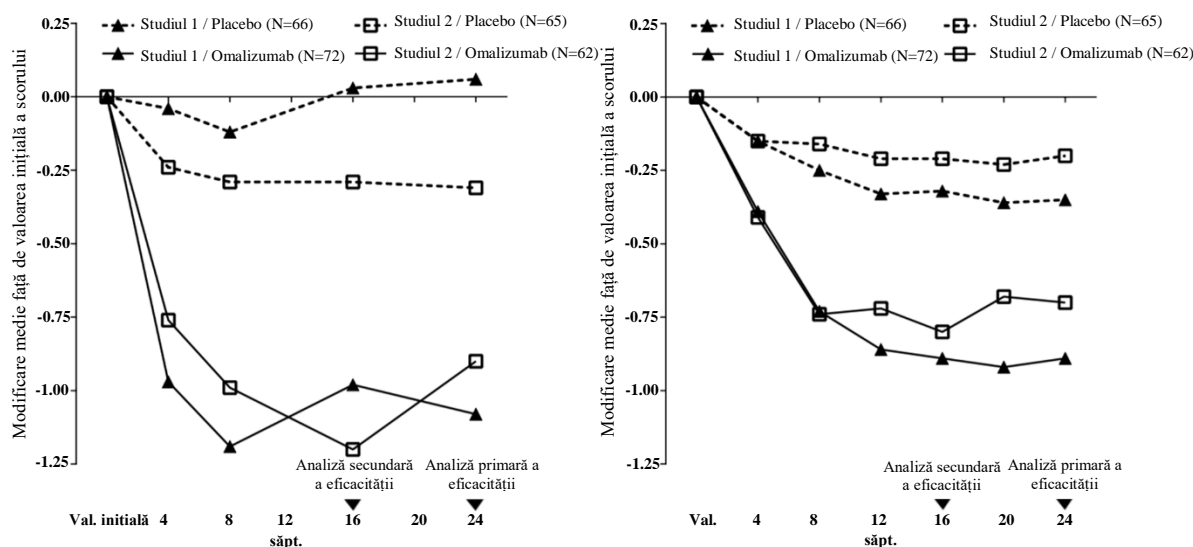
**Tabelul 8 Modificare față de valoarea inițială în săptămâna 24 a scorurilor clinice din studiul 1 privind polipoza nazală, studiul 2 privind polipoza nazală și datele centralizate**

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

UPSIT						
Valoare medie inițială	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Modificare medie LS în săptămâna 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Diferență IC (95%)	3,81 (1,38, 6,24)		3,86 (1,57, 6,15)		3,84 (2,17, 5,51)	
valoare p	0,0024		0,0011		<0,0001	

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

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



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

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

## Urticaria spontană cronică (USC)

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

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

Obiectivul final principal a fost modificarea față de valoarea inițială până în săptămâna 12 a punctajului săptămânal privind severitatea mâncărimii. Omalizumab administrat în doze de 300 mg a scăzut punctajul săptămânal privind severitatea mâncărimii cu 8,55 până la 9,77 ( $p < 0,0001$ ) comparativ cu o scădere de 3,63 până la 5,14 pentru placebo (vezi Tabelul 9). În continuare, au fost observate rezultate semnificative din punct de vedere statistic în ce privește ratele repondenților pentru  $UAS7 \leq 6$  (în săptămâna 12) care au fost mai mari pentru grupurile cărora li s-a administrat tratament în doze de 300 mg, variind între 52-66% ( $p < 0,0001$ ) comparativ cu 11-19% pentru grupurile cărora li s-a administrat placebo, un răspuns complet ( $UAS7 = 0$ ) fiind obținut de 34-44% ( $p < 0,0001$ ) dintre pacienții tratați cu 300 mg comparativ cu 5-9% dintre pacienți din grupurile în care s-a administrat placebo. Pacienții din grupurile de tratament administrat în doze de 300 mg au atins cea mai mare proporție medie de zile fără angioedem din săptămâna 4 în săptămâna 12, (91,0-96,1%;  $p < 0,001$ ) comparativ cu grupurile cărora li s-a administrat placebo (88,1-89,2%). Modificarea medie față de valoarea inițială până în săptămâna 12 în DLQI total pentru grupurile de tratament în doze de 300 mg a fost mai mare ( $p < 0,001$ ) decât pentru placebo, evidențiind o variație a modificării de 9,7-10,3 puncte comparativ cu 5,1-6,1 puncte pentru grupurile corespondente în care s-a administrat placebo.



**Tabelul 9 Modificarea față de valoarea inițială până în săptămâna 12 a punctajului săptămânal privind severitatea mâncărimii, studiile 1, 2 și 3 (populație mITT\*)**

	Placebo	Omalizumab 300 mg
<b>Studiul 1</b>		
N	80	81
Medie (DS)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Diferența dintre mediile LS comparativ cu placebo <sup>1</sup>	-	-5,80
Î 95% pentru diferență	-	-7,49, -4,10
Valoare p comparativ cu placebo <sup>2</sup>	-	<0,0001
<b>Studiul 2</b>		
N	79	79
Medie (DS)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Diferența dintre mediile LS comparativ cu placebo <sup>1</sup>	-	-4,81
Î 95% pentru diferență	-	-6,49, -3,13
Valoare p comparativ cu placebo <sup>2</sup>	-	<0,0001
<b>Studiul 3</b>		
N	83	252
Medie (DS)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Diferența dintre mediile LS comparativ cu placebo <sup>1</sup>	-	-4,52
Î 95% pentru diferență	-	-5,97, -3,08
Valoare p comparativ cu placebo <sup>2</sup>	-	<0,0001

\*Populație cu intenție modificată de tratament (mITT): a inclus toți pacienții care au fost randomizați și cărora li s-a administrat cel puțin o doză din medicamentul studiat.

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

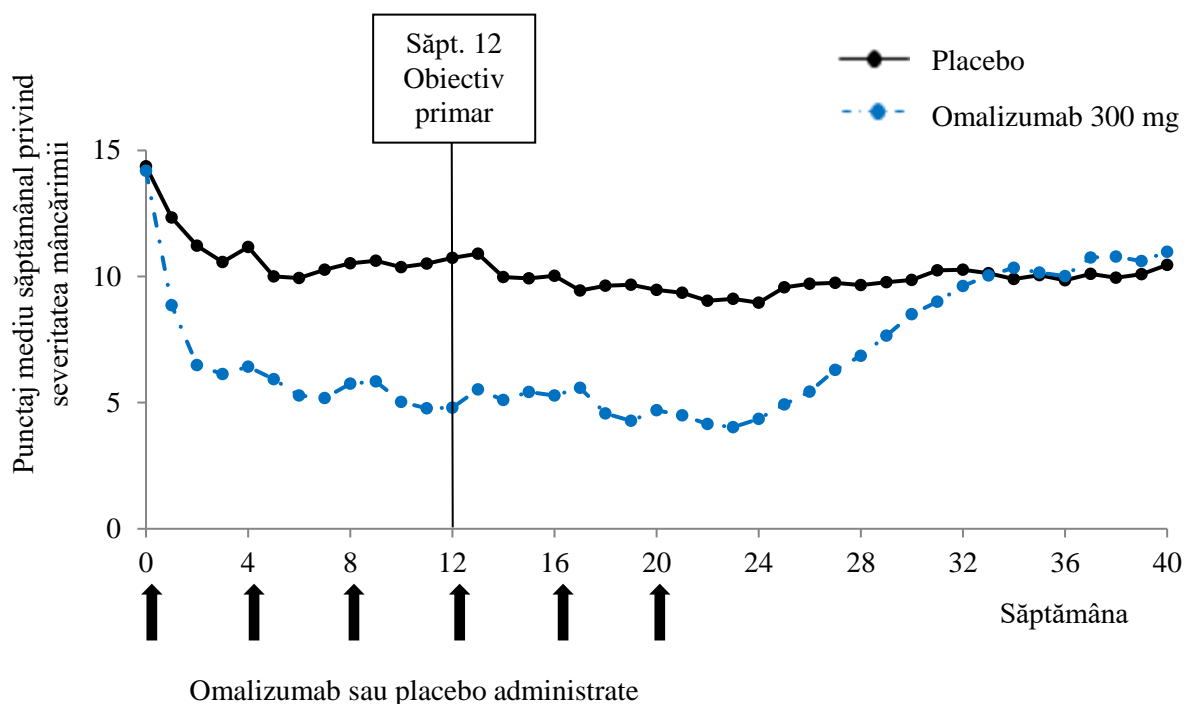
<sup>1</sup> Media LS a fost estimată folosind un model ANCOVA. Criteriile au fost punctajul săptămânal inițial privind severitatea mâncărimii (<13 față de ≥13) și masa corporală inițială (<80 kg față de ≥80 kg).

<sup>2</sup> valoarea p este derivată din ANCOVA t-test.

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

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

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



BOCF=baseline observation carried forward/ Observație inițială continuată; mITT=populație cu intenție modificată de tratament

#### Eficacitatea după tratament timp de 24 săptămâni

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

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

#### Există o experiență clinică limitată privind tratarea repetată a pacienților cu omalizumab.

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Farmacocinetica omalizumab a fost studiată la pacienții adulți și adolescenți cu astm alergic, ca și la pacienții adulți cu RSCcPN și pacienții adulți și adolescenți cu USC. Caracteristicile de farmacocinetică generale ale omalizumab sunt similare la aceste categorii de pacienți.

## Absorbție

După administrarea subcutanată, omalizumab este absorbit cu o biodisponibilitate medie absolută de 62%. După o singură administrare subcutanată la pacienții adulți și adolescenți cu astm bronșic sau USC, omalizumab a fost absorbit lent, atingând concentrații plasmatice maxime după o perioadă medie de 6-8 zile. La pacienții cu astm, după administrarea de doze repetate de omalizumab, la starea de echilibru, ariile de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, din Ziua 0 până în Ziua 14, au fost de până la 6 ori mai mari decât cele după prima doză.

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

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

## Distribuție

*In vitro*, omalizumab formează cu IgE complexe de dimensiuni limitate. *In vitro* și *in vivo* nu au fost observate complexe precipitate și complexe cu masa moleculară mai mare de un milion Daltoni. Pe baza farmacocineticii populaționale, distribuția omalizumab a fost similară la pacienții cu astm alergic și la pacienții cu USC. La pacienți, după administrare subcutanată, volumul aparent de distribuție a fost de  $78 \pm 32$  ml/kg.

## Eliminare

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

## Caracteristici la populațiile de pacienți

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

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

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

#### *Pacienți cu USC*

Efectele caracteristicilor demografice și ale altor factori asupra expunerii la omalizumab au fost evaluate pe baza farmacocineticii populaționale. Suplimentar, au fost evaluate efecte covariate prin analizarea relației dintre concentrațiile de omalizumab și răspunsurile clinice. Aceste analize sugerează că nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu USC în funcție de vârstă (12-75 ani), rasă/etnie, sex, masă corporală, index de masă corporală, IgE inițial, autoanticorpi anti-FcεRI sau administrare concomitentă de antihistaminice H2 sau LTRAs.

### Insuficiență renală și hepatică

Nu există date farmacocinetice sau farmacodinamice pentru pacienții cu astm alergic sau USC cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

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

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

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

La maimuțele cynomolgus, omalizumab se excretă în laptele matern. Concentrațiile din lapte ale omalizumab au fost 0,15% din concentrațiile serice materne.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

L-arginină clorhidrat  
L-histidină clorhidrat  
L-histidină  
Polisorbat 20  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

18 luni.

Produsul trebuie ținut la o temperatură de 25°C timp de 48 ore. Dacă este necesar, produsul poate fi pus la loc în frigider pentru a fi utilizat mai târziu.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C)  
A nu se congela.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

1 ml soluție într-un cilindru de seringă preumplută (sticlă de tip I) cu ac fix (din oțel inoxidabil), piston cu opritor (de tip I) și o apărătoare de ac (fără latex).

Ambalaj care conține 1 seringă preumplută și ambalaje colective care conțin 4 (4 x 1); 6 (6 x 1) sau 10 (10 x 1) seringi preumplute.

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Xolair 150 mg soluție injectabilă este disponibil sub formă de seringă preumplută de unică folosință pentru administrare unică. Seringa trebuie scoasă din frigider cu 20 minute înainte de injectare pentru a ajunge la temperatura camerei.

### Instrucțiuni de eliminare

Eliminați imediat seringă utilizată într-un container pentru obiecte ascuțite.

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 25 octombrie 2005  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 iunie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

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

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Germania

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

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

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**



## **A. ETICHETAREA**

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

**CUTIE DE CARTON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 75 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Un flacon conține omalizumab 75 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Pulbere: zahăr, L-histidină, clorură de L-histidină monohidrat și polisorbitat 20.  
Solvent: apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Un flacon a 75 mg  
O fiolă a 2 ml solvent

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

A se utiliza numai conform recomandării medicului.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare subcutanată.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A se utiliza imediat după reconstituire (poate fi păstrat până la 8 ore la 2°C – 8°C sau 2 ore la 25°C).

A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/319/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xolair 75 mg

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

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC

SN

NN

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

**ETICHETA FLACONULUI**

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

Xolair 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă  
omalizumab  
Administrare subcutanată

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

75 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

A se păstra la frigider.

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

**ETICHETA FIOLEI**

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

Solvent pentru Xolair  
Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Utilizați 0,9 ml și aruncați restul.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

2 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

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

**CUTIE DE CARTON CARE CONȚINE 1 FLACON ȘI O FIOLĂ CA UNITATE COMERCIALĂ (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 150 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Un flacon conține omalizumab 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Pulbere: zahăr, L-histidină, clorură de L-histidină monohidrat și polisorbat 20.  
Solvent: apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Un flacon a 150 mg  
O fiolă a 2 ml solvent

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

A se utiliza numai conform recomandării medicului.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare subcutanată.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A se utiliza imediat după reconstituire (poate fi păstrat până la 8 ore la 2°C – 8°C sau 2 ore la 25°C).

A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/319/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xolair 150 mg

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

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC  
SN  
NN

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

**CUTIE DE CARTON PENTRU AMBALAJUL INTERMEDIAR (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU) AL AMBALAJELOR COLECTIVE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 150 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Un flacon conține omalizumab 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Pulbere: zahăr, L-histidină, clorură de L-histidină monohidrat și polisorbitat 20.  
Solvent: apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Un flacon a 150 mg

O fiolă a 2 ml solvent

Un flacon și o fiolă. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

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

A se utiliza numai conform recomandării medicului.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A se utiliza imediat după reconstituire (poate fi păstrat până la 8 ore la 2°C – 8°C sau 2 ore la 25°C).

A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/319/003      Ambalaj colectiv care conține 4 ambalaje  
EU/1/05/319/004      Ambalaj colectiv care conține 10 ambalaje

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xolair 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

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

**ETICHETA AMBALAJELOR COLECTIVE AMBALATE ÎNTR-O FOLIE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 150 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Un flacon conține omalizumab 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Pulbere: zahăr, L-histidină, clorură de L-histidină monohidrat și polisorbitat 20.  
Solvent: apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Ambalaj colectiv: 4 (4 x 1) flacoane și 4 (4 x 1) fiole.  
Ambalaj colectiv: 10 (10 x 1) flacoane și 10 (10 x 1) fiole.

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

A se utiliza numai conform recomandării medicului.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare subcutanată.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A se utiliza imediat după reconstituire (poate fi păstrat până la 8 ore la 2°C – 8°C sau 2 ore la 25°C).

A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/319/003      Ambalaj colectiv care conține 4 ambalaje  
EU/1/05/319/004      Ambalaj colectiv care conține 10 ambalaje

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xolair 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

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

**ETICHETA FLACONULUI**

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

Xolair 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă  
omalizumab  
Administrare subcutanată

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

150 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

A se păstra la frigider.

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

**ETICHETA FIOLEI**

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

Solvent pentru Xolair  
Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Utilizați 1,4 ml și aruncați restul.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

2 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută de 0,5 ml soluție conține omalizumab 75 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea: L-arginină clorhidrat, L-histidină clorhidrat, L-histidină, polisorbit 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută

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

A se utiliza numai conform recomandării medicului.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

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

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

Eliminați imediat seringă utilizată într-un container pentru obiecte ascuțite.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/319/005

75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xolair 75 mg

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

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC  
SN  
NN



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

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

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută de 0,5 ml soluție conține omalizumab 75 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea: L-arginină clorhidrat, L-histidină clorhidrat, L-histidină, polisorbit 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă în seringă preumplută

Ambalaje colective: 4 (4 x 1) seringi preumplute

Ambalaje colective: 10 (10 x 1) seringi preumplute

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

A se utiliza numai conform recomandării medicului.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

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

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

Eliminați imediat seringă utilizată într-un container pentru obiecte ascuțite.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/319/006 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (4 x 1)

EU/1/05/319/007 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (10 x 1)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xolair 75 mg

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

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC  
SN  
NN

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

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

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută de 0,5 ml soluție conține omalizumab 75 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea: L-arginină clorhidrat, L-histidină clorhidrat, L-histidină, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă în seringă preumplută

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

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

A se utiliza numai conform recomandării medicului.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

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

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

Eliminați imediat seringă utilizată într-un container pentru obiecte ascuțite.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/319/006 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (4 x 1)

EU/1/05/319/007 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (10 x 1)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xolair 75 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

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

**BLISTER-UL SERINGII PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 75 mg injecție  
Omalizumab  
s.c.  
Administrare unică.

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

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

**ETICHETA SERINGII PRE-UMPLUTE**

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

Xolair 75 mg injecție  
omalizumab  
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

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

**CUTIE DE CARTON PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută de 1 ml soluție conține omalizumab 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea: L-arginină clorhidrat, L-histidină clorhidrat, L-histidină, polisorbitat 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută

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

A se utiliza numai conform recomandării medicului.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

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

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

Eliminați imediat seringă utilizată într-un container pentru obiecte ascuțite.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/319/008

150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xolair 150 mg

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

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC  
SN  
NN

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

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

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută de 1 ml soluție conține omalizumab 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea: L-arginină clorhidrat, L-histidină clorhidrat, L-histidină, polisorbit 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă în seringă preumplută

Ambalaj colectiv: 4 (4 x 1) seringi preumplute

Ambalaj colectiv: 6 (6 x 1) seringi preumplute

Ambalaj colectiv: 10 (10 x 1) seringi preumplute

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

A se utiliza numai conform recomandării medicului.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Administrare unică.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

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

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

Eliminați imediat seringă utilizată într-un container pentru obiecte ascuțite.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/319/009 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (4 x 1)

EU/1/05/319/010 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (10 x 1)

EU/1/05/319/011 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (6 x 1)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xolair 150 mg

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

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC  
SN  
NN

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

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

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
omalizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută de 1 ml soluție conține omalizumab 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea: L-arginină clorhidrat, L-histidină clorhidrat, L-histidină, polisorbit 20, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă în seringă preumplută

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

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

A se utiliza numai conform recomandării medicului.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare subcutanată.  
Administrare unică.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

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

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

Eliminați imediat seringă utilizată într-un container pentru obiecte ascuțite.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/319/009 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (4 x 1)

EU/1/05/319/010 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (10 x 1)

EU/1/05/319/011 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (6 x 1)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xolair 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

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

**BLISTER-UL SERINGII PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolair 150 mg injecție  
omalizumab  
s.c.  
Administrare unică.

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**



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

**ETICHETA SERINGII PRE-UMPLUTE**

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

Xolair 150 mg injecție  
omalizumab  
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

1 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Xolair 75 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă omalizumab

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xolair și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Xolair
3. Cum se administrează Xolair
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xolair
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Xolair și pentru ce se utilizează

Xolair conține substanța activă omalizumab. Omalizumab este o proteină creată artificial, similară proteinelor naturale produse de organism. Aceasta aparține unei clase de medicamente denumite anticorpi monoclonali.

Xolair este utilizat în tratamentul:

- astmului alergic
- rinosinuzitei cronice (inflamația nasului și sinusurilor) cu polipoză nazală

##### Astm alergic

Acest medicament este utilizat pentru a preveni agravarea astmului bronșic prin controlarea simptomelor astmului alergic sever la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 6 ani și peste această vârstă) care primesc deja medicamente pentru tratarea astmului, dar ale căror simptome de astm bronșic nu sunt bine controlate prin medicamente, cum ar fi doze mari de corticosteroizi inhalatori și agonști beta inhalatori.

##### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Acest medicament este utilizat pentru a trata rinosinuzita cronică cu polipoză nazală la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste această vârstă) care administrează deja corticosteroizi cu administrare intranasală (spray nazal cu corticosteroizi), dar ale căror simptome nu sunt bine controlate cu aceste medicamente. Polipii nazali sunt mici excrescențe la nivelul mucoasei nazale. Xolair ajută la reducerea dimensiunii polipilor și ameliorează simptomele, inclusiv congestie nazală, pierdere a mirosului, mucus în partea din spate a gâtului și secreții nazale.

Xolair acționează blocând o substanță numită imunoglobulină E (IgE), care este produsă de organism. IgE contribuie la apariția unui tip de inflamație care joacă un rol-cheie în apariția astmului alergic și rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală.

## **2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Xolair**

### **Nu trebuie să vi se administreze Xolair**

- dacă sunteți alergic la omalizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Dacă presupuneți că puteți fi alergic(ă) la oricare dintre componente, spuneți-i medicului dumneavoastră deoarece nu trebuie să vi se administreze Xolair.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să vi se administreze Xolair, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți probleme renale sau hepatice.
- dacă suferiți de o tulburare în care propriul dumneavoastră sistem imunitar atacă părți din organismul dumneavoastră (boală autoimună).
- dacă călătoriți într-o regiune în care infestările cauzate de paraziți sunt frecvente - Xolair poate diminua rezistența dumneavoastră la aceste infestări.
- dacă ați avut anterior o reacție alergică severă (anafilaxie), determinată, de exemplu, de administrarea unui medicament, de o mușcătură de insectă sau de consumul anumitor alimente.

Xolair nu tratează simptomele de astm bronșic acut, cum ar fi un atac astmatic brusc. Ca urmare, Xolair nu trebuie utilizat pentru a trata astfel de simptome.

Xolair nu este destinat prevenirii sau tratării altor afecțiuni de tipul alergiilor, cum ar fi reacțiile alergice bruște, sindromul hiperimunoglobulinic E (o tulburare imună ereditară), aspergiloza (o boală pulmonară asociată cu o ciupercă), alergია alimentară, eczema sau febra fânului deoarece Xolair nu a fost studiat pentru aceste afecțiuni.

### **Fiți atent la semnele reacțiilor alergice și ale altor reacții adverse grave**

Xolair poate determina apariția unor reacții adverse grave. Trebuie să fiți atent la semnele acestor afecțiuni în timp ce utilizați Xolair. Cereți imediat ajutorul medicului dacă observați orice semne care indică o reacție alergică severă. Aceste semne sunt enumerate la „Reacții adverse grave” la pct. 4. Cele mai multe reacții alergice severe apar la administrarea primelor 3 doze de Xolair.

### **Copii și adolescenți**

#### Astm alergic

Xolair nu este recomandat la copii cu vârsta sub 6 ani. Utilizarea sa la copiii cu vârsta sub 6 ani nu a fost studiată.

#### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Utilizarea sa la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu a fost studiată.

### **Xolair împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Acest lucru este deosebit de important dacă luați:

- medicamente pentru tratarea unei infestări cauzate de un parazit, deoarece Xolair poate reduce efectul medicamentelor dumneavoastră,
- corticosteroizi administrați inhalator și alte medicamente pentru tratarea astmului alergic.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră beneficiile și riscurile potențiale cu privire la administrarea acestui medicament în timpul sarcinii.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Xolair, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Xolair poate trece în laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este improbabil ca Xolair să vă afecteze capacitatea de a conduce mașini și folosi utilaje.

## **3. Cum se administrează Xolair**

Instrucțiuni despre modul de utilizare al Xolair sunt prezentate în secțiunea „Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății”.

Xolair vă este administrat de un medic sau o asistentă sub forma unei injecții sub piele (subcutanat).

Urmați cu atenție toate indicațiile pe care le primiți de la medicul sau asistenta dumneavoastră.

### **Cât vi se administrează**

Medicul dumneavoastră va decide cât Xolair vă este necesar și cât de des veți avea nevoie de acest medicament. Aceasta depinde de greutatea dumneavoastră corporală și de rezultatele unei analize de sânge efectuate înainte de inițierea tratamentului pentru determinarea cantității de IgE din sângele dumneavoastră.

Vi se vor administra 1-4 injecții odată, fie la fiecare două săptămâni, fie la fiecare patru săptămâni.

Continuați administrarea medicației curente pentru astm bronșic și/sau polipoză nazală în timpul tratamentului cu Xolair. Nu încetați utilizarea oricăror medicamente antiastmatice și/sau pentru polipoză nazală fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Este posibil să nu observați o ameliorare imediată după începerea tratamentului cu Xolair. La pacienții cu polipoză nazală, efectele au fost observate la 4 săptămâni de la începerea tratamentului. La pacienții cu astm bronșic, obținerea efectului maxim necesită, de regulă, între 12 și 16 săptămâni.

### **Utilizarea la copii și adolescenți**

#### Astm alergic

Xolair poate fi administrat la copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cărora li se administrează deja medicamente antiastmatice, dar ale căror simptome astmatice nu sunt bine controlate de medicamente, cum sunt inhalatoare cu steroizi în doză mare și inhalatoare cu beta-agoniști. Medicul dumneavoastră va decide de cât de mult Xolair are nevoie copilul dumneavoastră și cât de des trebuie administrat. Aceasta va depinde de greutatea copilului dumneavoastră și de rezultatele analizelor de sânge efectuate înainte de începerea tratamentului pentru a determina cantitatea de IgE din sângele copilului.

#### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Dacă uitați o doză de Xolair**

Contactați medicul dumneavoastră sau spitalul cât mai curând posibil, pentru a vă reprograma vizita.

### **Dacă încetați tratamentul cu Xolair**

Nu întrerupeți tratamentul cu Xolair decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru. Întreruperea sau încetarea tratamentului cu Xolair poate provoca reapariția simptomelor.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. De obicei, reacțiile adverse determinate de Xolair sunt ușoare până la moderate, dar ocazional pot fi grave.

##### Reacțiile adverse grave:

Solicitați imediat asistență medicală dacă observați orice semne ale reacțiilor adverse următoare:

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Reacții alergice severe (inclusiv anafilaxie): Simptomele pot include erupție trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie, umflare a feței, buzelor, limbii, laringelui (cutia vocală), traheei sau a altor părți ale corpului, bătăi rapide ale inimii, amețeli și stare de ușoară confuzie, confuzie, dificultăți în respirație, respirație șuierătoare sau dificilă, piele sau buze de culoare albastră, colaps și pierdere a conștienței. Dacă prezentați antecedente de reacții alergice severe (anafilaxie) care nu sunt asociate cu administrarea Xolair, puteți prezenta riscul apariției unei reacții alergice severe după administrarea Xolair.
- Lupus eritematos sistemic (LES). Simptomele pot include durere la nivelul mușchilor, durere și umflare la nivelul articulațiilor, erupții trecătoare pe piele, febră, pierdere în greutate și oboseală.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Sindrom Churg-Strauss sau hipereozinofilie. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele simptome: umflare, durere sau erupție trecătoare pe piele în jurul vaselor de sânge sau de limfă, număr mare al unui anumit tip de celule albe (eozinofilie marcată), agravarea problemelor de respirație, congestie nazală, probleme la nivelul inimii, durere, amorțeală, furnicături la nivelul mâinilor și picioarelor.
- Număr mic de plachete sanguine cu simptome cum sunt sângerare sau învinețire mai ușoare decât în mod normal.
- Boala serului. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele: dureri articulare cu sau fără umflare sau rigiditate, erupții pe piele, febră, umflarea ganglionilor limfatici, dureri musculare.

##### Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- febră (la copii)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- reacții la locul de injectare care includ durere, umflare, mâncărime și înroșire
- durere în partea superioară a abdomenului
- dureri de cap (foarte frecvente la copii)
- senzație de amețală
- durere la nivelul articulațiilor (artralgie)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- senzație de somnolență sau oboseală
- furnicături sau amorțeală la nivelul mâinilor sau picioarelor
- leșin, tensiune arterială scăzută în poziția șezând sau în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), înroșirea feței
- durere în gât, tuse, probleme respiratorii acute
- stare de rău (greață), diaree, indigestie
- mâncărime, urticarie, erupții pe piele, creșterea sensibilității pielii la soare
- creștere în greutate
- simptome asemănătoare celor de gripă
- umflare a brațelor

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- infestări parazitare

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- durere musculară și umflare a articulațiilor
- cădere a părului

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum se păstrează Xolair**

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

### **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

#### **Ce conține Xolair**

- Substanța activă este omalizumab. Un flacon conține omalizumab 75 mg. După reconstituire, un flacon conține omalizumab 125 mg/ml (75 mg în 0,6 ml).
- Celelalte componente sunt zahăr, L-histidină, clorură de L-histidină monohidrat și polisorbitat 20.

#### **Cum arată Xolair și conținutul ambalajului**

Xolair 75 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă este furnizat sub forma unei pulberi albe până la aproape albe, într-un mic flacon de sticlă, împreună cu o fiolă care conține 2 ml de apă pentru preparate injectabile. Pulberea este reconstituită cu apa pentru preparate injectabile înainte de a fi injectată de către un medic sau o asistentă.

Xolair este disponibil în ambalaje care conțin un flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă și o fiolă cu 2 ml apă pentru preparate injectabile.

Xolair este disponibil și sub formă de flacoane cu 150 mg omalizumab.

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

#### **Fabricantul**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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



**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

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

## INFORMAȚII PENTRU PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Medicamentul liofilizat are nevoie de 15-20 minute pentru a se dizolva, deși, în unele cazuri, poate dura mai mult. Medicamentul complet reconstituit este limpede până la puțin opalescent, incolor până la galben-marونی deschis, și poate prezenta câteva bule mici sau spumă împrejurul marginii flaconului. Datorită vâscozității medicamentului reconstituit, trebuie avut grijă pentru a extrage tot medicamentul din flacon înaintea eliminării aerului sau a soluției în exces din seringă, pentru a obține 0,6 ml.

Pentru a prepara flacoanele de Xolair 75 mg pentru administrare subcutanată, vă rugăm să respectați următoarele instrucțiuni:

1. Extrageți din fiolă 0,9 ml apă pentru preparate injectabile cu ajutorul unei seringi prevăzute cu un ac cu diametru mare de mărimea 18.
2. Cu flaconul așezat în poziție verticală pe o suprafață plană, introduceți acul și transferați apa pentru preparate injectabile în flaconul care conține pulbere liofilizată, utilizând tehnici aseptice standard, direcționând apa pentru preparate injectabile direct spre pulbere.
3. Țineți flaconul în poziție verticală și rotiți-l energic (a nu se agita) timp de aproximativ 1 minut pentru a umecta uniform pulberea.
4. Pentru a facilita dizolvarea, după efectuarea punctului nr. 3, rotiți ușor flaconul timp de 5-10 secunde la aproximativ fiecare 5 minute, pentru a dizolva orice particulă solidă nedizolvată.

Țineți cont că în anumite cazuri pot fi necesare mai mult de 20 minute pentru ca pulberea să se dizolve complet. În acest caz, repetați punctul nr. 4 până nu se mai observă în soluție particule sub formă de gel.

În momentul în care medicamentul este complet dizolvat, nu trebuie să mai existe în soluție particule vizibile sub formă de gel. Este frecventă existența de mici bule sau spumă în jurul marginii flaconului. Medicamentul reconstituit este limpede până la puțin opalescent, incolor până la galben-maronie deschis. A nu se utiliza dacă sunt prezente particule solide.

5. Se răstoarnă flaconul cu dopul în jos timp de cel puțin 15 secunde pentru a permite soluției să curgă spre dop. Utilizând o altă seringă de 3 ml, prevăzută cu un ac cu diametru mare, de mărimea 18, se introduce acul în interiorul flaconului răsturnat. În momentul extragerii soluției în seringă, se ține flaconul în poziție răsturnată, cu vârful acului cât mai aproape de partea de jos a soluției. Înainte de a scoate acul din flacon, trageți pistonul până la capătul rezervorului pentru a extrage toată soluția din flaconul răsturnat.
6. Se înlocuiește acul de mărimea 18 cu un ac de mărimea 25 pentru administrare subcutanată.
7. Se elimină aerul, bulele mari și soluția în exces pentru a obține cantitatea necesară de 0,6 ml. În partea superioară a soluției din seringă, poate rămâne un strat subțire de bule mici. Deoarece soluția este ușor vâscoasă, pot fi necesare 5-10 secunde pentru administrarea soluției prin injecție subcutanată.

Flaconul furnizează 0,6 ml (75 mg) Xolair.

8. Injecțiile sunt administrate subcutanat în regiunea deltoidiană a brațului, partea de jos a abdomenului (dar **nu** zona cu diametrul de 5 centimetri din jurul ombilicului) sau în coapsă.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Xolair 150 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă omalizumab

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xolair și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Xolair
3. Cum se administrează Xolair
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xolair
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Xolair și pentru ce se utilizează

Xolair conține substanța activă omalizumab. Omalizumab este o proteină creată artificial, similară proteinelor naturale produse de organism. Aceasta aparține unei clase de medicamente denumite anticorpi monoclonali.

Xolair este utilizat pentru tratarea:

- astmului alergic
- rinosinuzitei cronice (inflamația nasului și sinusurilor) cu polipoză nazală
- urticariei spontane cronice (USC)

##### Astm alergic

Acest medicament este utilizat pentru a preveni agravarea astmului bronșic prin controlarea simptomelor astmului alergic sever la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 6 ani și peste această vârstă) care primesc deja medicamente pentru tratarea astmului, dar ale căror simptome de astm bronșic nu sunt bine controlate prin medicamente cum ar fi doze mari de corticosteroizi inhalatori și agoniști beta inhalatori.

##### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Acest medicament este utilizat pentru a trata rinosinuzita cronică cu polipoză nazală la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste această vârstă) care administrează deja corticosteroizi cu administrare intranasală (spray nazal cu corticosteroizi), dar ale căror simptome nu sunt bine controlate cu aceste medicamente. Polipii nazali sunt mici excrescențe la nivelul mucoasei nazale. Xolair ajută la reducerea dimensiunii polipilor și ameliorează simptomele, inclusiv congestie nazală, pierderea mirosului, mucus în partea din spate a gâtului și secreții nazale.

##### Urticarie spontană cronică (USC)

Acest medicament este utilizat pentru tratamentul urticariei spontane cronice la adulți și adolescenți (12 ani și peste această vârstă) cărora li se administrează deja antihistaminice, dar ale căror simptome asociate nu sunt bine controlate cu aceste medicamente.

Xolair acționează prin blocarea unei substanțe numite imunoglobulină E (IgE), care este produsă de organism. IgE contribuie la apariția unui tip de inflamație care joacă un rol-cheie în apariția astmului alergic, rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală și USC.

## **2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Xolair**

### **Nu trebuie să vi se administreze Xolair**

- dacă sunteți alergic la omalizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Dacă presupuneți că puteți fi alergic(ă) la oricare dintre componente, spuneți-i medicului dumneavoastră deoarece nu trebuie să vi se administreze Xolair.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să vi se administreze Xolair, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți probleme renale sau hepatice.
- dacă suferiți de o tulburare în care propriul dumneavoastră sistem imunitar atacă părți din organismul dumneavoastră (boală autoimună).
- dacă călătoriți într-o regiune în care infestările cauzate de paraziți sunt frecvente - Xolair poate diminua rezistența dumneavoastră la aceste infestări.
- dacă ați avut anterior o reacție alergică severă (anafilaxie), spre exemplu, care rezultă din administrarea unui medicament, o mușcătură de insectă sau consumul anumitor alimente.

Xolair nu tratează simptomele de astm bronșic acut, cum ar fi un atac astmatic brusc. Ca urmare, Xolair nu trebuie utilizat pentru a trata astfel de simptome.

Xolair nu este destinat prevenirii sau tratării altor afecțiuni de tipul alergiilor, cum ar fi reacțiile alergice bruște, sindromul hiperimunoglobulinic E (o tulburare imună ereditară), aspergiloza (o boală pulmonară asociată cu o ciupercă), alergiile alimentare, eczema sau febra fânului deoarece Xolair nu a fost studiat pentru aceste afecțiuni.

### **Fii atent la semnele reacțiilor alergice și ale altor reacții adverse grave**

Xolair poate determina apariția unor reacții adverse grave. Trebuie să fii atent la semnele acestor afecțiuni în timp ce utilizezi Xolair. Cereți imediat ajutorul medicului dacă observați orice semne care indică o reacție alergică severă. Aceste semne sunt enumerate la „Reacții adverse grave” la pct. 4. Cele mai multe reacții alergice severe apar la administrarea primelor 3 doze de Xolair.

### **Copii și adolescenți**

#### Astm alergic

Xolair nu este recomandat la copii cu vârsta sub 6 ani. Utilizarea sa la copiii cu vârsta sub 6 ani nu a fost studiată.

#### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Utilizarea sa la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu a fost studiată.

#### Urticarie spontană cronică (USC)

Xolair nu este recomandat la copii cu vârsta sub 12 ani. Utilizarea la copii cu vârsta sub 12 ani nu a fost studiată.

### **Xolair împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Acest lucru este deosebit de important dacă luați:

- medicamente pentru tratarea unei infestări cauzate de un parazit, deoarece Xolair poate reduce efectul medicamentelor dumneavoastră,
- corticosteroizi administrați inhalator și alte medicamente pentru tratarea astmului alergic.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră beneficiile și riscurile potențiale cu privire la administrarea acestui medicament în timpul sarcinii.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Xolair, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Xolair poate trece în laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este improbabil ca Xolair să vă afecteze capacitatea de a conduce mașini și folosi utilaje.

## **3. Cum se administrează Xolair**

Instrucțiuni despre modul de utilizare al Xolair sunt prezentate în secțiunea „Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății”.

Xolair vă este administrat de un medic sau o asistentă sub forma unei injecții sub piele (subcutanat).

Urmați cu atenție toate indicațiile pe care le primiți de la medicul sau asistenta dumneavoastră.

### **Cât vi se administrează**

#### Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Medicul dumneavoastră va decide cât Xolair vă este necesar și cât de des vi se va administra. Aceasta depinde de greutatea dumneavoastră corporală și de rezultatele unei analize de sânge efectuate înainte de inițierea tratamentului pentru determinarea cantității de IgE din sângele dumneavoastră

Vi se vor administra 1-4 injecții odată, fie la fiecare două săptămâni, fie la fiecare patru săptămâni.

Continuați administrarea medicației curente pentru astm bronșic și/sau polipoză nazală în timpul tratamentului cu Xolair. Nu încetați utilizarea oricăror medicamente antiastmatice și/sau pentru polipoză nazală fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Este posibil să nu observați o ameliorare imediată a astmului bronșic, după începerea tratamentului cu Xolair. La pacienții cu polipoză nazală, efectele au fost observate la 4 săptămâni de la începerea tratamentului. La pacienții cu astm bronșic, obținerea efectului maxim necesită, de regulă, între 12 și 16 săptămâni.

#### Urticarie spontană cronică (USC)

Vi se vor administra două injecții a câte 150 mg, la intervale de patru săptămâni.

Continuați să luați medicamentul actual pentru USC în timpul tratamentului cu Xolair. Nu întrerupeți administrarea niciunui medicament, fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

## **Utilizarea la copii și adolescenți**

### Astm alergic

Xolair poate fi administrat la copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cărora li se administrează deja medicamente antiastmatice, dar ale căror simptome astmatice nu sunt bine controlate de medicamente, cum sunt inhalatoare cu steroizi în doză mare și inhalatoare cu beta-agoniști. Medicul dumneavoastră va decide de cât de mult Xolair are nevoie copilul dumneavoastră și cât de des trebuie administrat. Aceasta va depinde de greutatea copilului dumneavoastră și de rezultatele analizelor de sânge efectuate înainte de începerea tratamentului pentru a determina cantitatea de IgE din sângele copilului.

### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### Urticarie spontană cronică (USC)

Xolair poate fi administrat adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, cărora le sunt administrate deja antihistaminice, dar ale căror simptome asociate USC nu sunt bine controlate de aceste medicamente. Doza pentru adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă este aceeași ca pentru adulți.

## **Dacă uitați o doză de Xolair**

Contactați medicul dumneavoastră sau spitalul cât mai curând posibil, pentru a vă reprograma vizita.

## **Dacă încetați tratamentul cu Xolair**

Nu întrerupeți tratamentul cu Xolair decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru. Întreruperea sau încetarea tratamentului cu Xolair poate provoca reapariția simptomelor.

Cu toate acestea, dacă sunteți tratat pentru USC, medicul dumneavoastră poate întrerupe tratamentul cu Xolair la anumite intervale de timp astfel încât simptomele dumneavoastră să poată fi evaluate. Respectați instrucțiunile medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. De obicei, reacțiile adverse determinate de Xolair sunt ușoare până la moderate, dar ocazional pot fi grave.

### Reacțiile adverse grave:

Solicitați imediat asistență medicală dacă observați orice semne ale reacțiilor adverse următoare:

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Reacții alergice severe (inclusiv anafilaxie): Simptomele pot include erupție trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie, umflare a feței, buzelor, limbii, laringelui (cutia vocală), traheei sau a altor părți ale corpului, bătăi rapide ale inimii, amețeli și stare de ușoară confuzie, confuzie, dificultăți în respirație, respirație șuierătoare sau dificilă, piele sau buze de culoare albastră, colaps și pierderea conștienței. Dacă prezentați antecedente de reacții alergice severe (anafilaxie) care nu sunt asociate cu administrarea Xolair, puteți prezenta riscul apariției unei reacții alergice severe după administrarea Xolair.
- Lupus eritematos sistemic (LES). Simptomele pot include durere la nivelul mușchilor, durere și umflare la nivelul articulațiilor, erupții trecătoare pe piele, febră, pierdere în greutate și oboseală.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Sindrom Churg-Strauss sau hipereozinofilie. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele simptome: umflare, durere sau erupție trecătoare pe piele în jurul vaselor de sânge sau de limfă, număr mare al unui anumit tip de celule albe (eozinofilie marcată), agravarea problemelor de respirație, congestie nazală, probleme la nivelul inimii, durere, amorțeală, furnicături la nivelul mâinilor și picioarelor.
- Număr mic de plachete sanguine cu simptome cum sunt sângerare sau învinețire mai ușoare decât în mod normal.
- Boala serului. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele: dureri articulare cu sau fără umflare sau rigiditate, erupții pe piele, febră, umflarea ganglionilor limfatici, dureri musculare.

#### Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- febră (la copii)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- reacții la locul de injectare care includ durere, umflare, mâncărime și înroșire
- durere în partea superioară a abdomenului
- dureri de cap (foarte frecvente la copii)
- infecție a căilor respiratorii superioare, cum sunt inflamația faringelui și răceala
- senzație de presiune sau durere la nivelul obrajilor și frunții (sinuzită, durere de cap sinusală)
- durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- senzație de amețală

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- senzație de somnolență sau oboseală
- furnicături sau amorțeală la nivelul mâinilor sau picioarelor
- leșin, tensiune arterială scăzută în poziția șezând sau în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), înroșirea feței
- durere în gât, tuse, probleme respiratorii acute
- stare de rău (greață), diaree, indigestie
- mâncărime, urticarie, erupții pe piele, creșterea sensibilității pielii la soare
- creștere în greutate
- simptome asemănătoare celor de gripă
- umflare a brațelor

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- infestări parazitare

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- durere musculară și umflare a articulațiilor
- cădere a părului

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament

## 5. Cum se păstrează Xolair

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Xolair

- Substanța activă este omalizumab. Un flacon conține omalizumab 150 mg. După reconstituire, un flacon conține omalizumab 125 mg/ml (150 mg în 1,2 ml).
- Celelalte componente sunt zahăr, L-histidină, clorură de L-histidină monohidrat și polisorbat 20.

### Cum arată Xolair și conținutul ambalajului

Xolair 150 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă este furnizat sub forma unei pulberi albe până la aproape albe, într-un mic flacon de sticlă, împreună cu o fiolă care conține 2 ml de apă pentru preparate injectabile. Pulberea este reconstituită cu apa pentru preparate injectabile înainte de a fi injectată de către un medic sau o asistentă.

Xolair 150 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă este disponibil în ambalaje care conțin 1 flacon cu pulbere și 1 fiolă cu apă pentru preparate injectabile, și în ambalaje colective care conțin 4 (4 x 1) flacoane cu pulbere și 4 (4 x 1) fiole cu apă pentru preparate injectabile sau 10 (10 x 1) flacoane cu pulbere și 10 (10 x 1) fiole cu apă pentru preparate injectabile. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Xolair este disponibil și sub formă de flacoane cu 75 mg omalizumab.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

### Fabricantul

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

### België/Belgique/Belgien

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

### България

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

### Česká republika

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

### Lietuva

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Magyarország

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



**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

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

## INFORMAȚII PENTRU PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

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

Pentru a prepara flacoanele de Xolair 150 mg pentru administrare subcutanată, vă rugăm să respectați următoarele instrucțiuni:

1. Extrageți din fiolă 1,4 ml apă pentru preparate injectabile cu ajutorul unei seringi prevăzute cu un ac cu diametru mare de mărimea 18.
2. Cu flaconul așezat în poziție verticală pe o suprafață plană, introduceți acul și transferați apa pentru preparate injectabile în flaconul care conține pulbere liofilizată, utilizând tehnici aseptice standard, direcționând apa pentru preparate injectabile direct spre pulbere.
3. Țineți flaconul în poziție verticală și rotiți-l energic (a nu se agita) timp de aproximativ 1 minut pentru a umecta uniform pulberea.
4. Pentru a facilita dizolvarea, după efectuarea punctului nr. 3, rotiți ușor flaconul timp de 5-10 secunde la aproximativ fiecare 5 minute, pentru a dizolva orice particulă solidă nedizolvată.

Țineți cont că în anumite cazuri pot fi necesare mai mult de 20 minute pentru ca pulberea să se dizolve complet. În acest caz, repetați punctul nr. 4 până nu se mai observă în soluție particule sub formă de gel.

În momentul în care medicamentul este complet dizolvat, nu trebuie să mai existe în soluție particule vizibile sub formă de gel. Este frecventă existența de mici bule sau spumă în jurul marginii flaconului. Medicamentul reconstituit este limpede până la puțin opalescent, incolor până la galben-maronie deschis. A nu se utiliza dacă sunt prezente particule solide.

5. Se răstoarnă flaconul cu dopul în jos timp de cel puțin 15 secunde pentru a permite soluției să curgă spre dop. Utilizând o altă seringă de 3 ml, prevăzută cu un ac cu diametru mare, de mărimea 18, se introduce acul în interiorul flaconului răsturnat. În momentul extragerii soluției în seringă, se ține flaconul în poziție răsturnată, cu vârful acului cât mai aproape de partea de jos a soluției. Înainte de a scoate acul din flacon, trageți pistonul până la capătul rezervorului pentru a extrage toată soluția din flaconul răsturnat.
6. Se înlocuiește acul de mărimea 18 cu un ac de mărimea 25 pentru administrare subcutanată.
7. Se elimină aerul, bulele mari și soluția în exces pentru a obține cantitatea necesară de 1,2 ml. În partea superioară a soluției din seringă, poate rămâne un strat subțire de bule mici. Deoarece soluția este ușor vâscoasă, pot fi necesare 5-10 secunde pentru administrarea soluției prin injecție subcutanată.

Flaconul furnizează 1,2 ml (150 mg) Xolair. Pentru o doză de 75 mg, extrageți din seringă 0,6 ml și aruncați soluția rămasă.

8. Injecțiile sunt administrate subcutanat în regiunea deltoidiană a brațului, partea de jos a abdomenului (dar **nu** zona cu diametrul de 5 centimetri din jurul ombilicului) sau în coapsă.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Xolair 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută omalizumab

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xolair și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Xolair
3. Cum să utilizați Xolair
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xolair
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Xolair și pentru ce se utilizează

Xolair conține substanța activă omalizumab. Omalizumab este o proteină creată artificial, similară proteinelor naturale produse de organism. Acesta aparține unei clase de medicamente denumite anticorpi monoclonali.

Xolair este utilizat în tratamentul:

- astmului alergic
- rinosinuzitei cronice (inflamația nasului și sinusurilor) cu polipoză nazală

##### Astm alergic

Acest medicament este utilizat pentru a preveni agravarea astmului bronșic prin controlarea simptomelor astmului alergic sever la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 6 ani și peste această vârstă) care primesc deja medicamente pentru tratarea astmului, dar ale căror simptome de astm bronșic nu sunt bine controlate prin medicamente, cum ar fi doze mari de corticosteroizi inhalatori și agoniști beta inhalatori.

##### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Acest medicament este utilizat pentru a trata rinosinuzita cronică cu polipoză nazală la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste această vârstă) care administrează deja corticosteroizi cu administrare intranasală (spray nazal cu corticosteroizi), dar ale căror simptome nu sunt bine controlate cu aceste medicamente. Polipii nazali sunt mici excrescențe la nivelul mucoasei nazale. Xolair ajută la reducerea dimensiunii polipilor și ameliorează simptomele, inclusiv congestie nazală, pierdere a mirosului, mucus în partea din spate a gâtului și secreții nazale.

Xolair acționează blocând o substanță numită imunoglobulină E (IgE), care este produsă de organism. IgE contribuie la apariția unui tip de inflamație care joacă un rol-cheie în apariția astmului alergic și rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Xolair

### Nu utilizați Xolair:

- dacă sunteți alergic la omalizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Dacă presupuneți că puteți fi alergic(ă) la oricare dintre componente, spuneți-i medicului dumneavoastră deoarece nu trebuie să utilizați Xolair.

### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Xolair, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți probleme renale sau hepatice.
- dacă suferiți de o tulburare în care propriul dumneavoastră sistem imunitar atacă părți din organismul dumneavoastră (boală autoimună).
- dacă călătoriți într-o regiune în care infestările cauzate de paraziți sunt frecvente - Xolair poate diminua rezistența dumneavoastră la aceste infestări.
- dacă ați avut anterior o reacție alergică severă (anafilaxie), determinată, de exemplu, de administrarea unui medicament, de o mușcătură de insectă sau de consumul anumitor alimente.
- dacă ați avut o reacție alergică la latex. Capacul acului seringii poate să conțină cauciuc uscat (latex).

Xolair nu tratează simptomele de astm bronșic acut, cum ar fi un atac astmatic brusc. Ca urmare, Xolair nu trebuie utilizat pentru a trata astfel de simptome.

Xolair nu este destinat prevenirii sau tratării altor afecțiuni de tipul alergiilor, cum ar fi reacțiile alergice bruște, sindromul hiperimunoglobulinic E (o tulburare imună ereditară), aspergiloza (o boală pulmonară asociată cu o ciupercă), alergiile alimentare, eczema sau febra fânului deoarece Xolair nu a fost studiat pentru aceste afecțiuni.

### Fii atent la semnele reacțiilor alergice și ale altor reacții adverse grave

Xolair poate determina apariția unor reacții adverse grave. Trebuie să fii atent la semnele acestor afecțiuni în timp ce utilizați Xolair. Cereți imediat ajutorul medicului dacă observați orice semne care indică o reacție alergică severă sau alte reacții adverse grave. Aceste semne sunt enumerate la „Reacții adverse grave” la pct. 4.

Este important să fii instruit de medicul dumneavoastră cu privire la cum să recunoașteți primele simptome ale reacțiilor alergice severe și ce să faceți dacă aceste reacții apar, înainte de a vă injecta singur Xolair sau înainte ca alte persoane care nu sunt cadre medicale să vă administreze o injecție cu Xolair (vezi pct. 3, „Cum să utilizați Xolair”). Cele mai multe reacții alergice severe apar la administrarea primelor 3 doze de Xolair.

### Copii și adolescenți

#### Astm alergic

Xolair nu este recomandat la copii cu vârsta sub 6 ani. Utilizarea sa la copiii cu vârsta sub 6 ani nu a fost studiată.

#### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Utilizarea sa la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu a fost studiată.

### Xolair împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Acest lucru este deosebit de important dacă luați:

- medicamente pentru tratarea unei infestări cauzate de un parazit, deoarece Xolair poate reduce efectul medicamentelor dumneavoastră,
- corticosteroizi administrați inhalator și alte medicamente pentru tratarea astmului alergic.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră beneficiile și riscurile potențiale cu privire la utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Xolair, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Xolair poate trece în laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este improbabil ca Xolair să vă afecteze capacitatea de a conduce mașini și folosi utilaje.

## **3. Cum să utilizați Xolair**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Cum se utilizează Xolair**

Xolair este utilizat sub forma unei injecții sub piele (cunoscută sub denumirea de injecție cutanată).

#### Injecția Xolair

- Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide dacă trebuie să vă injectați Xolair singur. Primele 3 doze sunt întotdeauna administrate de un profesionist din domeniul sănătății sau sub supravegherea acestuia (vezi pct. 2).
- Este important să fiți instruit în mod adecvat cu privire la cum se injectează medicamentul înainte de a vă administra singur injecția.
- Un aparținător (spre exemplu, un părinte) vă poate administra injecția de Xolair după ce a fost instruit în mod adecvat.

Pentru instrucțiuni detaliate privind modul de injectare al Xolair, vezi „Instrucțiuni de utilizare pentru Xolair seringă preumplută” de la sfârșitul acestui prospect.

#### Instruire pentru a recunoaște reacțiile adverse grave

De asemenea, este important să nu vă injectați singur Xolair înainte de a fi instruit de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală cu privire la:

- cum să recunoașteți primele semne și simptome ale reacțiilor alergice grave.
- ce aveți de făcut dacă apar astfel de simptome.

Pentru mai multe informații despre primele semne și simptome ale reacțiilor alergice grave, vezi pct. 4.

### **Cât să utilizați**

Medicul dumneavoastră va decide de cât de mult Xolair aveți nevoie și cât de des veți avea nevoie de acesta. Acestea depind de masa dumneavoastră corporală și de rezultatele unei analize la sânge efectuată înainte de începerea tratamentului pentru a măsura cantitatea de IgE din sângele dumneavoastră.

Veți avea nevoie de 1-4 injecții odată. Veți avea nevoie să administrați injecțiile fie la interval de două săptămâni, fie la interval de patru săptămâni.

Continuați administrarea medicației curente pentru astm bronșic și/sau polipoză nazală în timpul tratamentului cu Xolair. Nu încetați utilizarea oricăror medicamente antiastmatice și/sau pentru polipoză nazală fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Este posibil să nu observați o ameliorare imediată după începerea tratamentului cu Xolair. La pacienții cu polipoză nazală, efectele au fost observate la 4 săptămâni de la începerea tratamentului. La pacienții cu astm, obținerea efectului maxim necesită, de regulă, între 12 și 16 săptămâni.

### **Utilizarea la copii și adolescenți**

#### Astm alergic

Xolair poate fi utilizat la copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cărora li se administrează deja medicamente antiastmatice, dar ale căror simptome astmatice nu sunt bine controlate de medicamente, cum sunt inhalatoare cu steroizi în doză mare și inhalatoare cu beta-agoniști. Medicul dumneavoastră va decide de cât de mult Xolair are nevoie copilul dumneavoastră și cât de des trebuie administrat. Aceasta va depinde de greutatea copilului dumneavoastră și de rezultatele analizelor de sânge efectuate înainte de începerea tratamentului pentru a determina cantitatea de IgE din sângele copilului.

Nu este de așteptat auto-administrarea Xolair de către copii (cu vârsta de 6 până la 11 ani). Totuși, dacă medicul acestora consideră acest lucru adecvat, un aparținător le poate administra injecția cu Xolair după ce a fost instruit în mod adecvat.

#### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Dacă uitați o doză de Xolair**

Dacă nu ați fost prezent la o vizită, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau spitalul pentru a o reprograma.

Dacă ați uitat să vă administrați singur o doză de Xolair, injectați doza imediat ce vă amintiți. Apoi, discutați cu medicul dumneavoastră când trebuie să administrați doza următoare.

### **Dacă încetați tratamentul cu Xolair**

Nu întrerupeți tratamentul cu Xolair decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru. Întreruperea sau încetarea tratamentului cu Xolair poate provoca reapariția simptomelor.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. De obicei, reacțiile adverse determinate de Xolair sunt ușoare până la moderate, dar ocazional pot fi grave.

#### Reacții adverse grave:

Solicitați imediat asistență medicală dacă observați orice semne ale reacțiilor adverse următoare:

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Reacții alergice severe (inclusiv anafilaxie): Simptomele pot include erupție trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie, umflare a feței, buzelor, limbii, laringelui (cutia vocală), traheei sau a altor părți ale corpului, bătăi rapide ale inimii, amețeli și stare de ușoară confuzie, confuzie, dificultăți în respirație, respirație șuierătoare sau dificilă, piele sau buze de culoare albastră, colaps și pierdere a conștienței. Dacă prezentați antecedente de reacții alergice severe (anafilaxie) care nu sunt asociate cu administrarea Xolair, puteți prezenta riscul apariției unei reacții alergice severe după administrarea Xolair.
- Lupus eritematos sistemic (LES). Simptomele pot include durere la nivelul mușchilor, durere și umflare la nivelul articulațiilor, erupții trecătoare pe piele, febră, pierdere în greutate și oboseală.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Sindrom Churg-Strauss sau hipereozinofilie. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele: umflare, durere sau erupție trecătoare pe piele în jurul vaselor de sânge sau de limfă, număr mare al unui anumit tip de celule albe (eozinofilie marcată), agravarea problemelor de respirație, congestie nazală, probleme la nivelul inimii, durere, amorțeală, furnicături la nivelul mâinilor și picioarelor.
- Număr mic de plachete sanguine cu simptome cum sunt sângerare sau învinețire mai ușoare decât în mod normal.
- Boala serului. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele : dureri articulare cu sau fără umflare sau rigiditate, erupții pe piele, febră, umflarea ganglionilor limfatici, dureri musculare.

Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- febră (la copii)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- reacții la locul de injectare care includ durere, umflare, mâncărime și înroșire
- durere în partea superioară a abdomenului
- dureri de cap (foarte frecvente la copii)
- senzație de amețală
- durere la nivelul articulațiilor (artralgie)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- senzație de somnolență sau oboseală
- furnicături sau amorțeală la nivelul mâinilor sau picioarelor
- leșin, tensiune arterială scăzută în poziția șezând sau în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), înroșirea feței
- durere în gât, tuse, probleme respiratorii acute
- stare de rău (greață), diaree, indigestie
- mâncărime, urticarie, erupții pe piele, creșterea sensibilității pielii la soare
- creștere în greutate
- simptome asemănătoare celor de gripă
- umflare a brațelor

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- infestări parazitare

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- durere musculară și umflare a articulațiilor
- cădere a părului

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Xolair

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
- Nu utilizați dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Xolair

- Substanța activă este omalizumab. O seringă cu 0,5 ml soluție conține 75 mg de omalizumab.
- Celelalte componente sunt L-arginină clorhidrat, L-histidină clorhidrat, L-histidină, polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile.
- Capacul acului seringii poate conține cauciuc uscat (latex).

### Cum arată Xolair și conținutul ambalajului

Xolair soluție injectabilă este furnizat sub forma unei soluții transparente până la puțin opalescente, incoloră până la galben-marونیu deschis, într-o seringă preumplută.

Xolair 75 mg soluție injectabilă este disponibil în ambalaje care conțin 1 seringă preumplută și în ambalaje colective conținând 4 (4 x 1) sau 10 (10 x 1) seringi preumplute.

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

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

### Fabricantul

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

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

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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



**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 0452 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 (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

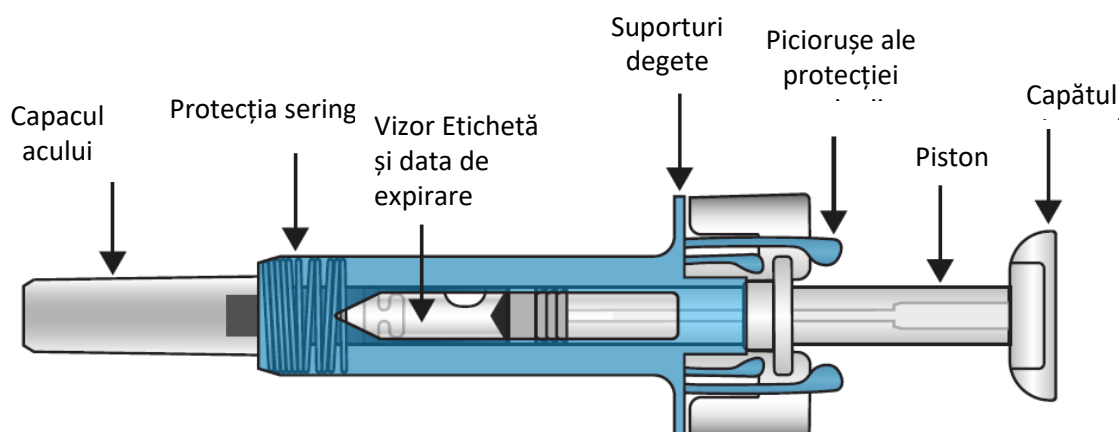
**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

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

## INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE PENTRU XOLAIR SERINGĂ PREUMPLUTĂ

Citiți **COMPLET** aceste instrucțiuni înainte de a administra injecția. Dacă medicul dumneavoastră decide că dumneavoastră vă puteți administra sau un aparținător vă poate administra injecțiile cu Xolair la domiciliu, trebuie să fiți instruit de un medic, o asistentă medicală sau farmacist înainte ca dumneavoastră sau alte persoane să administrați injecția. Copiii (cu vârsta de 6 și sub 12 ani) nu își vor administra singuri Xolair, totuși, dacă medicul acestora consideră acest lucru adecvat, un aparținător le poate administra injecția cu Xolair după ce a fost instruit în mod adecvat. Cutia conține seringă(ile) preumplute Xolair, sigilată(e) individual într-o tăviță de plastic.

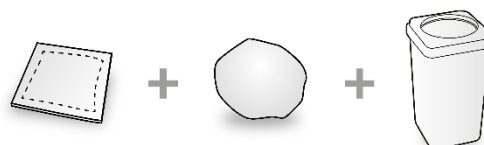
### Seringa dumneavoastră preumplută Xolair 75 mg



După ce medicamentul a fost injectat, protecția seringii se va activa pentru a acoperi acul. Acest lucru a fost prevăzut pentru protecția împotriva înțepăturilor accidentale cu acul.

### Alte materiale de care aveți nevoie pentru administrarea injecției:

- Tampon cu alcool.
- Tampon de vată sau pansament.
- Recipient pentru deșeuri medicale.



### Informații importante de siguranță

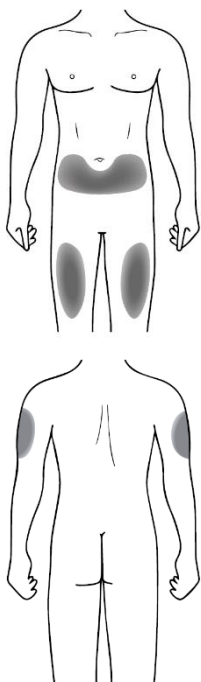
#### Atenție: Nu lăsați seringă la vederea și îndemâna copiilor.

- Capacul acului seringii poate conține cauciuc uscat (latex), care nu trebuie manipulat de persoanele sensibile la această substanță.
- Nu deschideți cutia exterioară sigilată înainte de a fi gata să utilizați acest medicament.
- Nu utilizați acest medicament dacă sigiliul cutiei exterioare sau sigiliul tăviței de plastic sunt rupte, deoarece este posibil ca utilizarea să nu fie sigură pentru dumneavoastră.
- Nu lăsați niciodată seringă la îndemna altor persoane.
- Nu agitați seringă.
- Fiți atent să nu atingeți piciorușele protecției seringii înainte de utilizare. Dacă acestea sunt atinse, protecția seringii poate fi activată prea devreme.
- Nu scoateți capacul acului decât chiar înaintea administrării injecției.
- Seringă nu poate fi reutilizată. Aruncați seringă utilizată imediat după utilizare, în recipientul pentru deșeuri medicale.

### Păstrarea seringii preumplute Xolair

- Păstrați acest medicament sigilat, în cutia exterioară, pentru a fi protejat de lumină. A se păstra la frigider, între 2°C și 8°C. **A NU SE CONGELA.**
- Nu uitați să scoateți seringă din frigider și să o lăsați să ajungă la temperatura camerei (25°C) înainte de a o pregăti pentru administrare (va dura aproximativ 20 minute). Lăsați seringă în cutie, pentru a fi protejată de lumină. Seringă poate fi pusă înapoi la frigider, dacă este necesar. Perioada totală de timp în care seringă este păstrată la temperatura camerei (25°C) înainte de utilizare nu trebuie să depășească 48 ore.
- Nu utilizați seringă după data de expirare indicată pe cutia exterioară și pe eticheta seringii. Dacă a expirat, returnați întreaga cutie la farmacie.

### Locul de injectare











Locul de injectare este locul de pe corp unde veți utiliza seringă.

- Locul recomandat este partea din față a coapselor. Puteți utiliza și partea de jos a abdomenului, dar **nu** zona cu diametrul de 5 centimetri din jurul ombilicului (buricului).
- Dacă trebuie să utilizați mai mult de o injecție pentru a administra doza completă, alegeți un loc diferit la fiecare injecție.
- Nu injectați în zone unde pielea este dureroasă, vânătă, roșie sau dură. Evitați zonele cu cicatrici sau vergeturi.

Dacă un aparținător vă administrează injecția, poate fi utilizată și partea de sus a brațelor.

## Pregătirea seringii preumplute Xolair pentru utilizare

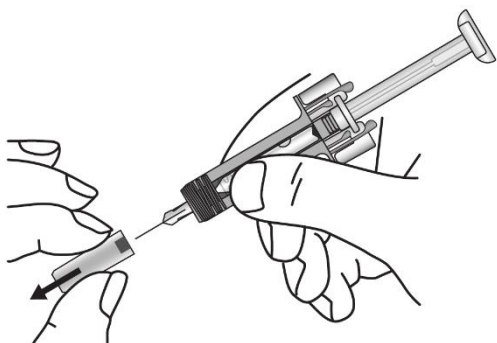
Notă: În funcție de doza prescrisă de medicul dumneavoastră, este posibil să fie necesar să pregătiți una sau mai multe seringi preumplute și să injectați conținutul tuturor acestora. Tabelul următor furnizează exemple de câte injecții din fiecare concentrație aveți nevoie pentru o doză dată:

Doză	Seringi necesare pentru doza dată		
75 mg	1 albastră (75 mg)		
150 mg	1 mov (150 mg)		
225 mg	1 albastră (75 mg)	+ 1 mov (150 mg)	
300 mg	2 mov (150 mg)		
375 mg	1 albastră (75 mg)	+ 2 mov (150 mg)	
450 mg	3 mov (150 mg)		
525 mg	1 albastră (75 mg)	+ 3 mov (150 mg)	
600 mg	4 mov (150 mg)		

1. Scoateți din frigider cutia în care se află seringă și lăsați-o **nedeschisă** timp de aproximativ 20 minute pentru a ajunge la temperatura camerei (lăsați seringă din cutie pentru a fi protejată de lumină).
2. Când sunteți gata să utilizați seringă, spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.
3. Curățați locul de injectare cu un tampon de vată cu alcool.
4. Scoateți tăvița de plastic din cutie, detașați învelișul de hârtie. Apucând seringă de protecția albastră, ridicați seringă din tăviță.
5. Inspectați seringă. Lichidul trebuie să fie limpede până la ușor turbure. Lichidul poate varia de la incolor până la maro-galben deschis. Puteți vedea o bulă de aer, ceea ce este normal. **NU UTILIZAȚI** dacă seringă este spartă sau dacă lichidul are un aspect în mod distinct turbure sau maroniu sau conține particule. În toate aceste cazuri, returnați întreaga cutie la farmacie.
6. Ținând seringă pe orizontală, priviți prin vizor pentru a verifica data de expirare înscrisă pe etichetă. Notă: Rotiți partea interioară a ansamblului seringii pentru ca eticheta să poată fi citită în vizor. **NU UTILIZAȚI** dacă medicamentul a expirat. Dacă a expirat, returnați întreaga cutie la farmacie.

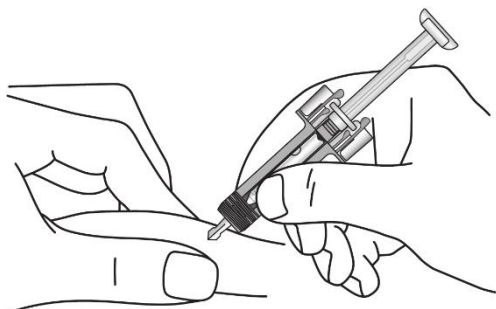
## Cum să utilizați seringă preumplută Xolair

1



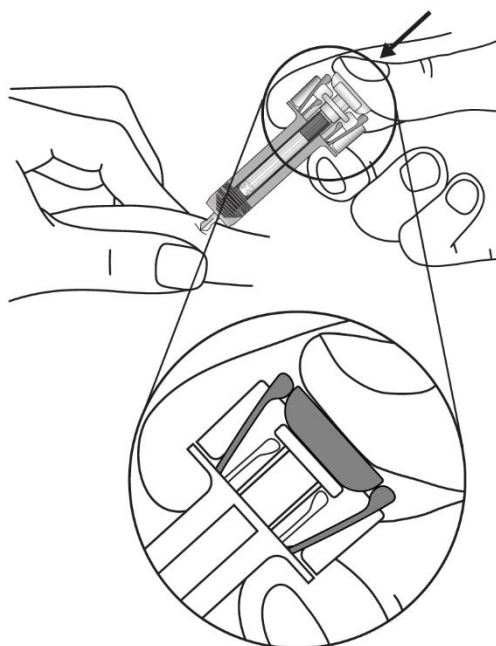
Detashați cu grijă capacul acului de seringă și aruncați-l. Este posibil să vedeți o picătură de lichid la vârful acului, ceea ce este normal.

2



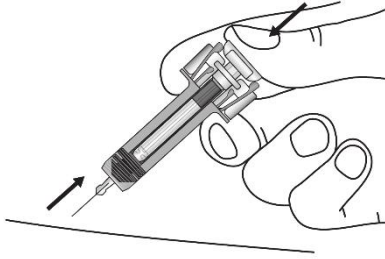
Strângeți ușor pielea de la locul de injectare și introduceți acul ca în ilustrație. Împingeți complet acul pentru a vă asigura că medicamentul poate fi administrat complet.

3



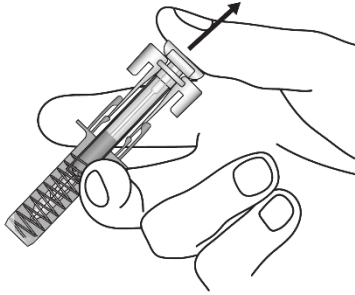
Ținând seringă între degete ca în ilustrație, apăsați **încet** pistonul **până atinge punctul maxim** și capătul pistonului ajunge complet între piciorușele protecției seringii.

4



**Țineți pistonul apăsat la maxim** în timp ce scoateți cu grijă acul de la locul de injectare.

5



Eliberați ușor pistonul și lăsați protecția de ac să acopere automat acul expus.

Poate apărea o cantitate mică de sânge la locul de injectare. Puteți aplica presiune cu un tampon de vată sau pansament pe locul de injectare și puteți ține apăsat 30 de secunde. Nu frecați locul de injectare. Puteți acoperi locul de injectare cu un mic bandaj adeziv, dacă este necesar.

### Instrucțiuni de eliminare



Aruncați imediat seringă utilizată într-un recipient pentru deșuri medicale (recipient care poate fi închis, rigid). Pentru siguranța și sănătatea dumneavoastră și a altora, acele și seringile utilizate **nu trebuie niciodată** reutilizate. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Xolair 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută omalizumab

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xolair și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Xolair
3. Cum să utilizați Xolair
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xolair
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Xolair și pentru ce se utilizează

Xolair conține substanța activă omalizumab. Omalizumab este o proteină creată artificial, similară proteinelor naturale produse de organism. Aceasta aparține unei clase de medicamente denumite anticorpi monoclonali.

Xolair este utilizat pentru tratarea:

- astmului alergic
- rinosinuzitei cronice (inflamația nasului și sinusurilor) cu polipoză nazală
- urticariei spontane cronice (USC)

##### Astm alergic

Acest medicament este utilizat pentru a preveni agravarea astmului bronșic prin controlarea simptomelor astmului alergic sever la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 6 ani și peste această vârstă) care primesc deja medicamente pentru tratarea astmului, dar ale căror simptome de astm bronșic nu sunt bine controlate prin medicamente cum ar fi doze mari de corticosteroizi inhalatori și agoniști beta inhalatori.

##### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Acest medicament este utilizat pentru a trata rinosinuzita cronică cu polipoză nazală la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste această vârstă) care administrează deja corticosteroizi cu administrare intranasală (spray nazal cu corticosteroizi), dar ale căror simptome nu sunt bine controlate cu aceste medicamente. Polipii nazali sunt mici excrescențe la nivelul mucoasei nazale. Xolair ajută la reducerea dimensiunii polipilor și ameliorează simptomele, inclusiv congestie nazală, pierderea mirosului, mucus în partea din spate a gâtului și secreții nazale.

##### Urticarie spontană cronică (USC)

Acest medicament este utilizat pentru tratamentul urticariei spontane cronice la adulți și adolescenți (12 ani și peste această vârstă) cărora li se administrează deja antihistaminice, dar ale căror simptome asociate nu sunt bine controlate cu aceste medicamente.

Xolair acționează prin blocarea unei substanțe numite imunoglobulină E (IgE), care este produsă de organism. IgE contribuie la apariția unui tip de inflamație care joacă un rol-cheie în apariția astmului alergic, rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală și USC.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Xolair

### Nu utilizați Xolair

- dacă sunteți alergic la omalizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Dacă presupuneți că puteți fi alergic(ă) la oricare dintre componente, spuneți-i medicului dumneavoastră deoarece nu trebuie să utilizați Xolair.

### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Xolair, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți probleme renale sau hepatice.
- dacă suferiți de o tulburare în care propriul dumneavoastră sistem imunitar atacă părți din organismul dumneavoastră (boală autoimună).
- dacă călătoriți într-o regiune în care infestările cauzate de paraziți sunt frecvente - Xolair poate diminua rezistența dumneavoastră la aceste infestări.
- dacă ați avut anterior o reacție alergică severă (anafilaxie), determinată, de exemplu, de administrarea unui medicament, de o mușcătură de insectă sau de consumul anumitor alimente.
- dacă ați avut o reacție alergică la latex. Capacul acului seringii poate să conțină cauciuc uscat (latex).

Xolair nu tratează simptomele de astm bronșic acut, cum ar fi un atac astmatic brusc. Ca urmare, Xolair nu trebuie utilizat pentru a trata astfel de simptome.

Xolair nu este destinat prevenirii sau tratării altor afecțiuni de tipul alergiilor, cum ar fi reacțiile alergice bruște, sindromul hiperimunoglobulinic E (o tulburare imună ereditară), aspergiloza (o boală pulmonară asociată cu o ciupercă), alergია alimentară, eczema sau febra fânului deoarece Xolair nu a fost studiat pentru aceste afecțiuni.

### Fiți atent la semnele reacțiilor alergice și ale altor reacții adverse grave

Xolair poate determina apariția unor reacții adverse grave. Trebuie să fiți atent la semnele acestor afecțiuni în timp ce utilizați Xolair. Cereți imediat ajutorul medicului dacă observați orice semne care indică o reacție alergică severă sau alte reacții adverse grave. Aceste semne sunt enumerate la „Reacții adverse grave” la pct. 4.

Este important să fiți instruit de medicul dumneavoastră cu privire la cum să recunoașteți primele simptome ale reacțiilor alergice severe și ce să faceți dacă aceste reacții apar, înainte de a vă injecta singur Xolair sau înainte ca alte persoane care nu sunt cadre medicale să vă administreze o injecție cu Xolair (vezi pct. 3, „Cum să utilizați Xolair”). Cele mai multe reacții alergice severe apar la administrarea primelor 3 doze de Xolair.

### Copii și adolescenți

#### Astm alergic

Xolair nu este recomandat la copii cu vârsta sub 6 ani. Utilizarea sa la copiii cu vârsta sub 6 ani nu a fost studiată.

#### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Utilizarea sa la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu a fost studiată.

#### Urticarie spontană cronică (USC)

Xolair nu este recomandat la copii cu vârsta sub 12 ani. Utilizarea la copii cu vârsta sub 12 ani nu a fost studiată.



### **Xolair împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Acest lucru este deosebit de important dacă luați:

- medicamente pentru tratarea unei infestări cauzate de un parazit, deoarece Xolair poate reduce efectul medicamentelor dumneavoastră,
- corticosteroizi administrați inhalator și alte medicamente pentru tratarea astmului alergic.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră beneficiile și riscurile potențiale cu privire la utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Xolair, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Xolair poate trece în laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este improbabil ca Xolair să vă afecteze capacitatea de a conduce mașini și folosi utilaje.

## **3. Cum să utilizați Xolair**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Cum se utilizează Xolair**

Xolair este utilizat sub forma unei injecții sub piele (cunoscută sub denumirea de injecție cutanată).

#### Injecția Xolair

- Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide dacă trebuie să vă injectați Xolair singur. Primele 3 doze sunt întotdeauna administrate de un profesionist din domeniul sănătății sau sub supravegherea acestuia (vezi pct. 2).
- Este important să fiți instruit în mod adecvat cu privire la cum se injectează medicamentul înainte de a vă administra singur injecția.
- Un aparținător (spre exemplu, un părinte) vă poate administra injecția de Xolair după ce a fost instruit în mod adecvat.

Pentru instrucțiuni detaliate privind modul de injecție al Xolair, vezi „Instrucțiuni de utilizare pentru Xolair seringă preumplută” de la sfârșitul acestui prospect.

#### Instruire pentru a recunoaște reacțiile adverse grave

De asemenea, este important să nu vă injectați singur Xolair înainte de a fi instruit de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală cu privire la:

- cum să recunoașteți primele semne și simptome ale reacțiilor alergice grave.
- ce aveți de făcut dacă apar astfel de simptome.

Pentru mai multe informații despre primele semne și simptome ale reacțiilor alergice grave, vezi pct. 4.

## **Cât să utilizați**

### Astm alergic și rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Medicul dumneavoastră va decide cât Xolair vă este necesar și cât de des veți avea nevoie de acest medicament. Aceasta depinde de greutatea dumneavoastră corporală și de rezultatele unei analize de sânge efectuate înainte de inițierea tratamentului pentru determinarea cantității de IgE din sângele dumneavoastră

Veți avea nevoie de 1-4 injecții odată. Veți avea nevoie să administrați injecțiile fie la interval de două săptămâni, fie la interval de patru săptămâni.

Continuați administrarea medicației curente pentru astm bronșic și/sau polipoză nazală în timpul tratamentului cu Xolair. Nu încetați utilizarea oricăror medicamente antiastmatice și/sau pentru polipoză nazală fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Este posibil să nu observați o ameliorare imediată după începerea tratamentului cu Xolair. La pacienții cu polipoză nazală, efectele au fost observate la 4 săptămâni de la începerea tratamentului. La pacienții cu astm, obținerea efectului maxim necesită, de regulă, între 12 și 16 săptămâni.

### Urticarie spontană cronică (USC)

Veți avea nevoie de două injecții a câte 150 mg, la intervale de patru săptămâni.

Continuați să luați medicamentul actual pentru USC în timpul tratamentului cu Xolair. Nu întrerupeți administrarea niciunui medicament, fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

## **Utilizarea la copii și adolescenți**

### Astm alergic

Xolair poate fi utilizat la copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cărora li se administrează deja medicamente antiastmatice, dar ale căror simptome astmatice nu sunt bine controlate de medicamente, cum sunt inhalatoare cu steroizi în doză mare și inhalatoare cu beta-agoniști. Medicul dumneavoastră va decide de cât de mult Xolair are nevoie copilul dumneavoastră și cât de des trebuie administrat. Aceasta va depinde de greutatea copilului dumneavoastră și de rezultatele analizelor de sânge efectuate înainte de începerea tratamentului pentru a determina cantitatea de IgE din sângele copilului.

### Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală

Xolair nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Nu este de așteptat auto-administrarea Xolair de către copii (cu vârsta de 6 până la 11 ani). Totuși, dacă medicul acestora consideră acest lucru adecvat, un aparținător le poate administra injecția cu Xolair după ce a fost instruit în mod adecvat.

### Urticarie spontană cronică (USC)

Xolair poate fi utilizat adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă, cărora le sunt administrate deja antihistaminice, dar ale căror simptome asociate USC nu sunt bine controlate de aceste medicamente. Doza pentru adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă este aceeași ca pentru adulți.

## **Dacă uitați o doză de Xolair**

Dacă nu ați fost prezent la o vizită, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau spitalul pentru a o reprograma.

Dacă ați uitat să vă administrați singur o doză de Xolair, injectați doza imediat ce vă amintiți. Apoi, discutați cu medicul dumneavoastră când trebuie să administrați doza următoare.

### **Dacă încetați tratamentul cu Xolair**

Nu întrerupeți tratamentul cu Xolair decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru. Întreruperea sau încetarea tratamentului cu Xolair poate provoca reapariția simptomelor.

Cu toate acestea, dacă sunteți tratat pentru USC, medicul dumneavoastră poate întrerupe tratamentul cu Xolair la anumite intervale de timp astfel încât simptomele dumneavoastră să poată fi evaluate. Respectați instrucțiunile medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. De obicei, reacțiile adverse determinate de Xolair sunt ușoare până la moderate, dar ocazional pot fi grave.

### Reacțiile adverse grave:

Solicitați imediat asistență medicală dacă observați orice semne ale reacțiilor adverse următoare:

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Reacții alergice severe (inclusiv anafilaxie): Simptomele pot include erupție trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie, umflare a feței, buzelor, limbii, laringelui (cutia vocală), traheei sau a altor părți ale corpului, bătăi rapide ale inimii, amețeli și stare de ușoară confuzie, confuzie, dificultăți în respirație, respirație șuierătoare sau dificilă, piele sau buze de culoare albastră, colaps și pierderea conștienței. Dacă prezentați antecedente de reacții alergice severe (anafilaxie) care nu sunt asociate cu administrarea Xolair, puteți prezenta riscul apariției unei reacții alergice severe după administrarea Xolair.
- Lupus eritematos sistemic (LES). Simptomele pot include durere la nivelul mușchilor, durere și umflare la nivelul articulațiilor, erupții trecătoare pe piele, febră, pierdere în greutate și oboseală.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Sindrom Churg-Strauss sau hipereozinofilie. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele: umflare, durere sau erupție trecătoare pe piele în jurul vaselor de sânge sau de limfă, număr mare al unui anumit tip de celule albe (eozinofilie marcată), agravarea problemelor de respirație, congestie nazală, probleme la nivelul inimii, durere, amorțeală, furnicături la nivelul mâinilor și picioarelor.
- Număr mic de plachete sanguine cu simptome cum sunt sângerare sau învinețire mai ușoare decât în mod normal.
- Boala serului. Simptomele pot include unul sau mai multe dintre următoarele: dureri articulare cu sau fără umflare sau rigiditate, erupții pe piele, febră, umflarea ganglionilor limfatici, dureri musculare.

### Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- febră (la copii)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- reacții la locul de injectare care includ durere, umflare, mâncărime și înroșire
- durere în partea superioară a abdomenului
- dureri de cap (foarte frecvente la copii)
- infecție a căilor respiratorii superioare, cum sunt inflamația faringelui și răceala
- senzație de presiune sau durere la nivelul obrajilor și frunții (sinuzită, durere de cap sinusală)
- durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- senzație de amețelă

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- senzație de somnolență sau oboseală
- furnicături sau amorțeală la nivelul mâinilor sau picioarelor
- leșin, tensiune arterială scăzută în poziția șezând sau în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), înroșirea feței
- durere în gât, tuse, probleme respiratorii acute
- stare de rău (greață), diaree, indigestie
- mâncărime, urticarie, erupții pe piele, creșterea sensibilității pielii la soare
- creștere în greutate
- simptome asemănătoare celor de gripă
- umflare a brațelor

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- infestări parazitare

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- durere musculară și umflare a articulațiilor
- cădere a părului

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Xolair**

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
- Nu utilizați dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Xolair**

- Substanța activă este omalizumab. O seringă cu 1 ml soluție conține 150 mg de omalizumab.
- Celelalte componente sunt L-arginină clorhidrat, L-histidină clorhidrat, L-histidină, polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile.
- Capacul acului seringii poate conține cauciuc uscat (latex).

### **Cum arată Xolair și conținutul ambalajului**

Xolair soluție injectabilă este furnizat sub forma unei soluții transparente până la puțin opalescente, incoloră până la galben-marونیu deschis, într-o seringă preumplută.

Xolair 150 mg soluție injectabilă este disponibil în ambalaje care conțin 1 seringă preumplută și în ambalaje colective conținând 4 (4 x 1), 6 (6 x 1) sau 10 (10 x 1) seringi preumplute.

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

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

**Fabricantul**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

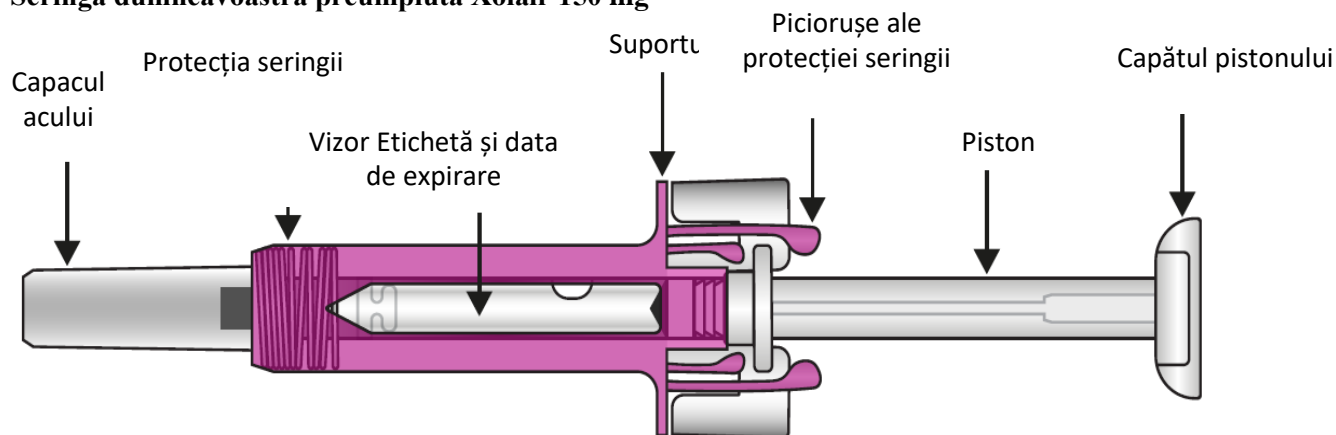
**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

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

## INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE PENTRU XOLAIR SERINGĂ PREUMPLUTĂ

Citiți COMPLET aceste instrucțiuni înainte de a administra injecția. Dacă medicul dumneavoastră decide că dumneavoastră vă puteți administra sau un aparținător vă poate administra injecțiile cu Xolair la domiciliu, trebuie să fiți instruit de un medic, o asistentă medicală sau farmacist înainte ca dumneavoastră sau alte persoane să administrați injecția. Copiii (cu vârsta de 6 și sub 12 ani) nu își vor administra singuri Xolair, totuși, dacă medicul acestora consideră acest lucru adecvat, un aparținător le poate administra injecția cu Xolair după ce a fost instruit în mod adecvat. Cutia conține seringă(ile) preumplute Xolair, sigilată(e) individual într-o tăviță de plastic.

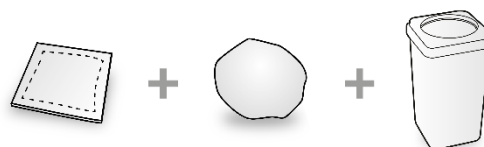
### Seringa dumneavoastră preumplută Xolair 150 mg



După ce medicamentul a fost injectat, protecția seringii se va activa pentru a acoperi acul. Acest lucru a fost prevăzut pentru protecția împotriva înțepăturilor accidentale cu acul.

### Alte materiale de care aveți nevoie pentru administrarea injecției:

- Tampon cu alcool.
- Tampon de vată sau pansament.
- Recipient pentru deșeuri medicale.



### Informații importante de siguranță

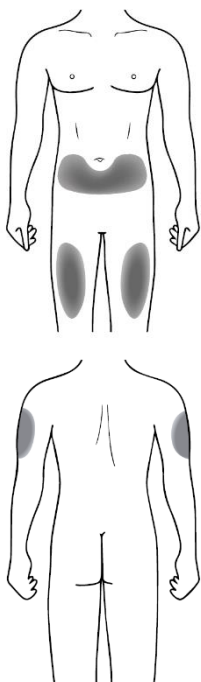
#### Atenție: Nu lăsați seringă la vederea și îndemâna copiilor.

- Capacul acului seringii poate conține cauciuc uscat (latex), care nu trebuie manipulat de persoanele sensibile la această substanță.
- Nu deschideți cutia exterioară sigilată înainte de a fi gata să utilizați acest medicament.
- Nu utilizați acest medicament dacă sigiliul cutiei exterioare sau sigiliul tăviței de plastic sunt rupte, deoarece este posibil ca utilizarea să nu fie sigură pentru dumneavoastră.
- Nu lăsați niciodată seringă la îndemna altor persoane.
- Nu agitați seringă.
- Fiți atent să nu atingeți piciorușele protecției seringii înainte de utilizare. Dacă acestea sunt atinse, protecția seringii poate fi activată prea devreme.
- Nu scoateți capacul acului decât chiar înaintea administrării injecției.
- Seringă nu poate fi reutilizată. Aruncați seringă utilizată imediat după utilizare, în recipientul pentru deșeuri medicale.

### Păstrarea seringii preumplute Xolair

- Păstrați acest medicament sigilat, în cutia exterioară, pentru a fi protejat de lumină. A se păstra la frigider, între 2°C și 8°C. A NU SE CONGELA.
- Nu uitați să scoateți seringă din frigider și să o lăsați să ajungă la temperatura camerei (25°C) înainte de a o pregăti pentru administrare (va dura aproximativ 20 minute). Lăsați seringă în cutie pentru a fi protejată de lumină. Seringă poate fi pusă înapoi la frigider, dacă este necesar. Perioada totală de timp în care seringă este păstrată la temperatura camerei (25°C) înainte de utilizare nu trebuie să depășească 48 ore.
- Nu utilizați seringă după data de expirare indicată pe cutia exterioară și pe eticheta seringii. Dacă a expirat, returnați întreaga cutie la farmacie.

### Locul de injecție



Locul de injecție este locul de pe corp unde veți utiliza seringă.









- Locul recomandat este partea din față a coapselor. Puteți utiliza și partea de jos a abdomenului, dar **nu** zona cu diametrul de 5 centimetri din jurul ombilicului (buricului).
- Dacă trebuie să utilizați mai mult de o injecție pentru a administra doza completă, alegeți un loc diferit la fiecare injecție.
- Nu injectați în zone unde pielea este dureroasă, vânătă, roșie sau dură. Evitați zonele cu cicatrici sau vergeturi.

Dacă un aparținător vă administrează injecția, poate fi utilizată și partea de sus a brațelor.



## Pregătirea seringii preumplute Xolair pentru utilizare

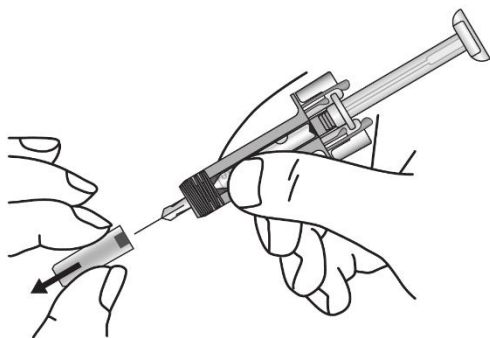
Notă: În funcție de doza prescrisă de medicul dumneavoastră, este posibil să fie necesar să pregătiți una sau mai multe seringi preumplute și să injectați conținutul tuturor acestora. Tabelul următor furnizează exemple de câte injecții din fiecare concentrație aveți nevoie pentru o doză dată:

Doză	Seringi necesare pentru doza dată		
75 mg	1 albastră (75 mg)		
150 mg		1 mov (150 mg)	
225 mg	1 albastră (75 mg)	+ 1 mov (150 mg)	
300 mg		2 mov (150 mg)	
375 mg	1 albastră (75 mg)	+ 2 mov (150 mg)	
450 mg		3 mov (150 mg)	
525 mg	1 albastră (75 mg)	+ 3 mov (150 mg)	
600 mg		4 mov (150 mg)	

1. Scoateți din frigider cutia în care se află seringă și lăsați-o **nedeschisă** timp de aproximativ 20 minute pentru a ajunge la temperatura camerei (lăsați seringă din cutie pentru a fi protejată de lumină).
2. Când sunteți gata să utilizați seringă, spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.
3. Curățați locul de injectare cu un tampon de vată cu alcool.
4. Scoateți tăvița de plastic din cutie, detașați învelișul de hârtie. Apucând seringă de protecția albastră, ridicați seringă din tăviță.
5. Inspectați seringă. Lichidul trebuie să fie limpede până la ușor turbure. Lichidul poate varia de la incolor până la maro-galben deschis. Puteți vedea o bulă de aer, ceea ce este normal. **NU UTILIZAȚI** dacă seringă este spartă sau dacă lichidul are un aspect în mod distinct turbure sau maroniu sau conține particule. În toate aceste cazuri, returnați întreaga cutie la farmacie.
6. Ținând seringă pe orizontală, priviți prin vizor pentru a verifica data de expirare înscrisă pe etichetă. Notă: Rotiți partea interioară a ansamblului seringii pentru ca eticheta să poată fi citită în vizor. **NU UTILIZAȚI** dacă medicamentul a expirat. Dacă a expirat, returnați întreaga cutie la farmacie.

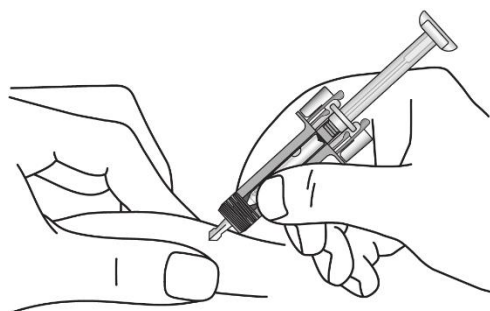
## Cum să utilizați seringă preumplută Xolair

1



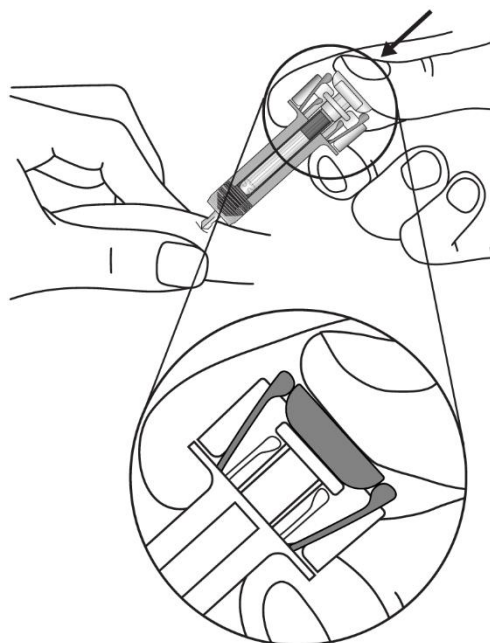
Detășati cu grijă capacul acului de seringă și aruncați-l. Este posibil să vedeți o picătură de lichid la vârful acului, ceea ce este normal.

2



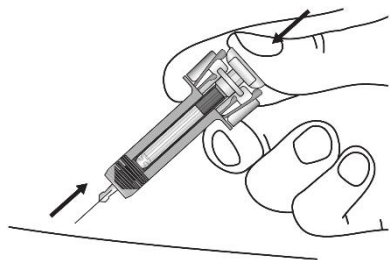
Strângeți ușor pielea de la locul de injectare și introduceți acul ca în ilustrație. Împingeți complet acul pentru a vă asigura că medicamentul poate fi administrat complet.

3



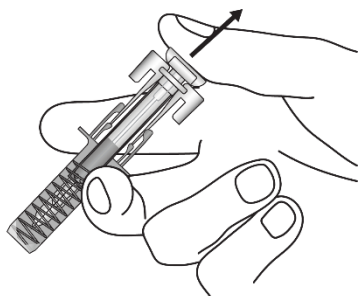
Ținând seringă între degete ca în ilustrație, apăsați **încet** pistonul **până atinge punctul maxim** și capătul pistonului ajunge complet între piciorușele protecției seringii.

4



**Țineți pistonul apăsat la maxim** în timp ce scoateți cu grijă acul de la locul de injectare.

5



Eliberați ușor pistonul și lăsați protecția de ac să acopere automat acul expus.

Poate apărea o cantitate mică de sânge la locul de injectare. Puteți aplica presiune cu un tampon de vată sau pansament pe locul de injectare și puteți ține apăsat 30 de secunde. Nu frecați locul de injectare. Puteți acoperi locul de injectare cu un mic bandaj adeziv, dacă este necesar.

### Instrucțiuni de eliminare



Aruncați imediat seringă utilizată într-un recipient pentru deșeurile medicale (recipient care poate fi închis, rigid). Pentru siguranța și sănătatea dumneavoastră și a altora, acele și seringile utilizate **nu trebuie niciodată** reutilizate. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.