

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 75 mg omalizumaba* u 0,5 ml otopine.

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica sadrži 75 mg omalizumaba* u 0,5 ml otopine.

* Omalizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno iz stanične linije jajnika sisavca kineskog hrčka (CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bistra do lagano opalescentna, bezbojna do blijedo smeđkasto-žute boje otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Alergijska astma

Xolair je indiciran u odraslih, adolescenata i djece (6 do <12 godina).

Liječenje Xolairom treba razmotriti samo kod bolesnika s dokazanom IgE (imunoglobulin E) posredovanom astmom (vidjeti dio 4.2).

Odrasli i adolescenti (12 godina i više)

Xolair je indiciran kao dodatna terapija za poboljšanje kontrole astme u bolesnika s teškom perzistentnom alergijskom astmom koji imaju pozitivan kožni test ili *in vitro* reaktivnost na cjelogodišnji inhalacijski alergen te koji imaju smanjenu funkciju pluća ($FEV_1 < 80\%$) kao i česte simptome tijekom dana ili buđenja tijekom noći i koji imaju višestruke dokumentirane teške egzacerbacije astme, usprkos visokim dnevnim dozama inhalacijskih kortikosteroida uz dugodjelujući inhalacijski beta2-agonist.

Djeca (6 do <12 godina)

Xolair je indiciran kao dodatna terapija za poboljšanje kontrole astme u bolesnika s teškom perzistentnom alergijskom astmom koji imaju pozitivan kožni test ili *in vitro* reaktivnost na cjelogodišnji inhalacijski alergen, kao i česte simptome tijekom dana ili buđenja tijekom noći i koji imaju višestruke dokumentirane teške egzacerbacije astme, usprkos visokim dnevnim dozama inhalacijskih kortikosteroida uz dugodjelujući inhalacijski beta2-agonist.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Xolair je indiciran kao dodatak terapiji intranazalnim kortikosteroidima za liječenje odraslih bolesnika (18 godina staosti više) s teškim KRSsNP-om kod kojih se terapijom intranazalnim kortikosteroidima ne postiže odgovarajuća kontrola bolesti.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju teške perzistentne astme ili kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima (KRSsNP).

Doziranje

Ista pravila doziranja vrijede za alergijsku astmu i kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP). Odgovarajuća doza i učestalost doziranja omalizumaba za ova stanja uvjetovana je početnom IgE vrijednošću (IU/ml) izmjerenom prije početka liječenja, kao i tjelesnom težinom (kg). Bolesnicima treba, prije primjene inicijalne doze, odrediti razinu IgE pomoću bilo kojeg komercijalnog testa za ukupni IgE u serumu kako bi im se utvrdila doza. Na temelju ovih rezultata, za svaku primjenu može biti potrebno 75 do 600 mg omalizumaba u 1 do 4 injekcije.

Bolesnici s alergijskom astmom s početnim IgE nižim od 76 IU/ml imaju manju vjerojatnost koristi liječenja (vidjeti dio 5.1). Kod odraslih bolesnika i adolescenata s IgE nižim od 76 IU/ml te kod djece (6 do <12 godina) s IgE nižim od 200 IU/ml liječnici propisivači moraju nedvojbeno utvrditi *in vitro* reaktivnost (RAST) na cjelogodišnji alergen prije početka terapije.

Pogledati Tablicu 1 za shemu konverzije te Tablice 2 i 3 za sheme određivanja doze.

Omalizumab se ne smije davati bolesnicima čije su početne IgE vrijednosti ili tjelesna težina u kilogramima izvan granica tablice za doziranje.

Najveća preporučena doza iznosi 600 mg omalizumaba svaka dva tjedna.

Tablica 1 Konverzija doze u broj napunjenih štrcaljki/brizgalica*, broj injekcija i ukupni injekcijski volumen za svaku primjenu**

Doza (mg)	Broj štrcaljki/brizgalica*			Broj injekcija	Ukupni injekcijski volumen (ml)
	75 mg	150 mg	300 mg*		
75	1	0	0	1	0,5
150	0	1	0	1	1,0
225	1	1	0	2	1,5
300	0	0	1	1	2,0
375	1	0	1	2	2,5
450	0	1	1	2	3,0
525	1	1	1	3	3,5
600	0	0	2	2	4,0

*Xolair 300 mg napunjena štrcaljka i sve jačine Xolair napunjene brizgalice nisu namijenjene za uporabu u bolesnika <12 godina.

**Ova tablica prikazuje opciju s najmanjim brojem injekcija za bolesnike, međutim postoje i druge moguće kombinacije doziranja pomoću štrcaljke/brizgalice za postizanje željene doze.

Tablica 2 PRIMJENA SVAKA 4 TJEDNA. Doze omalizumaba (miligrami po dozi) koje se primjenjuju supkutanom injekcijom svaka 4 tjedna

Početni IgE (IU/ml)	Tjelesna težina (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										

PRIMJENA SVAKA 2 TJEDNA
VIDJETI TABLICU 3

*Tjelesne težine ispod 30 kg nisu bile ispitivane u pivotalnim ispitivanjima za KRSsNP.

Tablica 3 PRIMJENA SVAKA 2 TJEDNA. Doze omalizumaba (miligrami po dozi) koje se primjenjuju supkutanom injekcijom svaka 2 tjedna

Početni IgE (IU/ml)	Tjelesna težina (kg)													
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150				
≥30-100	PRIMJENA SVAKA 4 TJEDNA VIDJETI TABLICU 2													
>100-200														
>200-300														
>300-400														
>400-500														
>500-600														
>600-700														
>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	Nema dovoljno podataka za preporuku doze								
>1200-1300	300	375	450	525										
>1300-1500	300	375	525	600										

* Tjelesne težine ispod 30 kg nisu bile ispitivane u pivotalnim ispitivanjima za KRSsNP.

Trajanje liječenja, praćenje i prilagođavanje doze

Alergijska astma

Xolair je namijenjen za dugotrajnu terapiju. Klinička ispitivanja su pokazala kako je potrebno najmanje 12-16 tjedana da se terapija pokaže učinkovitom. U 16. tjednu nakon uvođenja terapije Xolairom, a prije nastavka primjene injekcija, učinkovitost liječenja bolesnika treba procijeniti njegov liječnik. Odluku o nastavku primjene nakon 16. tjedna, ili u sljedećim prilikama, treba temeljiti na tome je li uočeno značajno poboljšanje u ukupnoj kontroli astme (vidjeti dio 5.1, Ukupna liječnička procjena učinkovitosti liječenja).

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

U kliničkim ispitivanjima za KRSsNP, u 4. tjednu opažene su promjene rezultata za nosne polipe (engl. *nasal polyps score*, NPS) i rezultata za kongestiju nosa (engl. *nasal congestion score*, NCS). Potreba za nastavkom terapije treba se periodički ponovno procijeniti na temelju bolesnikove težine bolesti i razine kontrole simptoma.

Alergijska astma i kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Prekid liječenja općenito rezultira povratom povišenih razina slobodnog IgE i povezanih simptoma. Razine ukupnog IgE su povišene tijekom liječenja i ostaju povišene sve do godinu dana nakon prekida liječenja. Stoga se ponovno određivanje razine IgE tijekom liječenja ne može koristiti kao pokazatelj za određivanje doze. Određivanje doze nakon prekida liječenja, koje traje manje od godinu dana treba se temeljiti na razinama IgE u serumu koje su dobivene prilikom određivanja početne doze. Ukoliko je liječenje bilo prekinuto godinu dana ili više, razine ukupnog IgE u serumu mogu se ponovno odrediti radi određivanja doze.

Doze treba prilagođavati uslijed značajnih promjena tjelesne težine (vidjeti Tablice 2 i 3).

Posebne populacije

Starije osobe (65 godina i više)

Postojeći podaci o primjeni omalizumaba u bolesnika starijih od 65 godina su ograničeni, ali ne postoje podaci koji bi upućivali da stariji bolesnici zahtijevaju različito doziranje od mlađih odraslih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nisu provedena ispitivanja učinka oštećenja funkcije bubrega ili jetre na farmakokinetiku omalizumaba. Budući da u klirensu omalizumaba pri kliničkim dozama dominira retikuloendotelni sustav (RES), nije vjerojatno da će se klirens promijeniti zbog oštećenja funkcije bubrega ili jetre. Iako se kod ovih bolesnika ne preporučuje posebno prilagođavanje doze, omalizumab se treba davati s oprezom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

U alergijskoj astmi, sigurnost i djelotvornost omalizumaba u bolesnika ispod 6 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

U KRSsNP-u, sigurnost i djelotvornost omalizumaba u bolesnika ispod 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo za supkutanu primjenu. Omalizumab se ne smije primjenjivati intravenskim ili intramuskularnim putem.

Xolair 300 mg napunjena štrcaljka i sve jačine Xolair napunjene brizgalice nisu namijenjene za uporabu u djece <12 godina. Xolair 75 mg napunjena štrcaljka i Xolair 150 mg napunjena štrcaljka mogu se koristiti u djece u dobi od 6 do 11 godina s alergijskom astmom.

Ako je za postizanje potrebne doze potrebno više od jedne injekcije, injekcije je potrebno podijeliti na dva ili više mjesta primjene (Tablica 1).

Bolesnici bez anafilaksije u anamnezi mogu si sami ubrizgati Xolair ili im injekciju može davati njegovatelj od četvrte doze nadalje ako liječnik utvrdi da je to primjereno (vidjeti dio 4.4.). Bolesnik ili njegovatelj moraju prethodno biti educirani o pravilnoj tehnici primjene injekcije te prepoznavanja ranih znakova i simptoma ozbiljnih alergijskih reakcija.

Bolesnike ili njegovatelje potrebno je uputiti da ubrizgaju cjelokupnu količinu Xolaira prema uputama za primjenu navedenima u uputi o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Općenito

Omalizumab nije indiciran za liječenje akutnih egzacerbacija astme, akutnog bronhospazma ili astmatskog statusa.

Omalizumab nije ispitivan u bolesnika sa sindromom hiperimunoglobulinemije E ili alergijskom bronhopulmonalnom aspergilozom, kao ni za prevenciju anafilaktičkih reakcija, uključujući one izazvane alergijom na hranu, atopijskog dermatitisa ili alergijskog rinitisa. Omalizumab nije indiciran za liječenje ovih stanja.

Terapija omalizumabom nije ispitivana u bolesnika s autoimunim bolestima, stanjima koja su posredovana imunokompleksom, kao ni u bolesnika s prethodno postojećim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.2). Prilikom primjene omalizumaba u ovim populacijama bolesnika potreban je oprez.

Ne preporučuje se nagli prekid primjene sistemskih ili inhalacijskih kortikosteroida nakon uvođenja terapije omalizumabom kod alergijske astme ili KRSsNP-a. Smanjenje doze kortikosteroida treba se obavljati pod izravnim nadzorom liječnika te, po potrebi, postupno provoditi.

Poremećaji imunološkog sustava

Alergijske reakcije tipa I

Lokalne ili sustavne alergijske reakcije tipa I, uključujući anafilaksiju i anafilaktički šok, mogu se javiti pri uzimanju omalizumaba, čak i nakon dugotrajnog liječenja. Međutim, većina tih reakcija javila se unutar 2 sata nakon prve i sljedećih injekcija omalizumaba, no neke su započele nakon više od 2 sata, pa čak i nakon više od 24 sata nakon injekcije. Većina anafilaktičkih reakcija javila se uz prve 3 doze omalizumaba. Zato prve 3 doze moraju biti primijenjene ili od strane zdravstvenog radnika ili pod njegovim nadzorom. Anamneza anafilaksije koja nije bila povezana s omalizumabom može biti čimbenik rizika za pojavu anafilaksije nakon primjene omalizumaba. Stoga bolesnicima s anafilaksijom u anamnezi omalizumab mora primijeniti zdravstveni radnik koji uvijek treba imati dostupne lijekove za liječenje anafilaktičke reakcije za slučaj da je potrebna njihova hitna primjena nakon davanja omalizumaba. Ako dođe do anafilaktičke ili druge ozbiljne alergijske reakcije, mora se prekinuti primjena omalizumaba i započeti odgovarajuća terapija. Bolesnike treba obavijestiti da su takve reakcije moguće i da je potrebno zatražiti hitnu liječničku pomoć ukoliko se jave alergijske reakcije.

Protutijela na omalizumab otkrivena su u malom broju bolesnika u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Klinički značaj protutijela na omalizumab nije dobro poznat.

Serumska bolest

Serumska bolest i reakcije poput serumske bolesti, koje su odgođene alergijske reakcije tipa III, uočene su kod bolesnika liječenih humaniziranim monoklonskim protutijelima uključujući i omalizumab. Predloženi patofiziološki mehanizam uključuje stvaranje imunokompleksa i njihovo taloženje uslijed razvoja protutijela na omalizumab. Početak je obično nastupio 1-5 dana nakon primjene prve ili sljedećih injekcija, a također i nakon dugotrajnog liječenja. Simptomi koji upućuju na serumsku bolest uključuju artritis/artralgije, osip (urtikarija ili drugi oblici), vrućicu i limfadenopatiju. Antihistaminici i kortikosteroidi mogu biti korisni u prevenciji ili liječenju ovog poremećaja, a bolesnike treba uputiti da prijavljuju bilo koje sumnjive simptome.

Churg-Straussov sindrom i hipereozinofilni sindrom

Bolesnici s teškom astmom mogu rijetko oboljeti od sistemskog hipereozinofilnog sindroma ili alergijskog eozinofilnog granulomatoznog vaskulitisa (Churg-Straussov sindrom), a oba se uglavnom liječe sistemskim kortikosteroidima.

U rijetkim slučajevima bolesnici na terapiji antiastmaticsima, uključujući omalizumab, mogu dobiti ili razviti sistemsku eozinofiliju i vaskulitis. Ovi događaji su često povezani sa smanjenjem doze oralnih kortikosteroida.

U tih bolesnika liječnici trebaju pripaziti na razvoj izražene eozinofilije, vaskulitičnog osipa, pogoršanja plućnih simptoma, abnormalnosti paranazalnih sinusa, srčanih komplikacija i/ili neuropatije.

Kod svih teških slučajeva s gore navedenim poremećajima imunološkog sustava treba razmotriti prekid liječenja omalizumabom.

Parazitske infekcije (helmintima)

IgE može biti uključen u imunološki odgovor kod nekih helmintijaza. U bolesnika s kroničnim visokim rizikom od helmintijaze placebo kontrolirano ispitivanje je pokazalo blago povećanje stope infekcija uz omalizumab, iako su tijekom, težina i odgovor na liječenje infekcije ostali nepromijenjeni. Stopa helmintijaza u ukupnom kliničkom programu, koji nije bio dizajniran za otkrivanje takvih infekcija, bila je manja od 1 na 1000 bolesnika. Međutim, potreban je oprez kod bolesnika s visokim rizikom od helmintijaza, posebno u slučaju putovanja u područja s endemskim helmintijazama. Ukoliko bolesnici ne reagiraju na preporučeno liječenje antihelminthicima, potrebno je razmotriti prekid primjene omalizumaba.

Pojedinci osjetljivi na lateks (napunjena štrcaljka)

Uklonjivi zatvarač igle na napunjenoj štrcaljki sadrži derivat prirodnog gumenog lateksa. Do danas nije otkriven prirodni gumeni lateks u uklonjivom zatvaraču igle. Ipak, primjena Xolair otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki u pojedinaca osjetljivih na lateks nije bila ispitivana pa stoga postoji potencijalni rizik od reakcija preosjetljivosti koji se ne može u potpunosti isključiti.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da IgE mogu biti uključeni u imunološki odgovor na neke infekcije helmintima, omalizumab može posredno smanjiti djelotvornost lijekova koji se koriste za liječenje helmintijaza ili drugih infekcija parazitima (vidjeti dio 4.4).

U klirens omalizumaba nisu uključeni citokrom P450 enzimi, pumpe za izbacivanje i mehanizmi vezanja proteina, stoga ima malo mogućnosti za interakcije. Ispitivanja interakcija omalizumaba s lijekovima ili cjepivima nisu provedena. Ne postoji farmakološki razlog zbog kojeg bi se mogle očekivati interakcije omalizumaba s lijekovima koji se obično propisuju za liječenje astme ili KRSsNP-a.

Alergijska astma

U kliničkim ispitivanjima omalizumab se obično primjenjivao zajedno s inhalacijskim i oralnim kortikosteroidima, inhalacijskim kratkodjelujućim i dugodjelujućim beta-agonistima, leukotrienskim modifikatorima, teofilinima i oralnim antihistaminicima. Nije bilo pokazatelja da su ovi drugi, često korišteni lijekovi za astmu promijenili sigurnost omalizumaba. Postoje ograničeni podaci o uporabi omalizumaba u kombinaciji sa specifičnom imunoterapijom (terapija hiposenzibilizacije). U kliničkom ispitivanju u kojem je omalizumab primijenjen uz imunoterapiju nisu nađene razlike u sigurnosti i djelotvornost omalizumaba u kombinaciji sa specifičnom imunoterapijom u odnosu na primjenu samog omalizumaba.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

U kliničkim ispitivanjima, prema planu ispitivanja, omalizumab se primjenjivao s intranazalnim mometazonom u spreju. Drugi lijekovi koji se često istodobno primjenjuju uključivali su druge intranazalne kortikosteroide, bronhodilatatore, antihistaminike, antagoniste leukotrienskih receptora, adrenergike/simpatomimetike i lokalne nazalne anestetike. Nije bilo naznaka da je sigurnost omalizumaba promijenjena istodobnom primjenom ovih drugih često primjenjivanih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci u trudnica (između 300–1000 trudnoća) na temelju registra trudnoće i spontanijeh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, ne ukazuju na malformacije ili fetoneonatalnu toksičnost. Prospektivno ispitivanje registra trudnoće (EXPECT) u 250 trudnica s astmom izloženih omalizumabu pokazalo je da je prevalencija velikih urođenih anomalija bila slična (8,1% u odnosu na 8,9%) između bolesnica u ispitivanju EXPECT i usporednih bolesnica s istom bolešću (umjerenom i teškom astmom). Na interpretaciju podataka mogu utjecati metodološka ograničenja ispitivanja koja uključuju malu veličinu uzorka i nerandomizirani dizajn.

Omalizumab prelazi placentnu barijeru. Međutim, ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

U nehumanijeh primata omalizumab je povezan sa smanjenjem broja trombocita u krvi ovisnim o dobi, pri čemu su relativno osjetljivije bile mlađe životinje (vidjeti dio 5.3).

Ako je klinički potrebno, može se razmotriti primjena omalizumaba tijekom trudnoće.

Dojenje

Imunoglobulini G (IgG) su prisutni u majčinom mlijeku i stoga se očekuje da će omalizumab biti prisutan u majčinom mlijeku. Dostupni podaci u nečovjekolikih primata pokazuju da se omalizumab izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ispitivanje EXPECT, sa 154 dojenčadi koja su bila izložena omalizumabu tijekom trudnoće i dojenja, nije ukazivalo na štetne učinke na dojeno dijete. Na interpretaciju podataka mogu utjecati metodološka ograničenja ispitivanja koja uključuju malu veličinu uzorka i nerandomizirani dizajn.

Dan oralno, imunoglobulin G proteini prolaze intestinalnu proteolizu i imaju slabu bioraspoloživost. Ne očekuju se učinci u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Zbog toga, ako je klinički potrebno, može se razmotriti primjena omalizumaba tijekom dojenja.

Plodnost

Ne postoje podaci o plodnosti kod ljudi za omalizumab. U specifično dizajniranim nekliničkim ispitivanjima plodnosti u nečovjekolikih primata, koja su uključivala ispitivanja parenja, nije bilo uočeno smanjenje plodnosti u mužjaka i ženki nakon ponavljanih doza omalizumaba pri razinama do 75 mg/kg. Nadalje, nisu bili uočeni genotoksični učinci u zasebnom nekliničkom ispitivanju genotoksičnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Omalizumab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Alergijska astma i kronični rinosinuzitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom kliničkih ispitivanja za alergijsku astmu u odraslih bolesnika i adolescenata 12 godina i više, najčešće zabilježene nuspojave bile su glavobolje i reakcije na mjestu injiciranja, uključujući bol na mjestu injiciranja, oteklinu, eritem i svrbež. U kliničkim ispitivanjima u djece od 6 do <12 godina najčešće zabilježene nuspojave bile su glavobolja, vrućica i bol u gornjem dijelu abdomena. Većina reakcija bile su blage ili umjerene jačine. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika ≥ 18 godina s KRSsNP-om, najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja, omaglica, artralgija, bol u gornjem dijelu abdomena i reakcije na mjestu primjene injekcije.

Tablični popis nuspojava

Tablica 4 navodi nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u ukupnoj populaciji s alergijskom astmom i KRSsNP-om liječenoj Xolairom u kojoj je ispitivana sigurnost, prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Nuspojave zabilježene u post-marketinškom okruženju navedeni su s učestalošću nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 4 Nuspojave kod alergijske astme i KRSsNP-a

Infekcije i infestacije	
Manje često	faringitis
Rijetko	infekcija parazitima
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Nepoznato	idiopatska trombocitopenija, uključujući teške slučajeve
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko	anafilaktička reakcija, druga ozbiljna alergijska stanja, stvaranje antiomalizumab protutijela
Nepoznato	serumska bolest, može uključivati vrućicu i limfadenopatiju
Poremećaji živčanog sustava	
Često	glavobolja*
Manje često	sinkopa, parestezija, somnolencija, omaglica#
Krvožilni poremećaji	
Manje često	posturalna hipotenzija, navale crvenila
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	
Manje često	alergijski bronhospazam, kašalj
Rijetko	laringealni edem
Nepoznato	alergijski granulomatozni vaskulitis (tj. Churg-Straussov sindrom)
Poremećaji probavnog sustava	
Često	bol u gornjem dijelu abdomena**#
Manje često	znakovi i simptomi dispepsije, proljev, mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često	fotosenzibilnost, urtikarija, osip, svrbež
Rijetko	angioedem
Nepoznato	alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	artralgija†
Rijetko	sistemske eritemski lupus (SLE)
Nepoznato	mialgija, oticanje zglobova
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	pireksija**
Često	reakcije na mjestu injiciranja poput otekline, eritema, boli, svrbeža
Manje često	bolest nalik gripi, oticanje ruku, povećanje tjelesne težine, umor

*: vrlo često u djece od 6 do <12 godina

** : u djece od 6 do <12 godina

#: često u ispitivanjima za nosni polip

†: nepoznato u ispitivanjima za alergijsku astmu

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji imunološkog sustava

Za daljnje informacije vidjeti dio 4.4.

Anafilaksija

Anafilaktičke reakcije su bile rijetke u kliničkim ispitivanjima. Ipak, nakon kumulativne pretrage sigurnosnih baza podataka, post-marketinški podaci ukazali su na ukupno 898 slučajeva anafilaksije. Na temelju procijenjene izloženosti od 566 923 bolesnik-godina liječenja, ovo dovodi do izvještajne stope od oko 0,20%.

Arterijski tromboembolijski događaji (ATE)

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima i tijekom privremenih analiza opažajnog ispitivanja, uočila se brojčana neravnoteža u ATE. Definicija kompozitnih mjera ishoda ATE obuhvaćaju moždani udar, tranzitornu ishemijsku ataku, infarkt miokarda, nestabilnu anginu te kardiovaskularnu smrt (uključujući smrt nepoznatog uzroka). U završnoj analizi opažajnog ispitivanja, stopa ATE-a na 1000 bolesnik-godina bila je 7,52 (115/15 286 bolesnik-godina) za bolesnike liječene Xolairom te 5,12 (51/9963 bolesnik-godina) za kontrolne bolesnike. U multivarijantnoj analizi uz kontroliranje dostupnih početnih čimbenika kardiovaskularnog rizika, omjer hazarda bio je 1,32 (95%-tni interval pouzdanosti 0,91-1,91). U odvojenim analizama objedinjenih kliničkih ispitivanja, koja su uključivala sva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja koja su trajala 8 ili više tjedana, stopa ATE-a na 1000 bolesnik-godina bila je 2,69 (5/1856 bolesnik-godina) za bolesnike liječene Xolairom te 2,38 (4/1680 bolesnik-godina) za bolesnike koji su dobivali placebo (omjer stopa 1,13, 95%-tni interval pouzdanosti 0,24-5,71).

Trombociti

U kliničkim ispitivanjima nekoliko bolesnika imalo je broj trombocita ispod donje granice normalnog laboratorijskog raspona. U post-marketinškim uvjetima zabilježeni su izolirani slučajevi idiopatske trombocitopenije, uključujući teške slučajeve.

Parazitske infekcije

U bolesnika s kroničnim visokim rizikom od helmintijaze placebo kontrolirano ispitivanje je pokazalo blago brojčano povećanje stope infekcija uz omalizumab, koje nije bilo statistički značajno. Tijek, težina i odgovor na liječenje infekcije ostali su nepromijenjeni (vidjeti dio 4.4).

Sistemska eritemski lupus

Slučajevi sistemskog eritemskog lupusa (SLE) iz kliničkog ispitivanja i nakon stavljanja lijeka na tržište bili su prijavljeni u bolesnika s umjerenom do teškom astmom i kroničnom spontanom urtikarijom (KSU). Patogeneza SLE još nije dobro poznata.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Maksimalno podnošljiva doza Xolaira nije utvrđena. Pojedinačne intravenske doze do 4000 mg primjenjivane su bolesnicima bez znakova toksičnosti koje bi ograničavale doziranje. Najviša kumulativna doza primijenjena bolesnicima bila je 44 000 mg tijekom 20-tjednog perioda i ova doza nije rezultirala nikakvim akutnim neželjenim učincima.

U slučaju sumnje na predoziranje, bolesnika treba nadzirati radi pojave bilo kakvih abnormalnih znakova ili simptoma. Potrebno je zatražiti liječničku pomoć i započeti odgovarajuće liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva, ostali sustavni lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva, ATK oznaka: R03DX05

Mehanizam djelovanja

Omalizumab je DNA-rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo koje se selektivno veže na humani imunoglobulin E (IgE) i sprječava vezanje IgE na FcεRI (IgE receptor visokog afiniteta) na bazofilima i mastocitima, smanjujući pri tome količinu slobodnog IgE koji je na raspolaganju za pokretanje alergijske kaskade. To je protutijelo IgG1 kapa koje sadrži ljudske osnovne regije, dok su regije koje određuju komplementarnost dobivene iz mišjeg ishodišnog protutijela koje se veže za IgE.

Liječenje atopičara omalizumabom rezultiralo je izrazitim smanjenjem aktivnosti FcεRI receptora na bazofilima. Omalizumab inhibira upalu posredovanu s IgE, što se očituje smanjenjem eozinofila u krvi i tkivu i smanjenjem posrednika upale, uključujući IL-4, IL-5 i IL-13, prirođenim i stečenim imunološkim i neimunološkim stanicama.

Farmakodinamički učinci

Alergijska astma

In vitro oslobađanje histamina iz bazofila izoliranih iz osoba liječenih omalizumabom bilo je smanjeno za približno 90% nakon stimulacije alergenom u usporedbi s vrijednostima prije liječenja.

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s alergijskom astmom, razine slobodnog IgE u serumu su se smanjile, u ovisnosti o dozi, unutar jednog sata nakon primjene prve doze te su se održavale između doza. Jednu godinu nakon prekida primjene omalizumaba IgE razine su se vratile na razine prije liječenja, bez uočenog odskoka u IgE razinama nakon uklanjanja lijeka iz organizma.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s KRSsNP-om, liječenje omalizumabom dovelo je do smanjenja slobodnog IgE u serumu (pribl. 95%) i povećanja ukupnih razina IgE u serumu, u sličnoj mjeri kao što je opaženo u bolesnika s alergijskom astmom. Ukupne razine IgE u serumu povećale su se zbog stvaranja kompleksa omalizumab-IgE koji imaju sporiju stopu eliminacije u usporedbi sa slobodnim IgE.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Alergijska astma

Odrasli i adolescenti ≥12 godina

Djelotvornost i sigurnost omalizumaba dokazani su u 28-tjednom dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (studija 1) koje je uključivalo 419 bolesnika s teškom alergijskom astmom, starosti 12-79 godina, koji su imali smanjenu funkciju pluća (FEV₁ 40-80% predviđenoga) i slabu kontrolu simptoma astme usprkos primanju visokih doza inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućih beta2-agonista. Prikladni bolesnici imali su višestruke egzacerbacije astme koje su zahtijevale liječenje sistemskim kortikosteroidima, ili su bili hospitalizirani, ili primljeni na odjel hitne pomoći zbog teške egzacerbacije astme u prošloj godini, usprkos kontinuiranom liječenju visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućim beta2-agonistom. Supkutani omalizumab ili placebo primjenjivani su kao dodatna terapija uz >1000 mikrograma beklometazon-dipropionata (ili ekvivalenta) s dugodjelujućim beta2-agonistom. Terapije održavanja oralnim kortikosteroidima, teofilinom i leukotrienskim modifikatorima bile su dopuštene (22%, 27%, odnosno 35% bolesnika).

Stopa egzacerbacija astme koje su zahtijevale liječenje visokim dozama sistemskih kortikosteroida bila je primarni cilj ispitivanja. Omalizumab je smanjio stopu egzacerbacija astme za 19% ($p = 0,153$). Ostala ispitivanja koja su pokazala statističku značajnost ($p < 0,05$) u korist omalizumaba uključivala su smanjenje teških egzacerbacija (kada je funkcija pluća bolesnika bila smanjena na ispod 60% osobne najbolje vrijednosti te je bilo potrebno uvesti sistemske kortikosteroide) te u hitnim prijemima vezanim uz astmu (objedinjuju hospitalizacije, odjel hitne pomoći i neplanirane posjete liječniku), kao i poboljšanje u Ukupnoj liječničkoj procjeni učinkovitosti liječenja, kvaliteti života u odnosu na astmu (Asthma-related Quality of Life, AQL), simptomima astme i funkciji pluća.

U analizi podskupine bolesnici s ukupnim IgE ≥ 76 IU/ml prije liječenja imali su veću vjerojatnost klinički značajne koristi od omalizumaba. Omalizumab je kod tih bolesnika u studiji 1 smanjio stopu egzacerbacija astme za 40% ($p = 0,002$). Osim toga, u populaciji s ukupnim IgE ≥ 76 IU/ml više bolesnika je imalo klinički značajne odgovore u cijelom omalizumab programu ispitivanja teške astme. Tablica 5 uključuje rezultate iz populacije studije 1.

Tablica 5 Rezultati studije 1

	Cijela populacija studije 1	
	Omalizumab N=209	Placebo N=210
Egzacerbacije astme		
Stopa tijekom 28-tjednog perioda	0,74	0,92
% smanjenja, p-vrijednost za omjer stopa	19,4%, $p = 0,153$	
Egzacerbacije teške astme		
Stopa tijekom 28-tjednog perioda	0,24	0,48
% smanjenja, p-vrijednost za omjer stopa	50,1%, $p = 0,002$	
Odlasci u hitnu pomoć		
Stopa tijekom 28-tjednog perioda	0,24	0,43
% smanjenja, p-vrijednost za omjer stopa	43,9%, $p = 0,038$	
Ukupna liječnička procjena		
% bolesnika s odgovorom *	60,5%	42,8%
p-vrijednost **	$< 0,001$	
AQL poboljšanje		
% bolesnika s $\geq 0,5$ poboljšanja	60,8%	47,8%
p-vrijednost	0,008	
* značajno poboljšanje ili potpuna kontrola		
** p-vrijednost za ukupnu raspodjelu procjena		

Ispitivanje 2 procjenjivalo je djelotvornost i sigurnost omalizumaba u populaciji od 312 bolesnika s teškom alergijskom astmom koji su bili podudarni s populacijom iz studije 1. U ovom otvorenom ispitivanju liječenje omalizumabom dovelo je do 61% smanjenja stope klinički značajne egzacerbacije astme u usporedbi sa samo uobičajenom postojećom terapijom astme.

Četiri dodatna, velika, placebo kontrolirana, suportivna ispitivanja, s trajanjem od 28 do 52 tjedna na 1722 odrasle osobe i adolescenta (studije 3, 4, 5, 6) procjenjivala su djelotvornost i sigurnost omalizumaba u bolesnika s teškom perzistentnom astmom. Većina bolesnika nije bila odgovarajuće kontrolirana, no primali su manje istodobne terapije za astmu nego bolesnici u studijama 1 ili 2. Studije 3-5 su kao primarni ishod ispitivanja imale egzacerbacije, dok je studija 6 primarno ispitivala uštedu inhalacijskih kortikosteroida.

U ispitivanjima 3, 4 i 5 bolesnici liječeni omalizumabom imali su smanjenja u stopama egzacerbacija astme od 37,5% ($p = 0,027$), 40,3% ($p < 0,001$), odnosno 57,6% ($p < 0,001$) u usporedbi s placebo.

U ispitivanju 6 značajno više bolesnika s teškom alergijskom astmom liječenih omalizumabom bilo je u mogućnosti smanjiti dozu flutikazona na ≤ 500 mikrograma/dan bez pogoršanja kontrole astme (60,3%) u usporedbi s placebo skupinom (45,8%, $p < 0,05$).

Upitnik Juniper Asthma-related Quality of Life korišten je za mjerenje bodova kvalitete života. U svih šest ispitivanja primijećeno je statistički značajno povećanje bodova kvalitete života od početnih vrijednosti kod bolesnika liječenih omalizumabom u odnosu na placebo ili kontrolnu skupinu.

Ukupna liječnička procjena učinkovitosti liječenja:

Ukupna liječnička procjena je provedena u pet od gore navedenih ispitivanja kao opsežno mjerenje kontrole astme koje je provodio liječnik. Liječnik je mogao uzeti u obzir PEF (engl. *peak expiratory flow*; vršni ekspiracijski protok), simptome tijekom dana i noći, primjenu lijeka za hitne slučajeve, spirometriju i egzacerbacije. U svih pet ispitivanja utvrđeno je da je značajno veći udio bolesnika liječenih omalizumabom postigao ili značajno poboljšanje ili potpunu kontrolu astme u usporedbi s bolesnicima na placebo.

Djeca od 6 do <12 godina

Primarni podaci koji podupiru sigurnost i djelotvornost omalizumaba u skupini od 6 do <12 godina dolaze iz jednog randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog multicentričnog ispitivanja (studija 7).

Studija 7 bila je placebo kontrolirano ispitivanje koje je uključivalo specifičnu podskupinu bolesnika (n=235), kao što je definirano u trenutnoj indikaciji, koji su bili liječeni visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida (što odgovara ≥ 500 $\mu\text{g/dan}$ flutikazona) i dugodjelujućim beta-agonistom.

Klinički značajna egzacerbacija definirana je kao pogoršanje simptoma astme prema kliničkoj procjeni ispitivača koje zahtijeva udvostručenje doze inhalacijskih kortikosteroida s početka ispitivanja tijekom najmanje 3 dana i/ili liječenje sistemskim (oralnim ili intravenskim) kortikosteroidima za hitne slučajeve tijekom najmanje 3 dana.

U specifičnoj podskupini bolesnika na visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida skupina liječena omalizumabom imala je statistički značajno nižu stopu klinički značajnih egzacerbacija astme u odnosu na placebo skupinu. U 24. tjednu razlika u stopama između terapijskih skupina bila je 34%-tno smanjenje (omjer stopa 0,662, $p=0,047$) kod bolesnika liječenih omalizumabom u odnosu na placebo. U drugom dvostruko slijepom 28-tjednom razdoblju liječenja razlika u stopama između terapijskih skupina bila je 63%-tno smanjenje (omjer stopa 0,37, $p<0,001$) kod bolesnika liječenih omalizumabom u odnosu na placebo.

Tijekom 52-tjednog razdoblja dvostruko slijepo terapije (uključujući 24-tjednu fazu primjene steroida u fiksnoj dozi i 28-tjednu fazu prilagođavanja doze steroida) razlika u stopama između terapijskih skupina bila je 50%-tno (omjer stopa 0,504, $p<0,001$) relativno smanjenje egzacerbacija kod bolesnika liječenih omalizumabom.

Skupina liječena omalizumabom pokazala je veća smanjenja u uporabi beta-agonista za hitne slučajeve u odnosu na placebo skupinu na kraju 52-tjednog razdoblja liječenja, iako razlika između terapijskih skupina nije bila statistički značajna. U globalnoj procjeni učinkovitosti terapije na kraju 52-tjednog razdoblja dvostruko slijepo terapije u podskupini teških bolesnika na visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida s dugo-djelujućim beta-agonistima udio bolesnika kod kojih je učinkovitost liječenja ocijenjena „odličnom“ bio je veći, a udjeli kod kojih je učinkovitost liječenja ocijenjena „umjerenom“ ili „slabom“ bili su manji u skupini liječenoj omalizumabom u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Razlika između skupina bila je statistički značajna ($p<0,001$) dok nije bilo razlike između skupina koje su primale omalizumab i placebo u bolesnikovoj subjektivnoj procjeni na upitnicima kvalitete života.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Sigurnost i djelotvornost omalizumaba ocijenjene su u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u bolesnika s KRSsNP-om (Tablica 7). Bolesnici su primali omalizumab ili placebo supkutano svaka 2 ili 4 tjedna (vidjeti dio 4.2). Svi bolesnici primali su osnovnu terapiju intranazalnim mometazonom tijekom ispitivanja. Prethodna sinonazalna operacija ili prethodna uporaba sistemskih kortikosteroida nisu bile nužne za uključivanje u ispitivanja. Bolesnici su primali omalizumab ili placebo tijekom 24 tjedna, nakon čega je slijedilo 4-tjedno razdoblje praćenja. Demografski podaci i početna obilježja, uključujući alergijske komorbiditete, opisani su u Tablici 6.

Tablica 6 Demografski podaci i početna obilježja ispitivanja nosnih polipa

Parametar	Ispitivanje nosnih polipa 1 N=138	Ispitivanje nosnih polipa 2 N=127
Srednja vrijednost dobi (godine) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% muškaraca	63,8	65,4
Bolesnici koji su primjenjivali sistemske kortikosteroide u prethodnoj godini (%)	18,8	26,0
Rezultat bilateralne endoskopije nosnih polipa (NPS): srednja vrijednost (SD), raspon 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Rezultat za nazalnu kongestiju (NCS): srednja vrijednost (SD), raspon 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Rezultat za osjet mirisa: srednja vrijednost (SD), raspon 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Ukupni rezultat SNOT-22: srednja vrijednost (SD) raspon 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Eozinofili u krvi (stanice/ μ l): srednja vrijednost (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Ukupni IgE IU/ml: srednja vrijednost (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
blaga (%)	37,8	32,5
umjerena (%)	58,1	58,4
teška (%)	4,1	9,1
Respiratorna bolest pogoršana aspirinom (%)	19,6	35,4
Alergijski rinitis	43,5	42,5

SD = standardna devijacija; SNOT-22 = upitnik za procjenu 22 sinonazalna simptoma; IgE = imunoglobulin E; IU = međunarodne jedinice. Kod NPS-a, NCS-a i SNOT-22, viši rezultati ukazuju na veću težinu bolesti.

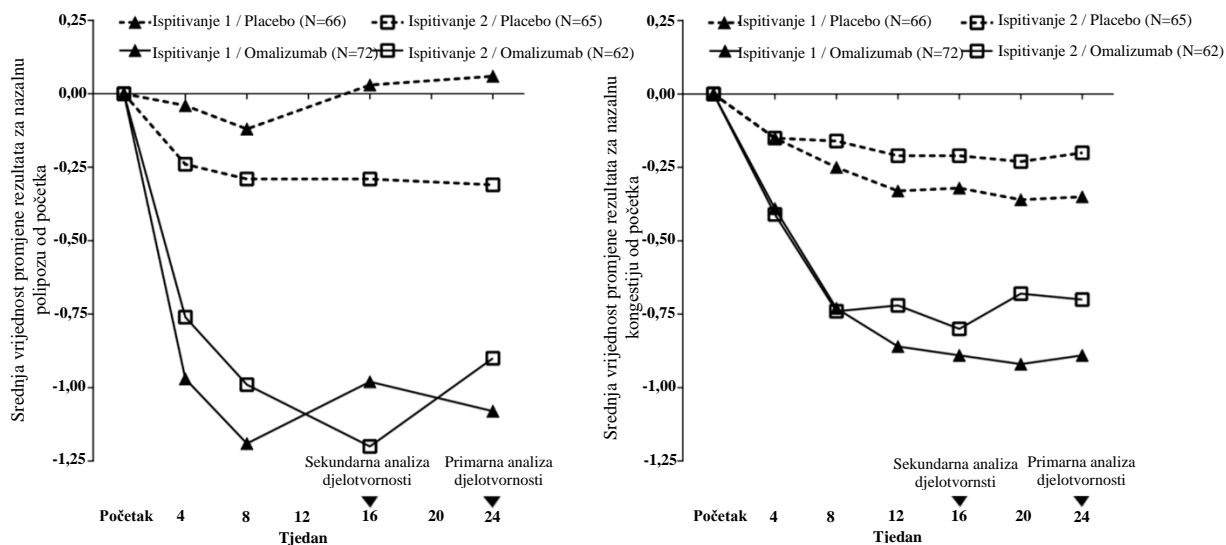
Mjere ko-primarnih ishoda bile su rezultat bilateralne endoskopije nosnih polipa (NPS) i prosječni dnevni rezultat za nazalnu kongestiju (NCS) u 24. tjednu. U oba ispitivanja nosnih polipa 1 i 2, bolesnici koji su primali omalizumab imali su statistički značajno veća poboljšanja NPS-a i prosječnog tjednog NCS-a u 24. tjednu u odnosu na početak praćenja, u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Rezultati ispitivanja nosnih polipa 1 i 2 prikazani su u Tablici 7.

Tablica 7 Promjena u kliničkim rezultatima u 24. tjednu u odnosu na početne vrijednosti u ispitivanju nosnih polipa 1, ispitivanju nosnih polipa 2 i objedinjenim podacima oba ispitivanja

	Ispitivanje nosnih polipa 1		Ispitivanje nosnih polipa 2		Objedinjeni rezultati za nosne polipe	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Rezultat za nosne polipe (NPS)						
Početna srednja vrijednost	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Razlika (95% CI)	-1,14 (-1,59; -0,69)		-0,59 (-1,05; -0,12)		-0,86 (-1,18; -0,54)	
p-vrijednost	<0,0001		0,0140		<0,0001	
7-dnevni prosjek dnevnog rezultata za nazalnu kongestiju						
Početna srednja vrijednost	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Razlika (95% CI)	-0,55 (-0,84; -0,25)		-0,50 (-0,80; -0,19)		-0,52 (-0,73; -0,31)	
p-vrijednosti	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Početna srednja vrijednost	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Razlika (95% CI)	-1,91 (-2,85; -0,96)		-2,09 (-3,00; -1,18)		-1,98 (-2,63; -1,33)	
p-vrijednost	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Početna srednja vrijednost	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Razlika (95% CI)	-16,12 (-21,86; -10,38)		-15,04 (-21,26; -8,82)		-15,36 (-19,57; -11,16)	
p-vrijednost (MID = 8,9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Početna srednja vrijednost	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Razlika (95% CI)	3,81 (1,38; 6,24)		3,86 (1,57; 6,15)		3,84 (2,17; 5,51)	
p-vrijednost	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=dobiveno metodom najmanjih kvadrata; CI = interval pouzdanosti; TNSS = ukupni rezultat za nosne simptome; SNOT-22 = upitnik za procjenu 22 sinonazalna simptoma; UPSIT = test prepoznavanja mirisa prema Sveučilištu u Pennsylvaniji; MID = minimalna važna razlika.

Slika 1 Srednja vrijednost promjene rezultata za nazalnu kongestiju od početka i srednja vrijednost promjene rezultata za nosne polipe od početka praćenja, prema liječenoj skupini u ispitivanjima nosnih polipa 1 i 2



U unaprijed određenoj objedinjenoj analizi liječenja za hitno ublažavanje simptoma (sistemski kortikosteroidi tijekom ≥ 3 uzastopna dana ili nazalna polipektomija) tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja, udio bolesnika kojima je bilo potrebno liječenje za hitno ublažavanje simptoma bio je niži kod onih koji su primali omalizumab u usporedbi s onima koji su primali placebo (2,3% u odnosu na 6,2%). Omjer izgleda za uzimanje lijeka za hitno ublažavanje simptoma kod bolesnika koji su primali omalizumab u usporedbi s onima koji su primali placebo bio je 0,38 (95% CI: 0,10; 1,49). Nije bilo prijavljenih sinonazalnih operacija ni u jednom ispitivanju.

U otvorenom nastavku ispitivanja ocijenjena je dugotrajna djelotvornost i sigurnost omalizumab u bolesnika s KRSsNP-om koji su sudjelovali u ispitivanjima nosnih polipa 1 i 2. Podaci o djelotvornosti iz ovog ispitivanja upućuju da se klinička korist navedena u 24. tjednu održala do 52. tjedna. Sigurnosni podaci su općenito bili u skladu s poznatim sigurnosnim profilom omalizumaba.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika omalizumaba ispitivana je u odraslih bolesnika i adolescenata s alergijskom astmom te odraslih bolesnika s KRSsNP-om. Opće farmakokinetičke karakteristike omalizumaba slične su u ovim populacijama bolesnika.

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene omalizumab je apsorbiran s prosječnom apsolutnom bioraspoloživostu od 62%. Nakon pojedinačne supkutane doze u odraslih bolesnika i adolescenata s astmom omalizumab se apsorbirao polako, postižući vršne koncentracije u serumu nakon prosječno 7-8 dana. Farmakokinetika omalizumaba je linearna u dozama većim od 0,5 mg/kg. Nakon višekratnih doza omalizumaba površine ispod krivulje ovisnosti koncentracije u serumu o vremenu, od dana 0 do dana 14, u stanju dinamičke ravnoteže bile su do 6 puta veće od onih nakon prve doze.

Primjena Xolaira proizvedenog u liofiliziranoj ili tekućoj formulaciji rezultirala je sličnim profilima koncentracije u serumu u ovisnosti o vremenu za omalizumab.

Distribucija

In vitro omalizumab stvara komplekse s IgE ograničene veličine. Precipitirajući kompleksi i kompleksi molekulske mase veće od milijun daltona nisu opaženi *in vitro* niti *in vivo*. Prividni volumen distribucije u bolesnika nakon supkutane primjene iznosio je 78 ± 32 ml/kg.

Eliminacija

Klirens omalizumaba uključuje procese IgG klirensa, kao i klirens putem specifičnog vezanja i stvaranja kompleksa s njegovim ciljnim ligandom, IgE. Eliminacija IgG u jetri uključuje razgradnju u retikuloendotelnom sustavu i stanicama endotela. Nerazgrađeni IgG se isto tako izlučuje putem žuči. U bolesnika s astmom poluvrijeme eliminacije omalizumaba iz seruma prosječno je iznosilo 26 dana, s prividnim klirensom od prosječno $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dan. Osim toga, udvostručenje tjelesne težine približno je udvostručilo prividni klirens.

Karakteristike po populacijama bolesnika

Starost, rasa/etnička pripadnost, spol, indeks tjelesne mase

Populacijska farmakokinetika omalizumaba analizirana je radi procjene učinaka demografskih karakteristika. Analize ovih ograničenih podataka upućuju da nije potrebno prilagođavanje doze glede životne dobi (6-76 godina za bolesnike s alergijskom astmom, 18 do 75 godina za bolesnike s KRSsNP-om), rase/etničke pripadnosti, spola ili indeksa tjelesne mase (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nema podataka o farmakokinetici i farmakodinamici u bolesnika s bubrežnim ili jetrenim oštećenjem (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnost omalizumaba ispitivana je u cynomolgus majmuna, budući da se omalizumab veže na IgE cynomolgusa i ljudi sa sličnim afinitetom. Protutijela na omalizumab otkrivena su u nekih majmuna nakon ponavljane supkutane ili intravenske primjene. Očigledna toksičnost, poput bolesti posredovane imunokompleksima ili citotoksičnosti ovisne o komplementu nije, međutim, uočena. Nije bilo dokaza o anafilaktičkom odgovoru zbog degranulacije mastocita u cynomolgus majmuna.

Nečovjekolike vrste primata (i odrasle i mlađe životinje) dobro su podnosile kroničnu primjenu omalizumaba u visokim dozama (sve do 250 mg/kg) (barem 14 puta veće od najveće preporučene kliničke doze u mg/kg prema tablici s preporučenim dozama) uz izuzetak smanjenja broja trombocita u krvi povezanog s dozom i ovisnog o dobi, uz veću osjetljivost u mlađih životinja. Koncentracija u serumu potrebna za postizanje 50%-tnog pada trombocita prema početnoj vrijednosti u odraslih cynomolgus majmuna bila je otprilike 4 do 20 puta viša od očekivanih najviših kliničkih koncentracija u serumu. Osim toga, u cynomolgus majmuna su primijećeni akutno krvarenje i upala na mjestu injekcije.

S omalizumabom nisu provedena formalna ispitivanja karcinogenosti.

U reprodukcijским studijama cynomolgus majmuna supkutane doze do 75 mg/kg tjedno (najmanje 8 puta veća od najveće preporučene kliničke doze u mg/kg tijekom 4 tjedna) nisu izazvale toksičnost kod majke, embriotoksičnost ili teratogenost tijekom primjene kroz period organogeneze te nisu izazvale nuspojave vezane uz fetalni i neonatalni rast tijekom primjene kroz period kasne trudnoće, porođaja i dojenja.

Omalizumab se u cynomolgus majmuna izlučuje u mlijeku. Razine omalizumaba u mlijeku su iznosile 0,15% koncentracije u serumu majke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Argininklorid
Histidinklorid hidrat
Histidin
Polisorbat 20
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci.

Na temperaturi od 25°C ovaj se lijek može čuvati ukupno 48 sati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (pričvršćena igla od 26 G, plavi štitnik igle)

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki se isporučuje kao 0,5 ml otopine u tijelu napunjene štrcaljke (staklo tip I) s pričvršćenom iglom od 26 G (nehrđajući čelik), (tip I) čepom klipa i zatvaračem za iglu.

Veličina pakiranja: pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku, a višestruka pakiranja sadrže 4 (4 x 1) ili 10 (10 x 1) napunjenih štrcaljki.

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (pričvršćena igla od 27 G, plavi klip)

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki se isporučuje kao 0,5 ml otopine u tijelu napunjene štrcaljke (staklo tip I) s pričvršćenom iglom od 27 G (nehrđajući čelik), (tip I) čepom klipa i zatvaračem za iglu.

Veličina pakiranja: pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku, a višestruka pakiranja sadrže 3 (3 x 1) ili 6 (6 x 1) napunjenih štrcaljki.

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici se isporučuje kao 0,5 ml otopine u tijelu napunjene brizgalice (staklo tip I) s pričvršćenom iglom od 27 G (nehrđajući čelik), (tip I) čepom klipa i zatvaračem za iglu.

Veličina pakiranja: pakiranje sadrži 1 napunjenu brizgalicu, a višestruka pakiranja sadrže 3 (3 x 1) ili 6 (6 x 1) napunjenih brizgalica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Napunjena štrcaljka

Jednokratna napunjena štrcaljka je za pojedinačnu uporabu. Potrebno ju je izvaditi iz hladnjaka 30 minuta prije ubrizgavanja kako bi mogla postići sobnu temperaturu.

Napunjena brizgalica

Jednokratna napunjena brizgalica je za pojedinačnu uporabu. Potrebno ju je izvaditi iz hladnjaka 30 minuta prije ubrizgavanja kako bi mogla postići sobnu temperaturu.

Upute za zbrinjavanje

Upotrijebljenu štrcaljku ili brizgalicu odmah bacite u spremnik za oštre predmete.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

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

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. listopada 2005.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22. lipnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Xolair 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Xolair 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg omalizumaba* u 1 ml otopine.

Xolair 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 300 mg omalizumaba* u 2 ml otopine.

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 mg omalizumaba* u 1 ml otopine.

Xolair 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica sadrži 300 mg omalizumaba* u 2 ml otopine.

* Omalizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno iz stanične linije jajnika sisavca kineskog hrčka (CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bistra do lagano opalescentna, bezbojna do blijedo smeđkasto-žute boje otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Alergijska astma

Xolair je indiciran u odraslih, adolescenata i djece (6 do <12 godina).

Liječenje Xolairom treba razmotriti samo kod bolesnika s dokazanom IgE (imunoglobulin E) posredovanom astmom (vidjeti dio 4.2).

Odrasli i adolescenti (12 godina i više)

Xolair je indiciran kao dodatna terapija za poboljšanje kontrole astme u bolesnika s teškom perzistentnom alergijskom astmom koji imaju pozitivan kožni test ili *in vitro* reaktivnost na cjelogodišnji inhalacijski alergen te koji imaju smanjenu funkciju pluća ($FEV_1 < 80\%$) kao i česte simptome tijekom dana ili buđenja tijekom noći i koji imaju višestruke dokumentirane teške egzacerbacije astme, usprkos visokim dnevnim dozama inhalacijskih kortikosteroida uz dugodjelujući inhalacijski beta2-agonist.

Djeca (6 do <12 godina)

Xolair je indiciran kao dodatna terapija za poboljšanje kontrole astme u bolesnika s teškom perzistentnom alergijskom astmom koji imaju pozitivan kožni test ili *in vitro* reaktivnost na cjelogodišnji inhalacijski alergen, kao i česte simptome tijekom dana ili buđenja tijekom noći i koji imaju višestruke dokumentirane teške egzacerbacije astme, usprkos visokim dnevnim dozama inhalacijskih kortikosteroida uz dugodjelujući inhalacijski beta2-agonist.

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Xolair je indiciran kao dodatak terapiji intranazalnim kortikosteroidima za liječenje odraslih bolesnika (18 godina i više) s teškim KRSsNP-om kod kojih se terapijom intranazalnim kortikosteroidima ne postiže odgovarajuća kontrola bolesti.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Xolair je indiciran kao dodatna terapija za liječenje kronične spontane urtikarije u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 i više godina) s neodgovarajućim odgovorom na liječenje antagonistima H1 histaminskih receptora.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju teške perzistentne astme, kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima (KRSsNP) ili kronične spontane urtikarije.

Doziranje

Alergijska astma i kronični rinosinuitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Ista pravila doziranja vrijede za alergijsku astmu i kronični rinosinuitis s nosnim polipima (KRSsNP). Odgovarajuća doza i učestalost doziranja omalizumaba za ova stanja uvjetovana je početnom IgE vrijednošću (IU/ml) izmjerenom prije početka liječenja, kao i tjelesnom težinom (kg). Bolesnicima treba, prije primjene inicijalne doze, odrediti razinu IgE pomoću bilo kojeg komercijalnog testa za ukupni IgE u serumu kako bi im se utvrdila doza. Na temelju ovih rezultata, za svaku primjenu može biti potrebno 75 do 600 mg omalizumaba u 1 do 4 injekcije.

Bolesnici s alergijskom astmom s početnim IgE nižim od 76 IU/ml imaju manju vjerojatnost koristi liječenja (vidjeti dio 5.1). Kod odraslih bolesnika i adolescenata s IgE nižim od 76 IU/ml te kod djece (6 do <12 godina) s IgE nižim od 200 IU/ml liječnici propisivači moraju nedvojbeno utvrditi *in vitro* reaktivnost (RAST) na cjelogodišnji alergen prije početka terapije.

Pogledati Tablicu 1 za shemu konverzije te Tablice 2 i 3 za sheme određivanja doze.

Omalizumab se ne smije davati bolesnicima čije su početne IgE vrijednosti ili tjelesna težina u kilogramima izvan granica tablice za doziranje.

Najveća preporučena doza iznosi 600 mg omalizumaba svaka dva tjedna.

Tablica 1 Konverzija doze u broj napunjenih štrcaljki/brizgalica*, broj injekcija i ukupni injekcijski volumen za svaku primjenu**

Doza (mg)	Broj štrcaljki/brizgalica*			Broj injekcija	Ukupni injekcijski volumen (ml)
	75 mg	150 mg	300 mg*		
75	1	0	0	1	0,5
150	0	1	0	1	1,0
225	1	1	0	2	1,5
300	0	0	1	1	2,0
375	1	0	1	2	2,5
450	0	1	1	2	3,0
525	1	1	1	3	3,5
600	0	0	2	2	4,0

*Xolair 300 mg napunjena štrcaljka i sve jačine Xolair napunjene brizgalice nisu namijenjene za uporabu u bolesnika <12 godina.

**Ova tablica prikazuje opciju s najmanjim brojem injekcija za bolesnike, međutim postoje i druge moguće kombinacije doziranja pomoću štrcaljke/brizgalice za postizanje željene doze.

Tablica 2 PRIMJENA SVAKA 4 TJEDNA. Doze omalizumaba (miligrami po dozi) koje se primjenjuju supkutanom injekcijom svaka 4 tjedna

Početni IgE (IU/ml)	Tjelesna težina (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										

PRIMJENA SVAKA 2 TJEDNA
VIDJETI TABLICU 3

*Tjelesne težine ispod 30 kg nisu bile ispitivane u pivotalnim ispitivanjima za KRSsNP.

Tablica 3 PRIMJENA SVAKA 2 TJEDNA. Doze omalizumaba (miligrami po dozi) koje se primjenjuju supkutanom injekcijom svaka 2 tjedna

Početni IgE (IU/ml)	Tjelesna težina (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	PRIMJENA SVAKA 4 TJEDNA VIDJETI TABLICU 2									
>100-200	VIDJETI TABLICU 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	Nema dovoljno podataka za preporuku doze				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

*Tjelesne težine ispod 30 kg nisu bile ispitivane u pivotalnim ispitivanjima za KRSsNP.

Trajanje liječenja, praćenje i prilagođavanje doze

Alergijska astma

Xolair je namijenjen za dugotrajnu terapiju. Klinička ispitivanja su pokazala kako je potrebno najmanje 12-16 tjedana da se terapija pokaže učinkovitom. U 16. tjednu nakon uvođenja terapije Xolairom, a prije nastavka primjene injekcija, učinkovitost liječenja bolesnika treba procijeniti njegov liječnik. Odluku o nastavku primjene nakon 16. tjedna, ili u sljedećim prilikama, treba temeljiti na tome je li uočeno značajno poboljšanje u ukupnoj kontroli astme (vidjeti dio 5.1, Ukupna liječnička procjena učinkovitosti liječenja).

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

U kliničkim ispitivanjima za KRSsNP, u 4. tjednu opažene su promjene rezultata za nosne polipe (engl. *nasal polyps score*, NPS) i rezultata za nazalnu kongestiju (engl. *nasal congestion score*, NCS). Potreba za nastavkom terapije treba se periodički ponovno procijeniti na temelju bolesnikove težine bolesti i razine kontrole simptoma.

Alergijska astma i kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Prekid liječenja općenito rezultira povratom povišenih razina slobodnog IgE i povezanih simptoma. Razine ukupnog IgE su povišene tijekom liječenja i ostaju povišene sve do godinu dana nakon prekida liječenja. Stoga se ponovno određivanje razine IgE tijekom liječenja ne može koristiti kao pokazatelj za određivanje doze. Određivanje doze nakon prekida liječenja, koje traje manje od godinu dana treba se temeljiti na razinama IgE u serumu koje su dobivene prilikom određivanja početne doze. Ukoliko je liječenje bilo prekinuto godinu dana ili više, razine ukupnog IgE u serumu mogu se ponovno odrediti radi određivanja doze.

Doze treba prilagođavati uslijed značajnih promjena tjelesne težine (vidjeti Tablice 2 i 3).

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Preporučena doza je 300 mg supkutanom injekcijom svaka četiri tjedna. Jedna doza od 300 mg daje se jednokratnom supkutanom injekcijom od 300 mg ili dvjema supkutanom injekcijama od 150 mg.

Liječnicima koji propisuju lijek savjetuje se da periodički ponovno procjene potrebu za nastavkom terapije.

Iskustva iz kliničkih ispitivanja s dugoročnim liječenjem u ovoj indikaciji opisana su u dijelu 5.1.

Posebne populacije

Starije osobe (65 godina i više)

Postojeći podaci o primjeni omalizumaba u bolesnika starijih od 65 godina su ograničeni, ali ne postoje podaci koji bi upućivali da stariji bolesnici zahtijevaju različito doziranje od mlađih odraslih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nisu provedena ispitivanja učinka oštećenja funkcije bubrega ili jetre na farmakokinetiku omalizumaba. Budući da u klirensu omalizumaba pri kliničkim dozama dominira retikuloendotelni sustav (RES), nije vjerojatno da će se klirens promijeniti zbog oštećenja funkcije bubrega ili jetre. Iako se kod ovih bolesnika ne preporučuje posebno prilagođavanje doze, omalizumab se treba davati s oprezom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

U alergijskoj astmi, sigurnost i djelotvornost omalizumaba u bolesnika ispod 6 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

U KRSsNP-u, sigurnost i djelotvornost omalizumaba u bolesnika ispod 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Kod kronične spontane urtikarije, sigurnost i djelotvornost omalizumaba u bolesnika ispod 12 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo za supkutanu primjenu. Omalizumab se ne smije primjenjivati intravenskim ili intramuskularnim putem.

Xolair 300 mg napunjena štrcaljka i sve jačine Xolair napunjene brizgalice nisu namijenjene za uporabu u djece <12 godina. Xolair 75 mg napunjena štrcaljka i Xolair 150 mg napunjena štrcaljka mogu se koristiti u djece u dobi od 6 do 11 godina s alergijskom astmom.

Ako je za postizanje potrebne doze potrebno više od jedne injekcije, injekcije je potrebno podijeliti na dva ili više mjesta primjene (Tablica 1).

Bolesnici bez anafilaksije u anamnezi mogu si sami ubrizgati Xolair ili im injekciju može davati njegovatelj od četvrte doze nadalje ako liječnik utvrdi da je to primjereno (vidjeti dio 4.4.). Bolesnik ili njegovatelj moraju prethodno biti educirani o pravilnoj tehnici primjene injekcije te prepoznavanja ranih znakova i simptoma ozbiljnih alergijskih reakcija.

Bolesnike ili njegovatelje potrebno je uputiti da ubrizgaju cjelokupnu količinu Xolaira prema uputama za primjenu navedenima u uputi o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Općenito

Omalizumab nije indiciran za liječenje akutnih egzacerbacija astme, akutnog bronhospazma ili astmatskog statusa.

Omalizumab nije ispitivan u bolesnika sa sindromom hiperimunoglobulinemije E ili alergijskom bronhopulmonalnom aspergilozom, kao ni za prevenciju anafilaktičkih reakcija, uključujući one izazvane alergijom na hranu, atopijskog dermatitisa ili alergijskog rinitisa. Omalizumab nije indiciran za liječenje ovih stanja.

Terapija omalizumabom nije ispitivana u bolesnika s autoimunim bolestima, stanjima koja su posredovana imunokompleksom, kao ni u bolesnika s prethodno postojećim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.2). Prilikom primjene omalizumaba u ovim populacijama bolesnika potreban je oprez.

Ne preporučuje se nagli prekid primjene sistemskih ili inhalacijskih kortikosteroida nakon uvođenja terapije omalizumabom kod alergijske astme ili KRSsNP-a. Smanjenje doze kortikosteroida treba se obavljati pod izravnim nadzorom liječnika te, po potrebi, postupno provoditi.

Poremećaji imunološkog sustava

Alergijske reakcije tipa I

Lokalne ili sustavne alergijske reakcije tipa I, uključujući anafilaksiju i anafilaktički šok, mogu se javiti pri uzimanju omalizumaba, čak i nakon dugotrajnog liječenja. Međutim, većina tih reakcija javila se unutar 2 sata nakon prve i sljedećih injekcija omalizumaba, no neke su započele nakon više od 2 sata, pa čak i nakon više od 24 sata nakon injekcije. Većina anafilaktičkih reakcija javila se uz prve 3 doze omalizumaba. Zato prve 3 doze moraju biti primijenjene ili od strane zdravstvenog radnika ili pod njegovim nadzorom. Anamneza anafilaksije koja nije bila povezana s omalizumabom može biti čimbenik rizika za pojavu anafilaksije nakon primjene omalizumaba. Stoga bolesnicima s anafilaksijom u anamnezi omalizumab mora primijeniti zdravstveni radnik koji uvijek treba imati dostupne lijekove za liječenje anafilaktičke reakcije za slučaj da je potrebna njihova hitna primjena nakon davanja omalizumaba. Ako dođe do anafilaktičke ili druge ozbiljne alergijske reakcije, mora se prekinuti primjena omalizumaba i započeti odgovarajuća terapija. Bolesnike treba obavijestiti da su takve reakcije moguće i da je potrebno zatražiti hitnu liječničku pomoć ukoliko se jave alergijske reakcije.

Protutijela na omalizumab otkrivena su u malom broju bolesnika u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Klinički značaj protutijela na omalizumab nije dobro poznat.

Serumska bolest

Serumska bolest i reakcije poput serumske bolesti, koje su odgođene alergijske reakcije tipa III, uočene su kod bolesnika liječenih humaniziranim monoklonskim protutijelima uključujući i omalizumab. Predloženi patofiziološki mehanizam uključuje stvaranje imunokompleksa i njihovo taloženje uslijed razvoja protutijela na omalizumab. Početak je obično nastupio 1-5 dana nakon primjene prve ili sljedećih injekcija, a također i nakon dugotrajnog liječenja. Simptomi koji upućuju na serumsku bolest uključuju artritis/artralgije, osip (urtikarija ili drugi oblici), vrućicu i limfadenopatiju. Antihistaminici i kortikosteroidi mogu biti korisni u prevenciji ili liječenju ovog poremećaja, a bolesnike treba uputiti da prijavljuju bilo koje sumnjive simptome.

Churg-Straussov sindrom i hipereozinofilni sindrom

Bolesnici s teškom astmom mogu rijetko oboljeti od sistemskog hipereozinofilnog sindroma ili alergijskog eozinofilnog granulomatoznog vaskulitisa (Churg-Straussov sindrom), a oba se uglavnom liječe sistemskim kortikosteroidima.

U rijetkim slučajevima bolesnici na terapiji antiastmaticsima, uključujući omalizumab, mogu dobiti ili razviti sistemsku eozinofiliju i vaskulitis. Ovi događaji su često povezani sa smanjenjem doze oralnih kortikosteroida.

U tih bolesnika liječnici trebaju pripaziti na razvoj izražene eozinofilije, vaskulitičnog osipa, pogoršanja plućnih simptoma, abnormalnosti paranazalnih sinusa, srčanih komplikacija i/ili neuropatije.

Kod svih teških slučajeva s gore navedenim poremećajima imunološkog sustava treba razmotriti prekid liječenja omalizumabom.

Parazitske infekcije (helmintima)

IgE može biti uključen u imunološki odgovor kod nekih helmintijaza. U bolesnika s kroničnim visokim rizikom od helmintijaze placebo kontrolirano ispitivanje u bolesnika s alergijom pokazalo je blago povećanje stope infekcija uz omalizumab, iako su tijekom, težina i odgovor na liječenje infekcije ostali nepromijenjeni. Stopa helmintijaza u ukupnom kliničkom programu, koji nije bio dizajniran za otkrivanje takvih infekcija, bila je manja od 1 na 1000 bolesnika. Međutim, potreban je oprez kod bolesnika s visokim rizikom od helmintijaza, posebno u slučaju putovanja u područja s endemskim helmintijazama. Ukoliko bolesnici ne reagiraju na preporučeno liječenje antihelminticima, potrebno je razmotriti prekid primjene omalizumaba.

Pojedinci osjetljivi na lateks (napunjena štrcaljka)

Uklonjivi zatvarač igle na ovoj napunjenoj štrcaljki sadrži derivat prirodnog gumenog lateksa. Do danas nije otkriven prirodni gumeni lateks u uklonjivom zatvaraču igle. Ipak, primjena Xolair otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki u pojedinaca osjetljivih na lateks nije bila ispitivana pa stoga postoji potencijalni rizik od reakcija preosjetljivosti koji se ne može u potpunosti isključiti.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da IgE mogu biti uključeni u imunološki odgovor na neke infekcije helmintima, omalizumab može posredno smanjiti djelotvornost lijekova koji se koriste za liječenje helmintijaza ili drugih infekcija parazitima (vidjeti dio 4.4).

U klirens omalizumaba nisu uključeni citokrom P450 enzimi, pumpe za izbacivanje i mehanizmi vezanja proteina, stoga ima malo mogućnosti za interakcije. Ispitivanja interakcija omalizumaba s lijekovima ili cjepivima nisu provedena. Ne postoji farmakološki razlog zbog kojeg bi se mogle očekivati interakcije omalizumaba s lijekovima koji se obično propisuju za liječenje astme, KRSsNP-a ili KSU-a.

Alergijska astma

U kliničkim ispitivanjima omalizumab se obično primjenjivao zajedno s inhalacijskim i oralnim kortikosteroidima, inhalacijskim kratkodjelujućim i dugodjelujućim beta-agonistima, leukotrienskim modifikatorima, teofilinima i oralnim antihistaminicima. Nije bilo pokazatelja da su ovi drugi, često korišteni lijekovi za astmu promijenili sigurnost omalizumaba. Postoje ograničeni podaci o uporabi omalizumaba u kombinaciji sa specifičnom imunoterapijom (terapija hiposenzibilizacije). U kliničkom ispitivanju u kojem je omalizumab primijenjen uz imunoterapiju nisu nađene razlike u sigurnosti i djelotvornosti omalizumaba u kombinaciji sa specifičnom imunoterapijom u odnosu na primjenu samog omalizumaba.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

U kliničkim ispitivanjima, prema planu ispitivanja, omalizumab se primjenjivao s intranazalnim mometazonom u spreju. Drugi lijekovi koji se često istodobno primjenjuju uključivali su druge intranazalne kortikosteroide, bronhodilatatore, antihistaminike, antagoniste leukotrienskih receptora, adrenergike/simpatomimetike i lokalne nazalne anestetike. Nije bilo naznaka da je sigurnost omalizumaba promijenjena istodobnom primjenom ovih drugih često primjenjivanih lijekova.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

U kliničkim ispitivanjima KSU-a, omalizumab se primjenjivao zajedno s antihistaminicima (anti-H1, anti-H2) i antagonistima leukotrienskih receptora. Nije bilo dokaza da je sigurnost omalizumaba bila promijenjena kada se koristio s tim lijekovima u odnosu na njegov poznati sigurnosni profil kod alergijske astme. Nadalje, populacijska farmakokinetička analiza nije pokazala nikakav relevantan učinak H2 antihistaminika i antagonista leukotrienskih receptora na farmakokinetiku omalizumaba (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Klinička ispitivanja KSU-a uključivala su neke bolesnike u dobi od 12 do 17 godina koji su uzimali omalizumab zajedno s antihistaminicima (anti-H1, anti-H2) i antagonistima leukotrienskih receptora. Nisu provedena ispitivanja u djece mlađe od 12 godina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci u trudnica (između 300–1000 trudnoća) na temelju registra trudnoće i spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, ne ukazuju na malformacije ili fetoneonatalnu toksičnost. Prospektivno ispitivanje registra trudnoće (EXPECT) u 250 trudnica s astmom izloženih omalizumabu pokazalo je da je prevalencija velikih urođenih anomalija bila slična (8,1% u odnosu na 8,9%) između bolesnica u ispitivanju EXPECT i usporednih bolesnica s istom bolešću (umjerenom i teškom astmom). Na interpretaciju podataka mogu utjecati metodološka ograničenja ispitivanja koja uključuju malu veličinu uzorka i nerandomizirani dizajn.

Omalizumab prelazi placentnu barijeru. Međutim, ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

U nehumanijh primata omalizumab je povezan sa smanjenjem broja trombocita u krvi ovisnim o dobi, pri čemu su relativno osjetljivije bile mlađe životinje (vidjeti dio 5.3).

Ako je klinički potrebno, može se razmotriti primjena omalizumaba tijekom trudnoće.

Dojenje

Imunoglobulini G (IgG) su prisutni u majčinom mlijeku i stoga se očekuje da će omalizumab biti prisutan u majčinom mlijeku. Dostupni podaci u nečovjekolikih primata pokazuju da se omalizumab izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ispitivanje EXPECT, sa 154 dojenčadi koja su bila izložena omalizumabu tijekom trudnoće i dojenja, nije ukazivalo na štetne učinke na dojeno dijete. Na interpretaciju podataka mogu utjecati metodološka ograničenja ispitivanja koja uključuju malu veličinu uzorka i nerandomizirani dizajn.

Dan oralno, imunoglobulin G proteini prolaze intestinalnu proteolizu i imaju slabu bioraspoloživost. Ne očekuju se učinci u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Zbog toga, ako je klinički potrebno, može se razmotriti primjena omalizumaba tijekom dojenja.

Plodnost

Ne postoje podaci o plodnosti kod ljudi za omalizumab. U specifično dizajniranim nekliničkim ispitivanjima plodnosti u nečovjekolikih primata, koja su uključivala ispitivanja parenja, nije bilo uočeno smanjenje plodnosti u mužjaka i ženki nakon ponavljanih doza omalizumaba pri razinama do 75 mg/kg. Nadalje, nisu bili uočeni genotoksični učinci u zasebnom nekliničkom ispitivanju genotoksičnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Omalizumab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Alergijska astma i kronični rinosinuitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom kliničkih ispitivanja za alergijsku astmu u odraslih bolesnika i adolescenata 12 godina i više, najčešće zabilježene nuspojave bile su glavobolje i reakcije na mjestu injiciranja, uključujući bol na mjestu injiciranja, oteklinu, eritem, svrbež. U kliničkim ispitivanjima u djece od 6 do <12 godina najčešće zabilježene nuspojave bile su glavobolja, vrućica i bol u gornjem dijelu abdomena. Većina reakcija bile su blage ili umjerene jačine. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika ≥ 18 godina s KRSsNP-om, najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja, omaglica, artralgiya, bol u gornjem dijelu abdomena i reakcije na mjestu primjene injekcije.

Tablični popis nuspojava

Tablica 4 navodi nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u ukupnoj populaciji s alergijskom astmom i KRSsNP-om liječenoj Xolairom u kojoj je ispitivana sigurnost, prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Nuspojave zabilježene u post-marketingnom okruženju navedene su s učestalošću nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 4 Nuspojave kod alergijske astme i KRSsNP-a

Infekcije i infestacije	
Manje često	faringitis
Rijetko	infekcija parazitima
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Nepoznato	idiopatska trombocitopenija, uključujući teške slučajeve
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko	anafilaktička reakcija, druga ozbiljna alergijska stanja, stvaranje antiomalizumab protutijela
Nepoznato	serumska bolest, može uključivati vrućicu i limfadenopatiju
Poremećaji živčanog sustava	
Često	glavobolja*
Manje često	sinkopa, parestezija, somnolencija, omaglica#
Krvožilni poremećaji	
Manje često	posturalna hipotenzija, navale crvenila
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	
Manje često	alergijski bronhospazam, kašalj
Rijetko	laringealni edem
Nepoznato	alergijski granulomatozni vaskulitis (tj. Churg-Straussov sindrom)
Poremećaji probavnog sustava	
Često	bol u gornjem dijelu abdomena**#
Manje često	znakovi i simptomi dispepsije, proljev, mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često	fotosenzibilnost, urtikarija, osip, svrbež
Rijetko	angioedem
Nepoznato	alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	artralgija†
Rijetko	sistemske eritemski lupus (SLE)
Nepoznato	mialgija, oticanje zglobova
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	pireksija**
Često	reakcije na mjestu injiciranja poput otekline, eritema, boli, svrbeža
Manje često	bolest nalik gripi, oticanje ruku, povećanje tjelesne težine, umor

*: vrlo često u djece od 6 do <12 godina

** : u djece od 6 do <12 godina

#: često u ispitivanjima za nosni polip

†: nepoznato u ispitivanjima za alergijsku astmu

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost i podnošljivost omalizumaba ispitivane su s dozama od 75 mg, 150 mg i 300 mg svaka četiri tjedna u 975 oboljelih od KSU-a, od kojih je 242 primalo placebo. Ukupno je 733 bolesnika bilo liječeno omalizumabom tijekom do 12 tjedana, a 490 bolesnika do 24 tjedna. Od njih, 412 bolesnika bilo je liječeno do 12 tjedana, a 333 bolesnika bilo je liječeno do 24 tjedna dozom od 300 mg.

Tablični popis nuspojava

Zasebna tablica (Tablica 5) navodi nuspojave za indikaciju KSU-a koje su bile rezultat razlika u dozi i među liječenim populacijama (sa značajno različitim rizičnim čimbenicima, komorbiditetima, istodobno primjenjivanim lijekovima i dobi [npr. ispitivanja astme uključivala su djecu u dobi od 6-12 godina]).

Tablica 5 navodi nuspojave (događaje koji se javljaju u $\geq 1\%$ bolesnika u bilo kojoj terapijskoj skupini i $\geq 2\%$ češće u bilo kojoj terapijskoj skupini koja je primala omalizumab nego uz placebo (nakon medicinske revizije)) zabilježene uz 300 mg u tri objedinjena ispitivanja faze III. Navedene nuspojave podijeljene su u dvije skupine: one uočene u 12-tjednom i one uočene u 24-tjednom razdoblju liječenja.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava po MedDRA-i. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su poredane po učestalosti, počevši od najučestalijih. Odgovarajuće kategorije učestalosti za svaku nuspojavu temelje se na sljedećem načelu: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 5 Nuspojave iz objedinjene baze sigurnosnih podataka o KSU-u (od 1. dana do 24. tjedna) uz omalizumab 300 mg

12-tjedno	1., 2. i 3. ispitivanje omalizumaba objedinjeno		Kategorija učestalosti
	Placebo N=242	300 mg N=412	
Infekcije i infestacije			
Sinusitis	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Često
Poremećaji živčanog sustava			
Glavobolja	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Artralgija	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Reakcije na mjestu primjene injekcije*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Često
24-tjedno	1. i 3. ispitivanje omalizumaba objedinjeno		Kategorija učestalosti
	Placebo N=163	300 mg N=333	
Infekcije i infestacije			
Infekcija gornjeg dijela dišnog sustava	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Često

* Usprkos tome što ne pokazuju razliku od 2% u odnosu na placebo, reakcije na mjestu primjene injekcije bile su uključene budući da se za sve slučajeve procijenilo da su uzročno povezani s ispitivanim lijekom.

U 48-tjednom ispitivanju, 81 bolesnik s KSU-om primao je omalizumab 300 mg svaka 4 tjedna (vidjeti dio 5.1). Sigurnosni profil dugotrajnog liječenja bio je sličan sigurnosnom profilu opaženom u 24-tjednim ispitivanjima KSU-a.

Opis sigurnosnih odabranih nuspojava

Poremećaji imunološkog sustava

Za daljnje informacije vidjeti dio 4.4.

Anafilaksija

Anafilaktičke reakcije su bile rijetke u kliničkim ispitivanjima. Ipak, nakon kumulativne pretrage sigurnosnih baza podataka, post-marketinški podaci ukazali su na ukupno 898 slučajeva anafilaksije. Na temelju procijenjene izloženosti od 566 923 bolesnik-godina liječenja, ovo dovodi do izvještajne stope od oko 0,20%.

Arterijski tromboembolijski događaji (ATE)

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima i tijekom privremenih analiza opažajnog ispitivanja, uočila se brojčana neravnoteža u ATE. Definicija kompozitnih mjera ishoda ATE obuhvaćaju moždani udar, tranzitornu ishemijsku ataku, infarkt miokarda, nestabilnu anginu te kardiovaskularnu smrt (uključujući smrt nepoznatog uzroka). U završnoj analizi opažajnog ispitivanja, stopa ATE-a na 1000 bolesnik-godina bila je 7,52 (115/15 286 bolesnik-godina) za bolesnike liječene Xolairom te 5,12 (51/9963 bolesnik-godina) za kontrolne bolesnike. U multivarijantnoj analizi uz kontroliranje dostupnih početnih čimbenika kardiovaskularnog rizika, omjer hazarda bio je 1,32 (95%-tni interval pouzdanosti 0,91-1,91). U odvojenim analizama objedinjenih kliničkih ispitivanja, koja su uključivala sva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja koja su trajala 8 ili više tjedana, stopa ATE-a na 1000 bolesnik-godina bila je 2,69 (5/1856 bolesnik-godina) za bolesnike liječene Xolairom te 2,38 (4/1680 bolesnik-godina) za bolesnike koji su dobivali placebo (omjer stopa 1,13, 95%-tni interval pouzdanosti 0,24-5,71).

Trombociti

U kliničkim ispitivanjima nekoliko bolesnika imalo je broj trombocita ispod donje granice normalnog laboratorijskog raspona. U post-marketinškim uvjetima zabilježeni su izolirani slučajevi idiopatske trombocitopenije, uključujući teške slučajeve.

Parazitske infekcije

U bolesnika s alergijom i kroničnim visokim rizikom od helmintijaze placebo kontrolirano ispitivanje je pokazalo blago brojčano povećanje stope infekcija uz omalizumab, koje nije bilo statistički značajno. Tijek, težina i odgovor na liječenje infekcije ostali su nepromijenjeni (vidjeti dio 4.4).

Sistemska eritemski lupus

Slučajevi sistemskog eritemskog lupusa (SLE) iz kliničkog ispitivanja i nakon stavljanja lijeka na tržište bili su prijavljeni u bolesnika s umjerenom do teškom astmom i kroničnom spontanom urtikarijom (KSU). Patogeneza SLE još nije dobro poznata.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Maksimalno podnošljiva doza Xolaira nije utvrđena. Pojedinačne intravenske doze do 4000 mg primjenjivane su bolesnicima bez znakova toksičnosti koje bi ograničavale doziranje. Najviša kumulativna doza primijenjena bolesnicima bila je 44 000 mg tijekom 20-tjednog perioda i ova doza nije rezultirala nikakvim akutnim neželjenim učincima.

U slučaju sumnje na predoziranje, bolesnika treba nadzirati radi pojave bilo kakvih abnormalnih znakova ili simptoma. Potrebno je zatražiti liječničku pomoć i započeti odgovarajuće liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva, ostali sustavni lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva, ATK oznaka: R03DX05

Alergijska astma i kronični rinosinuitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Mehanizam djelovanja

Omalizumab je DNA-rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo koje se selektivno veže na humani imunoglobulin E (IgE) i sprječava vezanje IgE na FcεRI (IgE receptor visokog afiniteta) na bazofilima i mastocitima, smanjujući pri tome količinu slobodnog IgE koji je na raspolaganju za pokretanje alergijske kaskade. To je protutijelo IgG1 kapa koje sadrži ljudske osnovne regije, dok su regije koje određuju komplementarnost dobivene iz mišjeg ishodišnog protutijela koje se veže za IgE.

Liječenje atopičara omalizumabom rezultiralo je izrazitim smanjenjem aktivnosti FcεRI receptora na bazofilima. Omalizumab inhibira upalu posredovanu s IgE, što se očituje smanjenjem eozinofila u krvi i tkivu i smanjenjem posrednika upale, uključujući IL-4, IL-5 i IL-13, prirođenim i stečenim imunološkim i neimunološkim stanicama.

Farmakodinamički učinci

Alergijska astma

In vitro oslobađanje histamina iz bazofila izoliranih iz osoba liječenih omalizumabom bilo je smanjeno za približno 90% nakon stimulacije alergenom u usporedbi s vrijednostima prije liječenja.

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s alergijskom astmom, razine slobodnog IgE u serumu su se smanjile, u ovisnosti o dozi, unutar jednog sata nakon primjene prve doze te su se održavale između doza. Jednu godinu nakon prekida primjene omalizumaba IgE razine su se vratile na razine prije liječenja, bez uočenog odskoka u IgE razinama nakon uklanjanja lijeka iz organizma.

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima (KRSsNP)

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s KRSsNP-om, liječenje omalizumabom dovelo je do smanjenja slobodnog IgE u serumu (pribl. 95%) i povećanja ukupnih razina IgE u serumu, u sličnoj mjeri kao što je opaženo u bolesnika s alergijskom astmom. Ukupne razine IgE u serumu povećale su se zbog stvaranja kompleksa omalizumab-IgE koji imaju sporiju stopu eliminacije u usporedbi sa slobodnim IgE.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Mehanizam djelovanja

Omalizumab je DNA-rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo koje se selektivno veže na humani imunoglobulin E (IgE) i smanjuje razine slobodnog IgE-a. To je protutijelo IgG1 kapa koje sadrži ljudske osnovne regije, dok su regije koje određuju komplementarnost dobivene iz mišjeg ishodišnog protutijela koje se veže za IgE. Posljedično tome, dolazi do „regulacije prema dolje“ (down-regulation) IgE receptora (FcεRI) na stanicama. Nije potpuno jasno kako to rezultira poboljšanjem simptoma KSU-a.

Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s KSU-om najveća supresija slobodnog IgE-a bila je uočena 3 dana nakon prve supkutane doze. Nakon opetovanog doziranja jednom svaka 4 tjedna razine slobodnog IgE-a u serumu prije doze ostale su stabilne između 12 i 24 tjedana liječenja. Nakon prekida primjene omalizumaba razine slobodnog IgE-a povećale su se prema razinama prije liječenja tijekom 16-tjednog razdoblja praćenja bez terapije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Alergijska astma

Odrasli i adolescenti ≥ 12 godina

Djelotvornost i sigurnost omalizumaba dokazani su u 28-tjednom dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (studija 1) koje je uključivalo 419 bolesnika s teškom alergijskom astmom, starosti 12-79 godina, koji su imali smanjenu funkciju pluća (FEV_1 40-80% predviđenoga) i slabu kontrolu simptoma astme usprkos primanju visokih doza inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućih beta2-agonista. Prikladni bolesnici imali su višestruke egzacerbacije astme koje su zahtijevale liječenje sistemskim kortikosteroidima, ili su bili hospitalizirani, ili primljeni na odjel hitne pomoći zbog teške egzacerbacije astme u prošloj godini, usprkos kontinuiranom liječenju visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućim beta2-agonistom. Supkutani omalizumab ili placebo primjenjivani su kao dodatna terapija uz >1000 mikrograma beklometazon-dipropionata (ili ekvivalenta) s dugodjelujućim beta2-agonistom. Terapije održavanja oralnim kortikosteroidima, teofilinom i leukotrienskim modifikatorima bile su dopuštene (22%, 27%, odnosno 35% bolesnika).

Stopa egzacerbacija astme koje su zahtijevale liječenje visokim dozama sistemskih kortikosteroida bila je primarni cilj ispitivanja. Omalizumab je smanjio stopu egzacerbacija astme za 19% ($p = 0,153$). Ostala ispitivanja koja su pokazala statističku značajnost ($p < 0,05$) u korist omalizumaba uključivala su smanjenje teških egzacerbacija (kada je funkcija pluća bolesnika bila smanjena na ispod 60% osobne najbolje vrijednosti te je bilo potrebno uvesti sistemske kortikosteroide) te u hitnim prijemima vezanim uz astmu (objedinjuju hospitalizacije, odjel hitne pomoći i neplanirane posjete liječniku), kao i poboljšanje u Ukupnoj liječničkoj procjeni učinkovitosti liječenja, kvaliteti života u odnosu na astmu (Asthma-related Quality of Life, AQL), simptomima astme i funkciji pluća.

U analizi podskupine bolesnici s ukupnim $IgE \geq 76$ IU/ml prije liječenja imali su veću vjerojatnost klinički značajne koristi od omalizumaba. Omalizumab je kod tih bolesnika u studiji 1 smanjio stopu egzacerbacija astme za 40% ($p = 0,002$). Osim toga, u populaciji s ukupnim $IgE \geq 76$ IU/ml više bolesnika je imalo klinički značajne odgovore u cijelom omalizumab programu ispitivanja teške astme. Tablica 6 uključuje rezultate iz populacije studije 1.

Tablica 6 Rezultati studije 1

	Cijela populacija studije 1	
	Omalizumab N=209	Placebo N=210
Egzacerbacije astme		
Stopa tijekom 28-tjednog perioda	0,74	0,92
% smanjenja, p-vrijednost za omjer stopa	19,4%, $p = 0,153$	
Egzacerbacije teške astme		
Stopa tijekom 28-tjednog perioda	0,24	0,48
% smanjenja, p-vrijednost za omjer stopa	50,1%, $p = 0,002$	
Odlasci u hitnu pomoć		
Stopa tijekom 28-tjednog perioda	0,24	0,43
% smanjenja, p-vrijednost za omjer stopa	43,9%, $p = 0,038$	
Ukupna liječnička procjena		
% bolesnika s odgovorom *	60,5%	42,8%
p-vrijednost **	$<0,001$	
AQL poboljšanje		
% bolesnika s $\geq 0,5$ poboljšanja	60,8%	47,8%
p-vrijednost	0,008	

* značajno poboljšanje ili potpuna kontrola

** p-vrijednost za ukupnu raspodjelu procjena

Ispitivanje 2 procjenjivalo je djelotvornost i sigurnost omalizumaba u populaciji od 312 bolesnika s teškom alergijskom astmom koji su bili podudarni s populacijom iz studije 1. U ovom otvorenom ispitivanju liječenje omalizumabom dovelo je do 61% smanjenja stope klinički značajne egzacerbacije astme u usporedbi sa samo uobičajenom postojećom terapijom astme.

Četiri dodatna, velika, placebom kontrolirana, suportivna ispitivanja, s trajanjem od 28 do 52 tjedna na 1722 odrasle osobe i adolescenta (studije 3, 4, 5, 6) procjenjivala su djelotvornost i sigurnost omalizumaba u bolesnika s teškom perzistentnom astmom. Većina bolesnika nije bila odgovarajuće kontrolirana, no primali su manje istodobne terapije za astmu nego bolesnici u studijama 1 ili 2. Studije 3-5 su kao primarni ishod ispitivanja imale egzacerbacije, dok je studija 6 primarno ispitivala uštedu inhalacijskih kortikosteroida.

U ispitivanjima 3, 4 i 5 bolesnici liječeni omalizumabom imali su smanjenja u stopama egzacerbacija astme od 37,5% ($p=0,027$), 40,3% ($p<0,001$), odnosno 57,6% ($p<0,001$) u usporedbi s placebom.

U ispitivanju 6 značajno više bolesnika s teškom alergijskom astmom liječenih omalizumabom bilo je u mogućnosti smanjiti dozu flutikazona na ≤ 500 mikrograma/dan bez pogoršanja kontrole astme (60,3%) u usporedbi s placebo skupinom (45,8%, $p<0,05$).

Upitnik Juniper Asthma-related Quality of Life korišten je za mjerenje bodova kvalitete života. U svih šest ispitivanja primijećeno je statistički značajno povećanje bodova kvalitete života od početnih vrijednosti kod bolesnika liječenih omalizumabom u odnosu na placebo ili kontrolnu skupinu.

Ukupna liječnička procjena učinkovitosti liječenja:

Ukupna liječnička procjena je provedena u pet od gore navedenih ispitivanja kao opsežno mjerenje kontrole astme koje je provodio liječnik. Liječnik je mogao uzeti u obzir PEF (engl. *peak expiratory flow*; vršni ekspiracijski protok), simptome tijekom dana i noći, primjenu lijeka za hitne slučajeve, spirometriju i egzacerbacije. U svih pet ispitivanja utvrđeno je da je značajno veći udio bolesnika liječenih omalizumabom postigao ili značajno poboljšanje ili potpunu kontrolu astme u usporedbi s bolesnicima na placebo.

Djeca od 6 do <12 godina

Primarni podaci koji podupiru sigurnost i djelotvornost omalizumaba u skupini od 6 do <12 godina dolaze iz jednog randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog multicentričnog ispitivanja (studija 7).

Studija 7 bila je placebom kontrolirano ispitivanje koje je uključivalo specifičnu podskupinu bolesnika ($n=235$), kao što je definirano u trenutnoj indikaciji, koji su bili liječeni visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida (što odgovara ≥ 500 $\mu\text{g/dan}$ flutikazona) i dugodjelujućim beta-agonistom.

Klinički značajna egzacerbacija definirana je kao pogoršanje simptoma astme prema kliničkoj procjeni ispitivača koje zahtijeva udvostručenje doze inhalacijskih kortikosteroida s početka ispitivanja tijekom najmanje 3 dana i/ili liječenje sistemskim (oralnim ili intravenskim) kortikosteroidima za hitne slučajeve tijekom najmanje 3 dana.

U specifičnoj podskupini bolesnika na visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida skupina liječena omalizumabom imala je statistički značajno nižu stopu klinički značajnih egzacerbacija astme u odnosu na placebo skupinu. U 24. tjednu razlika u stopama između terapijskih skupina bila je 34%-tno smanjenje (omjer stopa 0,662, $p=0,047$) kod bolesnika liječenih omalizumabom u odnosu na placebo. U drugom dvostruko slijepom 28-tjednom razdoblju liječenja razlika u stopama između terapijskih skupina bila je 63%-tno smanjenje (omjer stopa 0,37, $p<0,001$) kod bolesnika liječenih omalizumabom u odnosu na placebo.

Tijekom 52-tjednog razdoblja dvostruko slijepo terapije (uključujući 24-tjednu fazu primjene steroida u fiksnoj dozi i 28-tjednu fazu prilagođavanja doze steroida) razlika u stopama između terapijskih skupina bila je 50%-tno (omjer stopa 0,504, $p<0,001$) relativno smanjenje egzacerbacija kod bolesnika liječenih omalizumabom.

Skupina liječena omalizumabom pokazala je veća smanjenja u uporabi beta-agonista za hitne slučajeve u odnosu na placebo skupinu na kraju 52-tjednog razdoblja liječenja, iako razlika između terapijskih skupina nije bila statistički značajna. U globalnoj procjeni učinkovitosti terapije na kraju 52-tjednog razdoblja dvostruko slijepo terapije u podskupini teških bolesnika na visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida s dugo-djelujućim beta-agonistima udio bolesnika kod kojih je učinkovitost liječenja ocijenjena „odličnom“ bio je veći, a udjeli kod kojih je učinkovitost liječenja ocijenjena „umjerenom“ ili „slabom“ bili su manji u skupini liječenoj omalizumabom u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Razlika između skupina bila je statistički značajna ($p<0,001$) dok nije bilo razlike između skupina koje su primale omalizumab i placebo u bolesnikovoj subjektivnoj procjeni na upitnicima kvalitete života.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Sigurnost i djelotvornost omalizumaba ocijenjene su u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u bolesnika s KRSsNP-om (Tablica 8). Bolesnici su primali omalizumab ili placebo supkutano svaka 2 ili 4 tjedna (vidjeti dio 4.2). Svi bolesnici primali su osnovnu terapiju intranazalnim mometazonom tijekom ispitivanja. Prethodna sinonazalna operacija ili prethodna uporaba sistemskih kortikosteroida nisu bile nužne za uključivanje u ispitivanja. Bolesnici su primali omalizumab ili placebo tijekom 24 tjedna, nakon čega je slijedilo 4-tjedno razdoblje praćenja. Demografski podaci i početna obilježja, uključujući alergijske komorbiditete, opisani su u Tablici 7.

Tablica 7 Demografski podaci i početna obilježja ispitivanja nosnih polipa

Parametar	Ispitivanje nosnih polipa 1 N=138	Ispitivanje nosnih polipa 2 N=127
Srednja vrijednost dobi (godine) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% muškaraca	63,8	65,4
Bolesnici koji su primjenjivali sistemske kortikosteroide u prethodnoj godini (%)	18,8	26,0
Rezultat bilateralne endoskopije nosnih polipa (NPS): srednja vrijednost (SD), raspon 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Rezultat za nazalnu kongestiju (NCS): srednja vrijednost (SD), raspon 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Rezultat za osjet mirisa: srednja vrijednost (SD), raspon 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Ukupni rezultat SNOT-22: srednja vrijednost (SD) raspon 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Eozinofili u krvi (stanice/ μ l): srednja vrijednost (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Ukupni IgE IU/ml: srednja vrijednost (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
blaga (%)	37,8	32,5
umjerena (%)	58,1	58,4
teška (%)	4,1	9,1
Respiratorna bolest pogoršana aspirinom (%)	19,6	35,4
Alergijski rinitis	43,5	42,5

SD = standardna devijacija; SNOT-22 = upitnik za procjenu 22 sinonazalna simptoma; IgE = imunoglobulin E; IU = međunarodne jedinice. Kod NPS-a, NCS-a i SNOT-22, viši rezultati ukazuju na veću težinu bolesti.

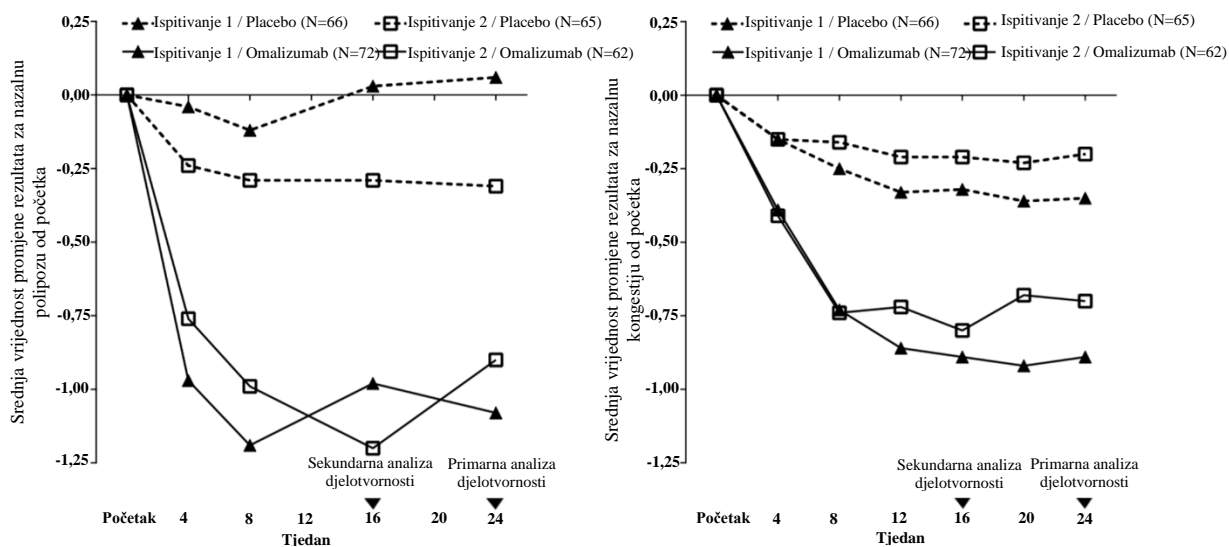
Mjere ko-primarnih ishoda bile su rezultat bilateralne endoskopije nosnih polipa (NPS) i prosječni dnevni rezultat za nazalnu kongestiju (NCS) u 24. tjednu. U oba ispitivanja nosnih polipa 1 i 2, bolesnici koji su primali omalizumab imali su statistički značajno veća poboljšanja NPS-a i prosječnog tjednog NCS-a u 24. tjednu u odnosu na početak praćenja, u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Rezultati ispitivanja nosnih polipa 1 i 2 prikazani su u Tablici 8.

Tablica 8 Promjena u kliničkim rezultatima u 24. tjednu u odnosu na početne vrijednosti u ispitivanju nosnih polipa 1, ispitivanju nosnih polipa 2 i objedinjenim podacima oba ispitivanja

	Ispitivanje nosnih polipa 1		Ispitivanje nosnih polipa 2		Objedinjeni rezultati za nosne polipe	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Rezultat za nosne polipe (NPS)						
Početna srednja vrijednost	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Razlika (95% CI)	-1,14 (-1,59; -0,69)		-0,59 (-1,05; -0,12)		-0,86 (-1,18; -0,54)	
p-vrijednost	<0,0001		0,0140		<0,0001	
7-dnevni prosjek dnevnog rezultata za nazalnu kongestiju						
Početna srednja vrijednost	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Razlika (95% CI)	-0,55 (-0,84; -0,25)		-0,50 (-0,80; -0,19)		-0,52 (-0,73; -0,31)	
p-vrijednosti	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Početna srednja vrijednost	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Razlika (95% CI)	-1,91 (-2,85; -0,96)		-2,09 (-3,00; -1,18)		-1,98 (-2,63; -1,33)	
p-vrijednost	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Početna srednja vrijednost	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Razlika (95% CI)	-16,12 (-21,86; -10,38)		-15,04 (-21,26; -8,82)		-15,36 (-19,57; -11,16)	
p-vrijednost (MID = 8,9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Početna srednja vrijednost	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Razlika (95% CI)	3,81 (1,38; 6,24)		3,86 (1,57; 6,15)		3,84 (2,17; 5,51)	
p-vrijednost	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=dobiveno metodom najmanjih kvadrata; CI = interval pouzdanosti; TNSS = ukupni rezultat za nosne simptome; SNOT-22 = upitnik za procjenu 22 sinonazalna simptoma; UPSIT = test prepoznavanja mirisa prema Sveučilištu u Pennsylvaniji; MID = minimalna važna razlika.

Slika 1 Srednja vrijednost promjene rezultata za nazalnu kongestiju od početka i srednja vrijednost promjene rezultata za nosne polipe od početka praćenja, prema liječenoj skupini u ispitivanjima nosnih polipa 1 i 2



U unaprijed određenoj objedinjenoj analizi liječenja za hitno ublažavanje simptoma (sistemski kortikosteroidi tijekom ≥ 3 uzastopna dana ili nazalna polipektomija) tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja, udio bolesnika kojima je bilo potrebno liječenje za hitno ublažavanje simptoma bio je niži kod onih koji su primali omalizumab u usporedbi s onima koji su primali placebo (2,3% u odnosu na 6,2%). Omjer izgleda za uzimanje lijeka za hitno ublažavanje simptoma kod bolesnika koji su primali omalizumab u usporedbi s onima koji su primali placebo bio je 0,38 (95% CI: 0,10; 1,49). Nije bilo prijavljenih sinonazalnih operacija ni u jednom ispitivanju.

U otvorenom nastavku ispitivanja ocijenjena je dugotrajna djelotvornost i sigurnost omalizumaba u bolesnika s KRSsNP-om koji su sudjelovali u ispitivanjima nosnih polipa 1 i 2. Podaci o djelotvornosti iz ovog ispitivanja upućuju da se klinička korist navedena u 24. tjednu održala do 52. tjedna. Sigurnosni podaci su općenito bili u skladu s poznatim sigurnosnim profilom omalizumaba.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Djelotvornost i sigurnost omalizumaba bile su dokazane u dva randomizirana, placebo kontrolirana ispitivanja faze III (ispitivanje 1 i 2) u bolesnika s KSU-om koji su i dalje imali simptome unatoč terapiji H1 antihistaminikom u odobrenj dozi. Treće ispitivanje (ispitivanje 3) primarno je ocjenjivalo sigurnost omalizumaba u bolesnika s KSU-om koji su i dalje imali simptome unatoč liječenju H1 antihistaminicima u dozi koja je bila do četiri puta veća od odobrene doze i H2 antihistaminikom i/ili terapijom antagonistom leukotrienskih receptora. U ta tri ispitivanja bilo je uključeno 975 bolesnika u dobi od 12 do 75 godina (srednja dob 42,3 godine; 39 bolesnika 12-17 godina, 54 bolesnika ≥ 65 godina; 259 muškaraca i 716 žena). Svi su bolesnici trebali imati neodgovarajuću kontrolu simptoma, ocijenjenu tjednim rezultatom za aktivnost urtikarije (UAS7, engl. *weekly urticaria activity score*, raspon 0-42) od ≥ 16 , te tjednim rezultatom za težinu svrbeža (koji je komponenta UAS7; raspon 0-21) od ≥ 8 tijekom 7 dana prije randomizacije, unatoč tome što su uzimali antihistaminik najmanje 2 tjedna prije toga.

U ispitivanjima 1 i 2 bolesnici su imali srednji tjedni rezultat za težinu svrbeža između 13,7 i 14,5 na početku te srednji UAS7 rezultat od 29,5 odnosno 31,7. Bolesnici u ispitivanju sigurnosti 3 imali su srednji tjedni rezultat za težinu svrbeža od 13,8 te srednji UAS7 rezultat od 31,2 na početku. U sva tri ispitivanja bolesnici su prijavili primanje prosječno 4 do 6 lijekova (uključujući H1 antihistaminike) za simptome KSU-a prije uključivanja u ispitivanje. Bolesnici su primali omalizumab u dozi od 75 mg, 150 mg ili 300 mg ili placebo supkutanom injekcijom svaka 4 tjedna tijekom 24 tjedna u ispitivanju 1 i tijekom 12 tjedana u ispitivanju 2, te 300 mg ili placebo supkutanom injekcijom svaka 4 tjedna

tijekom 24 tjedna u ispitivanju 3. Sva su ispitivanja imala 16-tjedno razdoblje naknadnog praćenja bez liječenja.

Primarna mjera ishoda bila je promjena od početne vrijednosti do 12. tjedna u tjednom rezultatu za težinu svrbeža. Omalizumab u dozi od 300 mg smanjio je tjedni rezultat za težinu svrbeža za 8,55, do 9,77 ($p < 0,0001$) u usporedbi sa smanjenjem od 3,63, do 5,14, za placebo (vidjeti Tablicu 9). Statistički značajni rezultati bili su nadalje uočeni u stopama osoba s odgovorom $UAS7 \leq 6$ (u 12. tjednu) koje su bile više za terapijske skupine koje su primale 300 mg, s rasponom od 52-66% ($p < 0,0001$) u usporedbi s 11-19% za placebo skupine, a kompletan odgovor ($UAS7 = 0$) postiglo je 34-44% ($p < 0,0001$) bolesnika liječenih dozom od 300 mg u usporedbi s 5-9% bolesnika u placebo skupinama. Bolesnici u terapijskoj skupini koja je primala 300 mg postigli su najviši srednji udio dana bez angioedema od 4. do 12. tjedna, (91,0-96,1%; $p < 0,001$) u usporedbi s placebo skupinama (88,1-89,2%). Srednja promjena od početne vrijednosti do 12. tjedna u ukupnom rezultatu dermatološkog indeksa kvalitete života (DLQI) za terapijske skupine koje su primale 300 mg bila je veća ($p < 0,001$) nego za placebo, s poboljšanjem u rasponu od 9,7-10,3 bodova u usporedbi s 5,1-6,1 bodova za odgovarajuće placebo skupine.

Tablica 9 Promjena od početne vrijednosti do 12. tjedna u tjednom rezultatu za težinu svrbeža, ispitivanja 1, 2 i 3 (populacija mITT*)

	Placebo	Omalizumab 300 mg
Ispitivanje 1		
N	80	81
Srednja vrijednost (SD)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Razlika u LS srednjim vrijednostima naspram placeba ¹	-	-5,80
95% interval pouzdanosti za razliku	-	-7,49, -4,10
P-vrijednost naspram placeba ²	-	<0,0001
Ispitivanje 2		
N	79	79
Srednja vrijednost (SD)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Razlika u LS srednjim vrijednostima naspram placeba ¹	-	-4,81
95% interval pouzdanosti za razliku	-	-6,49, -3,13
P-vrijednost naspram placeba ²	-	<0,0001
Ispitivanje 3		
N	83	252
Srednja vrijednost (SD)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Razlika u LS srednjim vrijednostima naspram placeba ¹	-	-4,52
95% interval pouzdanosti za razliku	-	-5,97, -3,08
P-vrijednost naspram placeba ²	-	<0,0001

*Modificirana populacija s namjerom liječenja (engl. *modified intent-to-treat -mITT*): uključivala je sve bolesnike koji su bili randomizirani i primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka.

BOCF (engl. *Baseline Observation Carried Forward* – početno opažanje preneseno nadalje) upotrijebljen je za imputiranje podataka koji nedostaju.

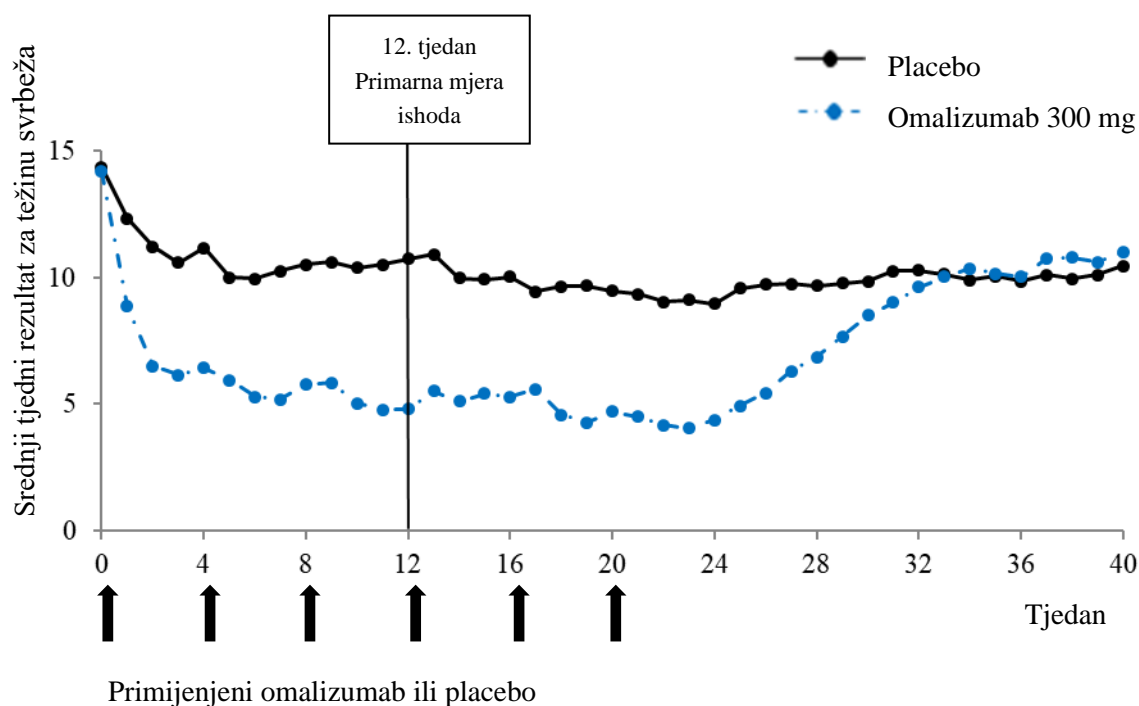
¹ LS srednja vrijednost (srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata) bila je procijenjena uporabom modela ANCOVA. Stratumi su bili početni tjedni rezultat za težinu svrbeža (<13 naspram. ≥13) i početna težina (<80 kg naspram ≥80 kg).

² p-vrijednost izvedena je iz ANCOVA t-testa.

Slika 2 pokazuje srednji tjedni rezultat za težinu svrbeža tijekom vremena u ispitivanju 1. Srednji tjedni rezultati za težinu svrbeža značajno su se smanjili s najvećim učinkom oko 12. tjedna koji se održao tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja. Rezultati su bili slični u ispitivanju 3.

U sva tri ispitivanja srednji tjedni rezultat za težinu svrbeža povećao se postupno tijekom 16-tjednog razdoblja naknadnog praćenja bez terapije, što je u skladu s ponovnom pojavom simptoma. Srednje vrijednosti na kraju razdoblja praćenja bile su slične onima u placebo skupini, ali niže nego odgovarajuće srednje početne vrijednosti.

Slika 2 Srednji tjedni rezultat za težinu svrbeža tijekom vremena, ispitivanje 1 (mITT populacija)



BOCF=početno opažanje preneseno nadalje; mITT=modificirana populacija s namjerom liječenja

Razmjer ishoda djelotvornosti uočenih u 24. tjednu liječenja bio je usporediv s onim uočenim u 12. tjednu:

Za 300 mg, u ispitivanjima 1 i 3, srednje smanjenje u odnosu na početnu vrijednost tjednog rezultata za težinu svrbeža bilo je 9,8 odnosno 8,6, udio bolesnika s $UAS7 \leq 6$ bio je 61,7% odnosno 55,6%, a udio bolesnika s potpunim odgovorom ($UAS7=0$) bio je 48,1% odnosno 42,5%, (za sve $p < 0,0001$, u usporedbi s placebo).

Podaci iz kliničkih ispitivanja na adolescentima (u dobi od 12 do 17 godina) uključivali su ukupno 39 bolesnika, od kojih je 11 primalo dozu od 300 mg. Rezultati za 300 mg dostupni su za 9 bolesnika nakon 12 tjedana i za 6 bolesnika nakon 24 tjedna te pokazuju sličan razmjer odgovora na liječenje omalizumabom u usporedbi s odraslom populacijom. Srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost u tjednom rezultatu za težinu svrbeža pokazala je smanjenje od 8,25 nakon 12 tjedana te od 8,95 nakon 24 tjedna. Stope osoba s odgovorom bile su: 33% nakon 12 tjedana i 67% nakon 24 tjedna za $UAS7=0$, te 56% nakon 12 tjedana i 67% nakon 24 tjedna za $UAS7 \leq 6$.

U 48-tjednom ispitivanju, 206 bolesnika u dobi od 12 do 75 godina bilo je uključeno u 24-tjedno otvoreno razdoblje liječenja omalizumabom 300 mg svaka 4 tjedna. Bolesnici koji su odgovorili na liječenje u ovom otvorenom razdoblju bili su dalje randomizirani da primaju omalizumab 300 mg (81 bolesnik) ili placebo (53 bolesnika) svaka 4 tjedna sljedećih 24 tjedana.

Od bolesnika koji su ostali na liječenju omalizumabom 48 tjedana, 21% je osjetilo kliničko pogoršanje (UAS7 rezultat ≥ 12 za najmanje 2 uzastopna tjedna nakon randomizacije između 24. i 48. tjedna), u odnosu na 60,4% onih liječenih placebo u 48. tjednu (razlika -39,4%, $p < 0,0001$, 95% CI: -54,5%, -22,5%).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika omalizumaba ispitivana je u odraslih bolesnika i adolescenata s alergijskom astmom, kao i u odraslih bolesnika s KRSsNP-om te odraslih bolesnika i adolescenata s KSU-om. Opće farmakokinetičke karakteristike omalizumaba slične su u ovim populacijama bolesnika.

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene omalizumab je apsorbiran s prosječnom apsolutnom bioraspoloživošću od 62%. Nakon pojedinačne supkutane doze u odraslih bolesnika i adolescenata s astmom ili KSU-om omalizumab se apsorbirao polako, postičući vršne koncentracije u serumu nakon prosječno 6-8 dana. U bolesnika s astmom nakon višekratnih doza omalizumaba površine ispod krivulje ovisnosti koncentracije u serumu o vremenu, od dana 0 do dana 14, u stanju dinamičke ravnoteže bile su do 6 puta veće od onih nakon prve doze.

Farmakokinetika omalizumaba linearna je pri dozama većima od 0,5 mg/kg. Nakon doza od 75 mg, 150 mg ili 300 mg svaka 4 tjedna u bolesnika s KSU-om najniže koncentracije omalizumaba u serumu povećale su se proporcionalno razini doze.

Primjena Xolaira proizvedenog u liofiliziranoj ili tekućoj formulaciji rezultirala je sličnim profilima koncentracije u serumu u ovisnosti o vremenu za omalizumab.

Distribucija

In vitro omalizumab stvara komplekse s IgE ograničene veličine. Precipitirajući kompleksi i kompleksi molekulske mase veće od milijun daltona nisu opaženi *in vitro* niti *in vivo*. Na temelju populacijske farmakokinetike, distribucija omalizumaba bila je slična u bolesnika s alergijskom astmom i bolesnika s KSU-om. Prividni volumen distribucije u bolesnika s astmom nakon supkutane primjene iznosio je 78 ± 32 ml/kg.

Eliminacija

Klirens omalizumaba uključuje procese IgG klirensa, kao i klirens putem specifičnog vezanja i stvaranja kompleksa s njegovim ciljnim ligandom, IgE. Eliminacija IgG u jetri uključuje razgradnju u retikuloendotelnom sustavu i stanicama endotela. Nerazgrađeni IgG se isto tako izlučuje putem žuči. U bolesnika s astmom poluvrijeme eliminacije omalizumaba iz seruma prosječno je iznosilo 26 dana, s prividnim klirensom od prosječno $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dan. Udvostručenje tjelesne težine približno je udvostručilo prividni klirens. U bolesnika s KSU-om na temelju simulacija populacijske farmakokinetike poluvijek eliminacije omalizumaba iz seruma u stanju dinamičke ravnoteže u prosjeku je bio 24 dana, a prividni klirens u stanju dinamičke ravnoteže za bolesnika tjelesne težine od 80 kg bio je 3,0 ml/kg/dan.

Karakteristike po populacijama bolesnika

Starost, rasna/etnička pripadnost, spol, indeks tjelesne mase

Bolesnici s alergijskom astmom i kroničnim rinosinuzitisom s nosnim polipima (KRSsNP)

Populacijska farmakokinetika omalizumaba analizirana je radi procjene učinaka demografskih karakteristika. Analize ovih ograničenih podataka upućuju da nije potrebno prilagođavanje doze glede životne dobi (6-76 godina za bolesnike s alergijskom astmom; 18 do 75 godina za bolesnike s KRSsNP-om), rase/etničke pripadnosti, spola ili indeksa tjelesne mase (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s KSU-om

Učinci demografskih karakteristika i drugih čimbenika na izloženost omalizumabu bili su ocijenjeni na temelju populacijske farmakokinetike. Osim toga, učinci kovarijata bili su ocijenjeni analizom odnosa između koncentracija omalizumaba i kliničkih odgovora. Te analize upućuju na to da nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s KSU-om glede životne dobi (12-75 godina), rase/etničke pripadnosti, spola, tjelesne težine, indeksa tjelesne mase, početnog IgE-a, anti-FcεRI autoantitijela ili istodobne primjene H2 antihistaminika ili antagonista leukotrienskih receptora.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nema podataka o farmakokinetici i farmakodinamici u bolesnika s alergijskom astmom ili KSU-om i bubrežnim ili jetrenim oštećenjem (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnost omalizumaba ispitivana je u cynomolgus majmuna, budući da se omalizumab veže na IgE cynomolgusa i ljudi sa sličnim afinitetom. Protutijela na omalizumab otkrivena su u nekih majmuna nakon ponavljane supkutane ili intravenske primjene. Očigledna toksičnost, poput bolesti posredovane imunokompleksima ili citotoksičnosti ovisne o komplementu nije, međutim, uočena. Nije bilo dokaza o anafilaktičkom odgovoru zbog degranulacije mastocita u cynomolgus majmuna.

Nečovjekolike vrste primata (i odrasle i mlađe životinje) dobro su podnosile kroničnu primjenu omalizumaba u visokim dozama (sve do 250 mg/kg) (barem 14 puta veće od najveće preporučene kliničke doze u mg/kg prema tablici s preporučenim dozama) uz izuzetak smanjenja broja trombocita u krvi povezanog s dozom i ovisnog o dobi, uz veću osjetljivost u mlađih životinja. Koncentracija u serumu potrebna za postizanje 50%-tnog pada trombocita prema početnoj vrijednosti u odraslih cynomolgus majmuna bila je otprilike 4 do 20 puta viša od očekivanih najviših kliničkih koncentracija u serumu. Osim toga, u cynomolgus majmuna su primijećeni akutno krvarenje i upala na mjestu injekcije.

S omalizumabom nisu provedena formalna ispitivanja karcinogenosti.

U reprodukcijским studijama cynomolgus majmuna supkutane doze do 75 mg/kg tjedno (najmanje 8 puta veća od najveće preporučene kliničke doze u mg/kg tijekom 4 tjedna) nisu izazvale toksičnost kod majke, embriotoksičnost ili teratogenost tijekom primjene kroz period organogeneze te nisu izazvale nuspojave vezane uz fetalni i neonatalni rast tijekom primjene kroz period kasne trudnoće, porođaja i dojenja.

Omalizumab se u cynomolgus majmuna izlučuje u mlijeku. Razine omalizumaba u mlijeku su iznosile 0,15% koncentracije u serumu majke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Argininklorid
Histidinklorid hidrat
Histidin
Polisorbat 20
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci.

Na temperaturi od 25°C ovaj se lijek može čuvati ukupno 48 sati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (pričvršćena igla od 26 G, ljubičasti štitnik igle)

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki se isporučuje kao 1 ml otopine u tijelu napunjene štrcaljke (staklo tip I) s pričvršćenom iglom od 26 G (nehrđajući čelik), (tip I) čepom klipa i zatvaračem za iglu.

Veličina pakiranja: pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku, a višestruka pakiranja sadrže 4 (4 x 1); 6 (6 x 1) ili 10 (10 x 1) napunjenih štrcaljki.

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (pričvršćena igla od 27 G, ljubičasti štitnik)

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki se isporučuje kao 1 ml otopine u tijelu napunjene štrcaljke (staklo tip I) s pričvršćenom iglom od 27 G (nehrđajući čelik), (tip I) čepom klipa i zatvaračem za iglu.

Veličina pakiranja: pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku, a višestruka pakiranja sadrže 3 (3 x 1) ili 6 (6 x 1) napunjenih štrcaljki.

Xolair 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Xolair 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki se isporučuje kao 2 ml otopine u tijelu napunjene štrcaljke (staklo tip I) s pričvršćenom iglom od 27 G (nehrđajući čelik), (tip I) čepom klipa i zatvaračem za iglu.

Veličina pakiranja: pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku, a višestruka pakiranja sadrže 3 (3 x 1) ili 6 (6 x 1) napunjenih štrcaljki.

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici se isporučuje kao 1 ml otopine u tijelu napunjene brizgalice (staklo tip I) s pričvršćenom iglom od 27 G (nehrđajući čelik), (tip I) čepom klipa i zatvaračem za iglu.

Veličina pakiranja: pakiranje sadrži 1 napunjenu brizgalicu, a višestruka pakiranja sadrže 3 (3 x 1) ili 6 (6 x 1) napunjenih brizgalica.

Xolair 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Xolair 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici se isporučuje kao 2 ml otopine u tijelu napunjene brizgalice (staklo tip I) s pričvršćenom iglom 27 G (nehrđajući čelik), (tip I) čepom klipa i zatvaračem za iglu.

Veličina pakiranja: pakiranje sadrži 1 napunjenu brizgalicu, a višestruka pakiranja sadrže 3 (3 x 1) ili 6 (6 x 1) napunjenih brizgalica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Napunjena štrcaljka

Jednokratna napunjena štrcaljka za pojedinačnu uporabu. Potrebno ju je izvaditi iz hladnjaka 30 minuta prije ubrizgavanja kako bi mogla postići sobnu temperaturu.

Napunjena brizgalica

Jednokratna napunjena brizgalica je za pojedinačnu uporabu. Potrebno ju je izvaditi iz hladnjaka 30 minuta prije ubrizgavanja kako bi mogla postići sobnu temperaturu.

Upute za zbrinjavanje

Upotrijebljenu štrcaljku ili brizgalicu odmah bacite u spremnik za oštre predmete.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

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

Xolair 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

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

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

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

Xolair 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

EU/1/05/319/015

EU/1/05/319/016

EU/1/05/319/017

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. listopada 2005.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22. lipnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 75 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 75 mg omalizumaba*.

Nakon pripreme, jedna bočica sadrži 125 mg/ml omalizumaba (75 mg u 0,6 ml).

* Omalizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno iz stanične linije jajnika sisavca kineskog hrčka (CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak: bijeli do bjelkasti liofilizat

Otapalo: bistra i bezbojna otopina

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Alergijska astma

Xolair je indiciran u odraslih, adolescenata i djece (6 do <12 godina).

Liječenje Xolairom treba razmotriti samo kod bolesnika s dokazanom IgE (imunoglobulin E) posredovanom astmom (vidjeti dio 4.2).

Odrasli i adolescenti (12 godina i više)

Xolair je indiciran kao dodatna terapija za poboljšanje kontrole astme u bolesnika s teškom perzistentnom alergijskom astmom koji imaju pozitivan kožni test ili *in vitro* reaktivnost na cjelogodišnji inhalacijski alergen te koji imaju smanjenu funkciju pluća ($FEV_1 < 80\%$) kao i česte simptome tijekom dana ili buđenja tijekom noći i koji imaju višestruke dokumentirane teške egzacerbacije astme, usprkos visokim dnevnim dozama inhalacijskih kortikosteroida uz dugodjelujuću inhalacijski beta2-agonist.

Djeca (6 do <12 godina)

Xolair je indiciran kao dodatna terapija za poboljšanje kontrole astme u bolesnika s teškom perzistentnom alergijskom astmom koji imaju pozitivan kožni test ili *in vitro* reaktivnost na cjelogodišnji inhalacijski alergen, kao i česte simptome tijekom dana ili buđenja tijekom noći i koji imaju višestruke dokumentirane teške egzacerbacije astme, usprkos visokim dnevnim dozama inhalacijskih kortikosteroida uz dugodjelujuću inhalacijski beta2-agonist.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Xolair je indiciran kao dodatak terapiji intranazalnim kortikosteroidima za liječenje odraslih bolesnika (18 godina i više) s teškim KRSsNP-om kod kojih se terapijom intranazalnim kortikosteroidima ne postiže odgovarajuća kontrola bolesti.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju teške perzistentne astme ili kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima (KRSsNP).

Doziranje

Ista pravila doziranja vrijede za alergijsku astmu i kronični rinosinuitis s nosnim polipima (KRSsNP). Odgovarajuća doza i učestalost doziranja omalizumaba za ova stanja uvjetovana je početnom IgE vrijednošću (IU/ml) izmjerenom prije početka liječenja, kao i tjelesnom težinom (kg). Bolesnicima treba, prije primjene inicijalne doze, odrediti razinu IgE pomoću bilo kojeg komercijalnog testa za ukupni IgE u serumu kako bi im se utvrdila doza. Na temelju ovih rezultata, za svaku primjenu može biti potrebno 75 do 600 mg omalizumaba u 1 do 4 injekcije.

Bolesnici s alergijskom astmom s početnim IgE nižim od 76 IU/ml imaju manju vjerojatnost koristi liječenja (vidjeti dio 5.1). Kod odraslih bolesnika i adolescenata s IgE nižim od 76 IU/ml te kod djece (6 do <12 godina) s IgE nižim od 200 IU/ml liječnici propisivači moraju nedvojbeno utvrditi *in vitro* reaktivnost (RAST) na cjelogodišnji alergen prije početka terapije.

Pogledati Tablicu 1 za shemu konverzije te Tablice 2 i 3 za sheme određivanja doze.

Omalizumab se ne smije davati bolesnicima čije su početne IgE vrijednosti ili tjelesna težina u kilogramima izvan granica tablice za doziranje.

Najveća preporučena doza iznosi 600 mg omalizumaba svaka dva tjedna.

Tablica 1 Konverzija doze u broj bočica, broj injekcija i ukupni injekcijski volumen za svaku primjenu

Doza (mg)	Broj bočica		Broj injekcija	Ukupni injekcijski volumen (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = maksimalno dobiven volumen po bočici (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = maksimalno dobiven volumen po bočici (Xolair 150 mg).

^c ili primjena 0,6 ml iz bočice sa 150 mg.

Tablica 2 PRIMJENA SVAKA 4 TJEDNA. Doze omalizumaba (miligrami po dozi) koje se primjenjuju supkutanom injekcijom svaka 4 tjedna

Početni IgE (IU/ml)	Tjelesna težina (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										

PRIMJENA SVAKA 2 TJEDNA
VIDJETI TABLICU 3

*Tjelesne težine ispod 30 kg nisu bile ispitivane u pivotalnim ispitivanjima za KRSsNP.

Tablica 3 PRIMJENA SVAKA 2 TJEDNA. Doze omalizumaba (miligrami po dozi) koje se primjenjuju supkutanom injekcijom svaka 2 tjedna

Početni IgE (IU/ml)	Tjelesna težina (kg)									
	≥20- 25*	>25- 30*	>30- 40	>40- 50	>50- 60	>60- 70	>70- 80	>80- 90	>90- 125	>125- 150
≥30-100	PRIMJENA SVAKA 4 TJEDNA VIDJETI TABLICU 2									
>100-200										
>200-300										
>300-400										
>400-500										
>500-600										
>600-700										
>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	Nema dovoljno podataka za preporuku doze				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

* Tjelesne težine ispod 30 kg nisu bile ispitivane u pivotalnim ispitivanjima za KRSsNP.

Trajanje liječenja, praćenje i prilagođavanje doze

Alergijska astma

Xolair je namijenjen za dugotrajnu terapiju. Klinička ispitivanja su pokazala kako je potrebno najmanje 12-16 tjedana da se terapija pokaže učinkovitom. U 16. tjednu nakon uvođenja terapije Xolairom, a prije nastavka primjene injekcija, učinkovitost liječenja bolesnika treba procijeniti njegov liječnik. Odluku o nastavku primjene nakon 16. tjedna, ili u sljedećim prilikama, treba temeljiti na tome je li uočeno značajno poboljšanje u ukupnoj kontroli astme (vidjeti dio 5.1, Ukupna liječnička procjena učinkovitosti liječenja).

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

U kliničkim ispitivanjima za KRSsNP, u 4. tjednu opažene su promjene rezultata za nosne polipe (engl. *nasal polypos score*, NPS) i rezultata za kongestiju nosa (engl. *nasal congestion score*, NCS). Potreba za nastavkom terapije treba se periodički ponovno procijeniti na temelju bolesnikove težine bolesti i razine kontrole simptoma.

Alergijska astma i kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Prekid liječenja općenito rezultira povratom povišenih razina slobodnog IgE i povezanih simptoma. Razine ukupnog IgE su povišene tijekom liječenja i ostaju povišene sve do godinu dana nakon prekida liječenja. Stoga se ponovno određivanje razine IgE tijekom liječenja ne može koristiti kao pokazatelj za određivanje doze. Određivanje doze nakon prekida liječenja koje traje manje od godinu dana treba se temeljiti na razinama IgE u serumu koje su dobivene prilikom određivanja početne doze. Ukoliko je liječenje bilo prekinuto godinu dana ili više, razine ukupnog IgE u serumu mogu se ponovno odrediti radi određivanja doze.

Doze treba prilagođavati uslijed značajnih promjena tjelesne težine (vidjeti Tablice 2 i 3).

Posebne populacije

Starije osobe (65 godina i više)

Postojeći podaci o primjeni omalizumaba u bolesnika starijih od 65 godina su ograničeni, ali ne postoje podaci koji bi upućivali da stariji bolesnici zahtijevaju različito doziranje od mlađih odraslih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nisu provedena ispitivanja učinka oštećenja funkcije bubrega ili jetre na farmakokinetiku omalizumaba. Budući da u klirensu omalizumaba pri kliničkim dozama dominira retikuloendotelni sustav (RES), nije vjerojatno da će se klirens promijeniti zbog oštećenja funkcije bubrega ili jetre. Iako se kod ovih bolesnika ne preporučuje posebno prilagođavanje doze, omalizumab se treba davati s oprezom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

U alergijskoj astmi, sigurnost i djelotvornost omalizumaba u bolesnika ispod 6 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

U KRSsNP-u, sigurnost i djelotvornost omalizumaba u bolesnika ispod 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo za supkutanu primjenu. Omalizumab se ne smije primjenjivati intravenskim ili intramuskularnim putem.

Doze veće od 150 mg (Tablica 1) potrebno je podijeliti na dva ili više mjesta primjene injekcije.

Xolair prašak i otopalo za otopinu za injekciju smije primjenjivati samo zdravstveni radnik.

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6 te također dio s informacijama za zdravstvenog radnika u Uputi o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Općenito

Omalizumab nije indiciran za liječenje akutnih egzacerbacija astme, akutnog bronhospazma ili astmatskog statusa.

Omalizumab nije ispitivan u bolesnika sa sindromom hiperimunoglobulinemije E ili alergijskom bronhopulmonalnom aspergilozom, kao ni za prevenciju anafilaktičkih reakcija, uključujući one izazvane alergijom na hranu, atopijskog dermatitisa ili alergijskog rinitisa. Omalizumab nije indiciran za liječenje ovih stanja.

Terapija omalizumabom nije ispitivana u bolesnika s autoimunim bolestima, stanjima koja su posredovana imunokompleksom, kao ni u bolesnika s prethodno postojećim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.2). Prilikom primjene omalizumaba u ovim populacijama bolesnika potreban je oprez.

Ne preporučuje se nagli prekid primjene sistemskih ili inhalacijskih kortikosteroida nakon uvođenja terapije omalizumabom kod alergijske astme ili KRSsNP-a. Smanjenje doze kortikosteroida treba se obavljati pod izravnim nadzorom liječnika te, po potrebi, postupno provoditi.

Poremećaji imunološkog sustava

Alergijske reakcije tipa I

Lokalne ili sustavne alergijske reakcije tipa I, uključujući anafilaksiju i anafilaktički šok, mogu se javiti pri uzimanju omalizumaba, čak i nakon dugotrajnog liječenja. Međutim, većina tih reakcija javila se unutar 2 sata nakon prve i sljedećih injekcija omalizumaba, no neke su započele nakon više od 2 sata, pa čak i nakon više od 24 sata nakon injekcije. Većina anafilaktičkih reakcija pojavila se uz prve 3 doze omalizumaba. Anamneza anafilaksije koja nije bila povezana s omalizumabom može biti čimbenik rizika za pojavu anafilaksije nakon primjene omalizumaba. Stoga lijekovi za liječenje anafilaktičkih reakcija trebaju uvijek biti dostupni za slučaj da je potrebna njihova hitna primjena nakon davanja omalizumaba. Ako dođe do anafilaktičke ili neke druge ozbiljne alergijske reakcije, mora se odmah prekinuti primjena omalizumaba i započeti odgovarajuća terapija. Bolesnike treba obavijestiti da su takve reakcije moguće i da je potrebno zatražiti hitnu liječničku pomoć ukoliko se jave alergijske reakcije.

Protutijela na omalizumab otkrivena su u malom broju bolesnika u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Klinički značaj protutijela na omalizumab nije dobro poznat.

Serumska bolest

Serumska bolest i reakcije poput serumske bolesti, koje su odgođene alergijske reakcije tipa III, uočene su kod bolesnika liječenih humaniziranim monoklonskim protutijelima uključujući i omalizumab. Predloženi patofiziološki mehanizam uključuje stvaranje imunokompleksa i njihovo taloženje uslijed razvoja protutijela na omalizumab. Početak je obično nastupio 1-5 dana nakon primjene prve ili sljedećih injekcija, a također i nakon dugotrajnog liječenja. Simptomi koji upućuju na serumsku bolest uključuju artritis/artralgije, osip (urtikarija ili drugi oblici), vrućicu i limfadenopatiju. Antihistaminici i kortikosteroidi mogu biti korisni u prevenciji ili liječenju ovog poremećaja, a bolesnike treba uputiti da prijavljuju bilo koje sumnjive simptome.

Churg-Straussov sindrom i hipereozinofilni sindrom

Bolesnici s teškom astmom mogu rijetko oboljeti od sistemskog hipereozinofilnog sindroma ili alergijskog eozinofilnog granulomatoznog vaskulitisa (Churg-Straussov sindrom), a oba se uglavnom liječe sistemskim kortikosteroidima.

U rijetkim slučajevima bolesnici na terapiji antiastmaticima, uključujući omalizumab, mogu dobiti ili razviti sistemsku eozinofiliju i vaskulitis. Ovi događaji su često povezani sa smanjenjem doze oralnih kortikosteroida.

U tih bolesnika liječnici trebaju pripaziti na razvoj izražene eozinofilije, vaskulitičnog osipa, pogoršanja plućnih simptoma, abnormalnosti paranazalnih sinusa, srčanih komplikacija i/ili neuropatije.

Kod svih teških slučajeva s gore navedenim poremećajima imunološkog sustava treba razmotriti prekid liječenja omalizumabom.

Parazitske infekcije (helmitima)

IgE može biti uključen u imunološki odgovor kod nekih helmintijaza. U bolesnika s kroničnim visokim rizikom od helmintijaze placebo kontrolirano ispitivanje je pokazalo blago povećanje stope infekcija uz omalizumab, iako su tijekom, težina i odgovor na liječenje infekcije ostali nepromijenjeni. Stopa helmintijaza u ukupnom kliničkom programu, koji nije bio dizajniran za otkrivanje takvih infekcija, bila je manja od 1 na 1000 bolesnika. Međutim, potreban je oprez kod bolesnika s visokim rizikom od helmintijaza, posebno u slučaju putovanja u područja s endemskim helmintijazama. Ukoliko bolesnici ne reaguju na preporučeno liječenje antihelminthicima, potrebno je razmotriti prekid primjene omalizumaba.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da IgE mogu biti uključeni u imunološki odgovor na neke infekcije helmintima, omalizumab može posredno smanjiti djelotvornost lijekova koji se koriste za liječenje helmintijaza ili drugih infekcija parazitima (vidjeti dio 4.4).

U klirens omalizumaba nisu uključeni citokrom P450 enzimi, pumpe za izbacivanje i mehanizmi vezanja proteina, stoga ima malo mogućnosti za interakcije. Ispitivanja interakcija omalizumaba s lijekovima ili cjepivima nisu provedena. Ne postoji farmakološki razlog zbog kojeg bi se mogle očekivati interakcije omalizumaba s lijekovima koji se obično propisuju za liječenje astme ili KRSsNP-a.

Alergijska astma

U kliničkim ispitivanjima omalizumab se obično primjenjivao zajedno s inhalacijskim i oralnim kortikosteroidima, inhalacijskim kratkodjelujućim i dugodjelujućim beta-agonistima, leukotrienskim modifikatorima, teofilinima i oralnim antihistaminicima. Nije bilo pokazatelja da su ovi drugi, često korišteni lijekovi za astmu promijenili sigurnost omalizumaba. Postoje ograničeni podaci o uporabi omalizumaba u kombinaciji sa specifičnom imunoterapijom (terapija hiposenzibilizacije). U kliničkom ispitivanju u kojem je omalizumab primijenjen uz imunoterapiju nisu nađene razlike u sigurnosti i djelotvornosti omalizumaba u kombinaciji sa specifičnom imunoterapijom u odnosu na primjenu samog omalizumaba.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

U kliničkim ispitivanjima, prema planu ispitivanja, omalizumab se primjenjivao s intranazalnim mometazonom u spreju. Drugi lijekovi koji se često istodobno primjenjuju uključivali su druge intranazalne kortikosteroide, bronhodilatatore, antihistaminike, antagoniste leukotrienskih receptora, adrenergike/simpatomimetike i lokalne nazalne anestetike. Nije bilo naznaka da je sigurnost omalizumaba promijenjena istodobnom primjenom ovih drugih često primjenjivanih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci u trudnica (između 300–1000 trudnoća) na temelju registra trudnoće i spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, ne ukazuju na malformacije ili fetoneonatalnu toksičnost. Prospektivno ispitivanje registra trudnoće (EXPECT) u 250 trudnica s astmom izloženih omalizumabu pokazalo je da je prevalencija velikih urođenih anomalija bila slična (8,1% u odnosu na 8,9%) između bolesnica u ispitivanju EXPECT i usporednih bolesnica s istom bolešću (umjerenom i teškom astmom). Na interpretaciju podataka mogu utjecati metodološka ograničenja ispitivanja koja uključuju malu veličinu uzorka i nerandomizirani dizajn.

Omalizumab prelazi placentnu barijeru. Međutim, ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

U nehumanijh primata omalizumab je povezan sa smanjenjem broja trombocita u krvi ovisnim o dobi, pri čemu su relativno osjetljivije bile mlađe životinje (vidjeti dio 5.3).

Ako je klinički potrebno, može se razmotriti primjena omalizumaba tijekom trudnoće.

Dojenje

Imunoglobulini G (IgG) su prisutni u majčinom mlijeku i stoga se očekuje da će omalizumab biti prisutan u majčinom mlijeku. Dostupni podaci u nečovjekolikih primata pokazuju da se omalizumab izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ispitivanje EXPECT, sa 154 dojenčadi koja su bila izložena omalizumabu tijekom trudnoće i dojenja, nije ukazivalo na štetne učinke na dojeno dijete. Na interpretaciju podataka mogu utjecati metodološka ograničenja ispitivanja koja uključuju malu veličinu uzorka i nerandomizirani dizajn.

Dan oralno, imunoglobulin G proteini prolaze intestinalnu proteolizu i imaju slabu bioraspoloživost. Ne očekuju se učinci u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Zbog toga, ako je klinički potrebno, može se razmotriti primjena omalizumaba tijekom dojenja.

Plodnost

Ne postoje podaci o plodnosti kod ljudi za omalizumab. U specifično dizajniranim nekliničkim ispitivanjima plodnosti u nečovjekolikih primata, koja su uključivala ispitivanja parenja, nije bilo uočeno smanjenje plodnosti u mužjaka i ženki nakon ponavljanijh doza omalizumaba pri razinama do 75 mg/kg. Nadalje, nisu bili uočeni genotoksični učinci u zasebnom nekliničkom ispitivanju genotoksičnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Omalizumab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Alergijska astma i kronični rinosinuzitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom kliničkih ispitivanja za alergijsku astmu u odraslih bolesnika i adolescenata 12 godina i više, najčešće zabilježene nuspojave bile su glavobolje i reakcije na mjestu injiciranja, uključujući bol na mjestu injiciranja, oteklinu, eritem i svrbež. U kliničkim ispitivanjima u djece od 6 do <12 godina najčešće zabilježene nuspojave bile su glavobolja, vrućica i bol u gornjem dijelu abdomena. Većina reakcija bile su blage ili umjerene jačine. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika ≥ 18 godina s

KRSsNP-om, najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja, omaglica, artralgiya, bol u gornjem dijelu abdomena i reakcije na mjestu primjene injekcije.

Tablični popis nuspojava

Tablica 4 navodi nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u ukupnoj populaciji s alergijskom astmom i KRSsNP-om liječenoj Xolairom u kojoj je ispitivana sigurnost, prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Nuspojave zabilježene u post-marketinškom okruženju navedeni su s učestalošću nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 4 Nuspojave kod alergijske astme i KRSsNP-a

Infekcije i infestacije	
Manje često	faringitis
Rijetko	infekcija parazitima
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Nepoznato	idiopatska trombocitopenija, uključujući teške slučajeve
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko	anafilaktička reakcija, druga ozbiljna alergijska stanja, stvaranje antiomalizumab protutijela
Nepoznato	serumska bolest, može uključivati vrućicu i limfadenopatiju
Poremećaji živčanog sustava	
Često	glavobolja*
Manje često	sinkopa, parestezija, somnolencija, omaglica [#]
Krvožilni poremećaji	
Manje često	posturalna hipotenzija, navale crvenila
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	
Manje često	alergijski bronhospazam, kašalj
Rijetko	laringealni edem
Nepoznato	alergijski granulomatozni vaskulitis (tj. Churg-Straussov sindrom)
Poremećaji probavnog sustava	
Često	bol u gornjem dijelu abdomena**.#
Manje često	znakovi i simptomi dispepsije, proljev, mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često	fotosenzibilnost, urtikarija, osip, svrbež
Rijetko	angioedem
Nepoznato	alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	artralgiya†
Rijetko	sistemske eritemski lupus (SLE)
Nepoznato	mialgiya, oticanje zglobova
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	pireksija**
Često	reakcije na mjestu injiciranja poput otekline, eritema, boli, svrbeža
Manje često	bolest nalik gripi, oticanje ruku, povećanje tjelesne težine, umor

*: vrlo često u djece od 6 do <12 godina

** : u djece od 6 do <12 godina

[#]: često u ispitivanjima za nosni polip

†: nepoznato u ispitivanjima za alergijsku astmu

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji imunološkog sustava

Za daljnje informacije vidjeti dio 4.4.

Anafilaksija

Anafilaktičke reakcije su bile rijetke u kliničkim ispitivanjima. Ipak, nakon kumulativne pretrage sigurnosnih baza podataka, post-marketinški podaci ukazali su na ukupno 898 slučajeva anafilaksije. Na temelju procijenjene izloženosti od 566 923 bolesnik-godina liječenja, ovo dovodi do izvještajne stope od oko 0,20%.

Arterijski tromboembolijski događaji (ATE)

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima i tijekom privremenih analiza opažajnog ispitivanja, uočila se brojčana neravnoteža u ATE. Definicija kompozitnih mjera ishoda ATE obuhvaćaju moždani udar, tranzitornu ishemijsku ataku, infarkt miokarda, nestabilnu anginu te kardiovaskularnu smrt (uključujući smrt nepoznatog uzroka). U završnoj analizi opažajnog ispitivanja, stopa ATE-a na 1000 bolesnik-godina bila je 7,52 (115/15 286 bolesnik-godina) za bolesnike liječene Xolairom te 5,12 (51/9963 bolesnik-godina) za kontrolne bolesnike. U multivarijantnoj analizi uz kontroliranje dostupnih početnih čimbenika kardiovaskularnog rizika, omjer hazarda bio je 1,32 (95%-tni interval pouzdanosti 0,91-1,91). U odvojenim analizama objedinjenih kliničkih ispitivanja, koja su uključivala sva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja koja su trajala 8 ili više tjedana, stopa ATE-a na 1000 bolesnik-godina bila je 2,69 (5/1856 bolesnik-godina) za bolesnike liječene Xolairom te 2,38 (4/1680 bolesnik-godina) za bolesnike koji su dobivali placebo (omjer stopa 1,13, 95%-tni interval pouzdanosti 0,24-5,71).

Trombociti

U kliničkim ispitivanjima nekoliko bolesnika imalo je broj trombocita ispod donje granice normalnog laboratorijskog raspona. U post-marketinškim uvjetima zabilježeni izolirani slučajevi idiopatske trombocitopenije, uključujući teške slučajeve.

Parazitske infekcije

U bolesnika s kroničnim visokim rizikom od helmintijaze placebo kontrolirano ispitivanje je pokazalo blago brojčano povećanje stope infekcija uz omalizumab, koje nije bilo statistički značajno. Tijek, težina i odgovor na liječenje infekcije ostali su nepromijenjeni (vidjeti dio 4.4).

Sistemska eritemski lupus

Slučajevi sistemskog eritemskog lupusa (SLE) iz kliničkog ispitivanja i nakon stavljanja lijeka na tržište bili su prijavljeni u bolesnika s umjerenom do teškom astmom i kroničnom spontanom urtikarijom (KSU). Patogeneza SLE još nije dobro poznata.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Maksimalno podnošljiva doza Xolaira nije utvrđena. Pojedinačne intravenske doze do 4000 mg primjenjivane su bolesnicima bez znakova toksičnosti koje bi ograničavale doziranje. Najviša kumulativna doza primijenjena bolesnicima bila je 44 000 mg tijekom 20-tjednog perioda i ova doza nije rezultirala nikakvim akutnim neželjenim učincima.

U slučaju sumnje na predoziranje, bolesnika treba nadzirati radi pojave bilo kakvih abnormalnih znakova ili simptoma. Potrebno je zatražiti liječničku pomoć i započeti odgovarajuće liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva, ostali sustavni lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva, ATK oznaka: R03DX05

Mehanizam djelovanja

Omalizumab je DNA-rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo koje se selektivno veže na humani imunoglobulin E (IgE) i sprječava vezanje IgE na FcεRI (IgE receptor visokog afiniteta) na bazofilima i mastocitima, smanjujući pri tome količinu slobodnog IgE koji je na raspolaganju za pokretanje alergijske kaskade. To je protutijelo IgG1 kapa koje sadrži ljudske osnovne regije, dok su regije koje određuju komplementarnost dobivene iz mišjeg ishodišnog protutijela koje se veže za IgE.

Liječenje atopičara omalizumabom rezultiralo je izrazitim smanjenjem aktivnosti FcεRI receptora na bazofilima. Omalizumab inhibira upalu posredovanu s IgE, što se očituje smanjenjem eozinofila u krvi i tkivu i smanjenjem posrednika upale, uključujući IL-4, IL-5 i IL-13, prirođenim i stečenim imunološkim i neimunološkim stanicama.

Farmakodinamički učinci

Alergijska astma

In vitro oslobađanje histamina iz bazofila izoliranih iz osoba liječenih omalizumabom bilo je smanjeno za približno 90% nakon stimulacije alergenom u usporedbi s vrijednostima prije liječenja.

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s alergijskom astmom, razine slobodnog IgE u serumu su se smanjile, u ovisnosti o dozi, unutar jednog sata nakon primjene prve doze te su se održavale između doza. Jednu godinu nakon prekida primjene omalizumaba IgE razine su se vratile na razine prije liječenja, bez uočenog odskoka u IgE razinama nakon uklanjanja lijeka iz organizma.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s KRSsNP-om, liječenje omalizumabom dovelo je do smanjenja slobodnog IgE u serumu (pribl. 95%) i povećanja ukupnih razina IgE u serumu, u sličnoj mjeri kao što je opaženo u bolesnika s alergijskom astmom. Ukupne razine IgE u serumu povećale su se zbog stvaranja kompleksa omalizumab-IgE koji imaju sporiju stopu eliminacije u usporedbi sa slobodnim IgE.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Alergijska astma

Odrasli i adolescenti ≥12 godina

Djelotvornost i sigurnost omalizumaba dokazani su u 28-tjednom dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (studija 1) koje je uključivalo 419 bolesnika s teškom alergijskom astmom, starosti 12-79 godina, koji su imali smanjenu funkciju pluća (FEV₁ 40-80% predviđenoga) i slabu kontrolu simptoma astme usprkos primanju visokih doza inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućih beta2-agonista. Prikladni bolesnici imali su višestruke egzacerbacije astme koje su zahtijevale liječenje sistemskim kortikosteroidima, ili su bili hospitalizirani, ili primljeni na odjel hitne pomoći zbog teške egzacerbacije astme u prošloj godini, usprkos kontinuiranom liječenju visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućim beta2-agonistom. Supkutani omalizumab ili placebo primjenjivani su kao dodatna terapija uz >1000 mikrograma beklometazon-dipropionata (ili ekvivalenta) s dugodjelujućim beta2-agonistom. Terapije održavanja oralnim kortikosteroidima, teofilinom i leukotrienskim modifikatorima bile su dopuštene (22%, 27%, odnosno 35% bolesnika).

Stopa egzacerbacija astme koje su zahtijevale liječenje visokim dozama sistemskih kortikosteroida bila je primarni cilj ispitivanja. Omalizumab je smanjio stopu egzacerbacija astme za 19% ($p = 0,153$). Ostala ispitivanja koja su pokazala statističku značajnost ($p < 0,05$) u korist omalizumaba uključivala su smanjenje teških egzacerbacija (kada je funkcija pluća bolesnika bila smanjena na ispod 60% osobne najbolje vrijednosti te je bilo potrebno uvesti sistemske kortikosteroide) te u hitnim prijemima vezanim uz astmu (objedinjuju hospitalizacije, odjel hitne pomoći i neplanirane posjete liječniku), kao i poboljšanje u Ukupnoj liječničkoj procjeni učinkovitosti liječenja, kvaliteti života u odnosu na astmu (Asthma-related Quality of Life, AQL), simptomima astme i funkciji pluća.

U analizi podskupine bolesnici s ukupnim IgE ≥ 76 IU/ml prije liječenja imali su veću vjerojatnost klinički značajne koristi od omalizumaba. Omalizumab je kod tih bolesnika u studiji 1 smanjio stopu egzacerbacija astme za 40% ($p = 0,002$). Osim toga, u populaciji s ukupnim IgE ≥ 76 IU/ml više bolesnika je imalo klinički značajne odgovore u cijelom omalizumab programu ispitivanja teške astme. Tablica 5 uključuje rezultate iz populacije studije 1.

Tablica 5 Rezultati studije 1

	Cijela populacija studije 1	
	Omalizumab N=209	Placebo N=210
Egzacerbacije astme		
Stopa tijekom 28-tjednog perioda	0,74	0,92
% smanjenja, p-vrijednost za omjer stopa	19,4%, $p = 0,153$	
Egzacerbacije teške astme		
Stopa tijekom 28-tjednog perioda	0,24	0,48
% smanjenja, p-vrijednost za omjer stopa	50,1%, $p = 0,002$	
Odlasci u hitnu pomoć		
Stopa tijekom 28-tjednog perioda	0,24	0,43
% smanjenja, p-vrijednost za omjer stopa	43,9%, $p = 0,038$	
Ukupna liječnička procjena		
% bolesnika s odgovorom *	60,5%	42,8%
p-vrijednost **	$< 0,001$	
AQL poboljšanje		
% bolesnika s $\geq 0,5$ poboljšanja	60,8%	47,8%
p-vrijednost	0,008	
* značajno poboljšanje ili potpuna kontrola		
** p-vrijednost za ukupnu raspodjelu procjena		

Ispitivanje 2 procjenjivalo je djelotvornost i sigurnost omalizumaba u populaciji od 312 bolesnika s teškom alergijskom astmom koji su bili podudarni s populacijom iz studije 1. U ovom otvorenom ispitivanju liječenje omalizumabom dovelo je do 61% smanjenja stope klinički značajne egzacerbacije astme u usporedbi sa samo uobičajenom postojećom terapijom astme.

Četiri dodatna, velika, placebo kontrolirana, suportivna ispitivanja, s trajanjem od 28 do 52 tjedna na 1722 odrasle osobe i adolescenta (studije 3, 4, 5, 6) procjenjivala su djelotvornost i sigurnost omalizumaba u bolesnika s teškom perzistentnom astmom. Većina bolesnika nije bila odgovarajuće kontrolirana, no primali su manje istodobne terapije za astmu nego bolesnici u studijama 1 ili 2. Studije 3-5 su kao primarni ishod ispitivanja imale egzacerbacije, dok je studija 6 primarno ispitivala uštedu inhalacijskih kortikosteroida.

U ispitivanjima 3, 4 i 5 bolesnici liječeni omalizumabom imali su smanjenja u stopama egzacerbacija astme od 37,5% ($p = 0,027$), 40,3% ($p < 0,001$), odnosno 57,6% ($p < 0,001$) u usporedbi s placebo.

U ispitivanju 6 značajno više bolesnika s teškom alergijskom astmom liječenih omalizumabom bilo je u mogućnosti smanjiti dozu flutikazona na ≤ 500 mikrograma/dan bez pogoršanja kontrole astme (60,3%) u usporedbi s placebo skupinom (45,8%, $p < 0,05$).

Upitnik Juniper Asthma-related Quality of Life korišten je za mjerenje bodova kvalitete života. U svih šest ispitivanja primijećeno je statistički značajno povećanje bodova kvalitete života od početnih vrijednosti kod bolesnika liječenih omalizumabom u odnosu na placebo ili kontrolnu skupinu.

Ukupna liječnička procjena učinkovitosti liječenja:

Ukupna liječnička procjena je provedena u pet od gore navedenih ispitivanja kao opsežno mjerenje kontrole astme koje je provodio liječnik. Liječnik je mogao uzeti u obzir PEF (engl. *peak expiratory flow*; vršni ekspiracijski protok), simptome tijekom dana i noći, primjenu lijeka za hitne slučajeve, spirometriju i egzacerbacije. U svih pet ispitivanja utvrđeno je da je značajno veći udio bolesnika liječenih omalizumabom postigao ili značajno poboljšanje ili potpunu kontrolu astme u usporedbi s bolesnicima na placebo.

Djeca od 6 do <12 godina

Primarni podaci koji podupiru sigurnost i djelotvornost omalizumab u skupini od 6 do <12 godina dolaze iz jednog randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog multicentričnog ispitivanja (studija 7).

Studija 7 bila je placebo kontrolirano ispitivanje koje je uključivalo specifičnu podskupinu bolesnika (n=235), kao što je definirano u trenutnoj indikaciji, koji su bili liječeni visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida (što odgovara ≥ 500 $\mu\text{g/dan}$ flutikazona) i dugodjelujućim beta-agonistom.

Klinički značajna egzacerbacija definirana je kao pogoršanje simptoma astme prema kliničkoj procjeni ispitivača koje zahtijeva udvostručenje doze inhalacijskih kortikosteroida s početka ispitivanja tijekom najmanje 3 dana i/ili liječenje sistemskim (oralnim ili intravenskim) kortikosteroidima za hitne slučajeve tijekom najmanje 3 dana.

U specifičnoj podskupini bolesnika na visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida skupina liječena omalizumabom imala je statistički značajno nižu stopu klinički značajnih egzacerbacija astme u odnosu na placebo skupinu. U 24. tjednu razlika u stopama između terapijskih skupina bila je 34%-tno smanjenje (omjer stopa 0,662, $p=0,047$) kod bolesnika liječenih omalizumabom u odnosu na placebo. U drugom dvostruko slijepom 28-tjednom razdoblju liječenja razlika u stopama između terapijskih skupina bila je 63%-tno smanjenje (omjer stopa 0,37, $p<0,001$) kod bolesnika liječenih omalizumabom u odnosu na placebo.

Tijekom 52-tjednog razdoblja dvostruko slijepo terapije (uključujući 24-tjednu fazu primjene steroida u fiksnoj dozi i 28-tjednu fazu prilagođavanja doze steroida) razlika u stopama između terapijskih skupina bila je 50%-tno (omjer stopa 0,504, $p<0,001$) relativno smanjenje egzacerbacija kod bolesnika liječenih omalizumabom.

Skupina liječena omalizumabom pokazala je veća smanjenja u uporabi beta-agonista za hitne slučajeve u odnosu na placebo skupinu na kraju 52-tjednog razdoblja liječenja, iako razlika između terapijskih skupina nije bila statistički značajna. U globalnoj procjeni učinkovitosti terapije na kraju 52-tjednog razdoblja dvostruko slijepo terapije u podskupini teških bolesnika na visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida s dugo-djelujućim beta-agonistima udio bolesnika kod kojih je učinkovitost liječenja ocijenjena „odličnom“ bio je veći, a udjeli kod kojih je učinkovitost liječenja ocijenjena „umjerenom“ ili „slabom“ bili su manji u skupini liječenoj omalizumabom u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Razlika između skupina bila je statistički značajna ($p<0,001$) dok nije bilo razlike između skupina koje su primale omalizumab i placebo u bolesnikovoj subjektivnoj procjeni na upitnicima kvalitete života.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Sigurnost i djelotvornost omalizumaba ocijenjene su u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u bolesnika s KRSsNP-om (Tablica 7). Bolesnici su primali omalizumab ili placebo supkutano svaka 2 ili 4 tjedna (vidjeti dio 4.2). Svi bolesnici primali su osnovnu terapiju intranazalnim mometazonom tijekom ispitivanja. Prethodna sinonazalna operacija ili prethodna uporaba sistemskih kortikosteroida nisu bile nužne za uključivanje u ispitivanja. Bolesnici su primali omalizumab ili placebo tijekom 24 tjedna, nakon čega je slijedilo 4-tjedno razdoblje praćenja. Demografski podaci i početna obilježja, uključujući alergijske komorbiditete, opisani su u Tablici 6.

Tablica 6 Demografski podaci i početna obilježja ispitivanja nosnih polipa

Parametar	Ispitivanje nosnih polipa 1 N=138	Ispitivanje nosnih polipa 2 N=127
Srednja vrijednost dobi (godine) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% muškaraca	63,8	65,4
Bolesnici koji su primjenjivali sistemske kortikosteroide u prethodnoj godini (%)	18,8	26,0
Rezultat bilateralne endoskopije nosnih polipa (NPS): srednja vrijednost (SD), raspon 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Rezultat za nazalnu kongestiju (NCS): srednja vrijednost (SD), raspon 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Rezultat za osjet mirisa: srednja vrijednost (SD), raspon 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Ukupni rezultat SNOT-22: srednja vrijednost (SD) raspon 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Eozinofili u krvi (stanice/ μ l): srednja vrijednost (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Ukupni IgE IU/ml: srednja vrijednost (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
blaga (%)	37,8	32,5
umjerena (%)	58,1	58,4
teška (%)	4,1	9,1
Respiratorna bolest pogoršana aspirinom (%)	19,6	35,4
Alergijski rinitis	43,5	42,5

SD = standardna devijacija; SNOT-22 = upitnik za procjenu 22 sinonazalna simptoma; IgE = imunoglobulin E; IU = međunarodne jedinice. Kod NPS-a, NCS-a i SNOT-22, viši rezultati ukazuju na veću težinu bolesti.

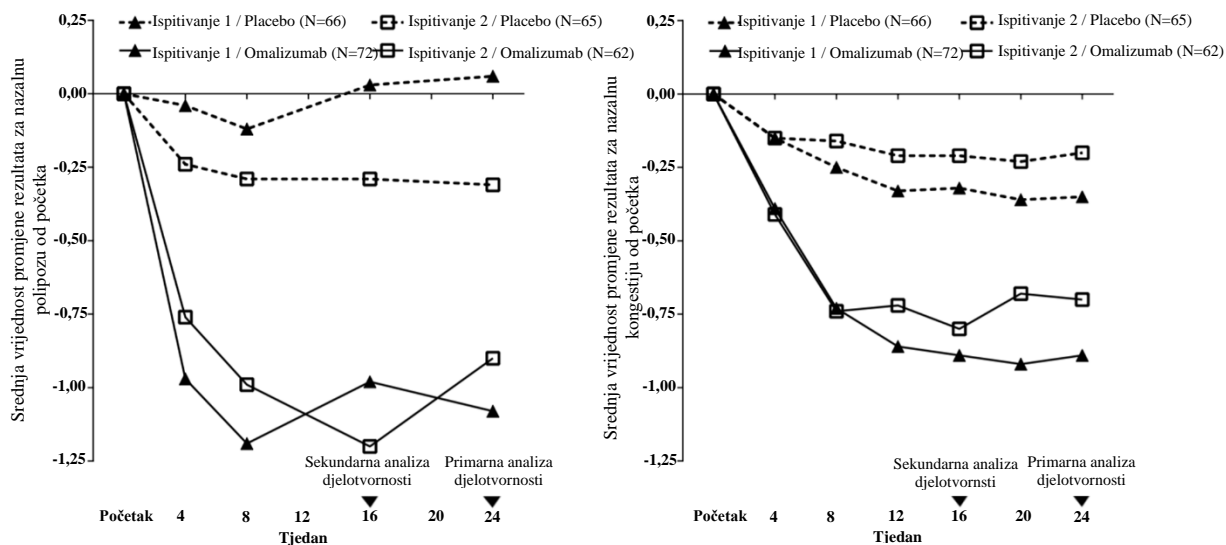
Mjere ko-primarnih ishoda bile su rezultat bilateralne endoskopije nosnih polipa (NPS) i prosječni dnevni rezultat za nazalnu kongestiju (NCS) u 24. tjednu. U oba ispitivanja nosnih polipa 1 i 2, bolesnici koji su primali omalizumab imali su statistički značajno veća poboljšanja NPS-a i prosječnog tjednog NCS-a u 24. tjednu u odnosu na početak praćenja, u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Rezultati ispitivanja nosnih polipa 1 i 2 prikazani su u Tablici 7.

Tablica 7 Promjena u kliničkim rezultatima u 24. tjednu u odnosu na početne vrijednosti u ispitivanju nosnih polipa 1, ispitivanju nosnih polipa 2 i objedinjenim podacima oba ispitivanja

	Ispitivanje nosnih polipa 1		Ispitivanje nosnih polipa 2		Objedinjeni rezultati za nosne polipe	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Rezultat za nosne polipe (NPS)						
Početna srednja vrijednost	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Razlika (95% CI)	-1,14 (-1,59; -0,69)		-0,59 (-1,05; -0,12)		-0,86 (-1,18; -0,54)	
p-vrijednost	<0,0001		0,0140		<0,0001	
7-dnevni prosjek dnevnog rezultata za nazalnu kongestiju						
Početna srednja vrijednost	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Razlika (95% CI)	-0,55 (-0,84; -0,25)		-0,50 (-0,80; -0,19)		-0,52 (-0,73; -0,31)	
p-vrijednosti	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Početna srednja vrijednost	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Razlika (95% CI)	-1,91 (-2,85; -0,96)		-2,09 (-3,00; -1,18)		-1,98 (-2,63; -1,33)	
p-vrijednost	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Početna srednja vrijednost	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Razlika (95% CI)	-16,12 (-21,86; -10,38)		-15,04 (-21,26; -8,82)		-15,36 (-19,57; -11,16)	
p-vrijednost (MID = 8,9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Početna srednja vrijednost	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Razlika (95% CI)	3,81 (1,38; 6,24)		3,86 (1,57; 6,15)		3,84 (2,17; 5,51)	
p-vrijednost	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=dobiveno metodom najmanjih kvadrata; CI = interval pouzdanosti; TNSS = ukupni rezultat za nosne simptome; SNOT-22 = upitnik za procjenu 22 sinonazalna simptoma; UPSIT = test prepoznavanja mirisa prema Sveučilištu u Pennsylvaniji; MID = minimalna važna razlika.

Slika 1 Srednja vrijednost promjene rezultata za nazalnu kongestiju od početka i srednja vrijednost promjene rezultata za nosne polipe od početka praćenja, prema liječenoj skupini u ispitivanjima nosnih polipa 1 i 2



U unaprijed određenoj objedinjenoj analizi liječenja za hitno ublažavanje simptoma (sistemski kortikosteroidi tijekom ≥ 3 uzastopna dana ili nazalna polipektomija) tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja, udio bolesnika kojima je bilo potrebno liječenje za hitno ublažavanje simptoma bio je niži kod onih koji su primali omalizumab u usporedbi s onima koji su primali placebo (2,3% u odnosu na 6,2%). Omjer izgleda za uzimanje lijeka za hitno ublažavanje simptoma kod bolesnika koji su primali omalizumab u usporedbi s onima koji su primali placebo bio je 0,38 (95% CI: 0,10; 1,49). Nije bilo prijavljenih sinonazalnih operacija ni u jednom ispitivanju.

U otvorenom nastavku ispitivanja ocijenjena je dugotrajna djelotvornost i sigurnost omalizumab u bolesnika s KRSsNP-om koji su sudjelovali u ispitivanjima nosnih polipa 1 i 2. Podaci o djelotvornosti iz ovog ispitivanja upućuju da se klinička korist navedena u 24. tjednu održala do 52. tjedna. Sigurnosni podaci su općenito bili u skladu s poznatim sigurnosnim profilom omalizumaba.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika omalizumaba ispitivana je u odraslih bolesnika i adolescenata s alergijskom astmom te odraslih bolesnika s KRSsNP-om. Opće farmakokinetičke karakteristike omalizumaba slične su u ovim populacijama bolesnika.

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene omalizumab je apsorbiran s prosječnom apsolutnom bioraspodivnošću od 62%. Nakon pojedinačne supkutane doze u odraslih bolesnika i adolescenata s astmom omalizumab se apsorbirao polako, postižući vršne koncentracije u serumu nakon prosječno 7-8 dana. Farmakokinetika omalizumaba je linearna u dozama većim od 0,5 mg/kg. Nakon višekratnih doza omalizumaba površine ispod krivulje ovisnosti koncentracije u serumu o vremenu, od dana 0 do dana 14, u stanju dinamičke ravnoteže bile su do 6 puta veće od onih nakon prve doze.

Primjena Xolaira proizvedenog u liofiliziranoj ili tekućoj formulaciji rezultirala je sličnim profilima koncentracije u serumu u ovisnosti o vremenu za omalizumab.

Distribucija

In vitro omalizumab stvara komplekse s IgE ograničene veličine. Precipitirajući kompleksi i kompleksi molekulske mase veće od milijun daltona nisu opaženi *in vitro* niti *in vivo*. Prividni volumen distribucije u bolesnika nakon supkutane primjene iznosio je 78 ± 32 ml/kg.

Eliminacija

Klirens omalizumaba uključuje procese IgG klirensa, kao i klirens putem specifičnog vezanja i stvaranja kompleksa s njegovim ciljnim ligandom, IgE. Eliminacija IgG u jetri uključuje razgradnju u retikuloendotelnom sustavu i stanicama endotela. Nerazgrađeni IgG se isto tako izlučuje putem žuči. U bolesnika s astmom poluvrijeme eliminacije omalizumaba iz seruma prosječno je iznosilo 26 dana, s prividnim klirensom od prosječno $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dan. Osim toga, udvostručenje tjelesne težine približno je udvostručilo prividni klirens.

Karakteristike po populacijama bolesnika

Starost, rasa/etnička pripadnost, spol, indeks tjelesne mase

Populacijska farmakokinetika omalizumaba analizirana je radi procjene učinaka demografskih karakteristika. Analize ovih ograničenih podataka upućuju da nije potrebno prilagođavanje doze glede životne dobi (6-76 godina za bolesnike s alergijskom astmom, 18 do 75 godina za bolesnike s KRSsNP-om), rase/etničke pripadnosti, spola ili indeksa tjelesne mase (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nema podataka o farmakokinetici i farmakodinamici u bolesnika s bubrežnim ili jetrenim oštećenjem (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnost omalizumaba ispitivana je u cynomolgus majmuna, budući da se omalizumab veže na IgE cynomolgusa i ljudi sa sličnim afinitetom. Protutijela na omalizumab otkrivena su u nekih majmuna nakon ponavljane supkutane ili intravenske primjene. Očigledna toksičnost, poput bolesti posredovane imunokompleksima ili citotoksičnosti ovisne o komplementu nije, međutim, uočena. Nije bilo dokaza o anafilaktičkom odgovoru zbog degranulacije mastocita u cynomolgus majmuna.

Nečovjekolike vrste primata (i odrasle i mlađe životinje) dobro su podnosile kroničnu primjenu omalizumaba u visokim dozama (sve do 250 mg/kg) (barem 14 puta veće od najveće preporučene kliničke doze u mg/kg prema tablici s preporučenim dozama) uz izuzetak smanjenja broja trombocita u krvi povezanog s dozom i ovisnog o dobi, uz veću osjetljivost u mlađih životinja. Koncentracija u serumu potrebna za postizanje 50%-tnog pada trombocita prema početnoj vrijednosti u odraslih cynomolgus majmuna bila je otprilike 4 do 20 puta viša od očekivanih najviših kliničkih koncentracija u serumu. Osim toga, u cynomolgus majmuna su primijećeni akutno krvarenje i upala na mjestu injekcije.

S omalizumabom nisu provedena formalna ispitivanja karcinogenosti.

U reprodukcijским studijama cynomolgus majmuna supkutane doze do 75 mg/kg tjedno (najmanje 8 puta veća od preporučene kliničke doze u mg/kg tijekom 4 tjedna) nisu izazvale toksičnost kod majke, embriotoksičnost ili teratogenost tijekom primjene kroz period organogeneze te nisu izazvale nuspojave vezane uz fetalni i neonatalni rast tijekom primjene kroz period kasne trudnoće, porođaja i dojenja.

Omalizumab se u cynomolgus majmuna izlučuje u mlijeku. Razine omalizumaba u mlijeku su iznosile 0,15% koncentracije u serumu majke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

Saharoza
Histidin
Histidinklorid hidrat
Polisorbat 20

Otapalo

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Nakon pripreme

Kemijska i fizikalna stabilnost pripremljenog lijeka dokazana je tijekom 8 sati pri 2°C do 8°C te tijekom 4 sata pri 30°C.

S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja su odgovornost osobe koja primjenjuje lijek, a ne bi smjeli biti dulji od 8 sati pri 2°C do 8°C ili 2 sata pri 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica s praškom: prozirna, bezbojna staklena bočica tip I s čepom od butilne gume i sivom „flip-off“ zaštitnom kapicom.

Ampula s otapalom: prozirna, bezbojna staklena ampula tip I koja sadrži 2 ml vode za injekcije.

Pakiranje sadrži jednu bočicu s praškom za otopinu za injekciju i jednu ampulu s vodom za injekcije.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Xolair 75 mg prašak za otopinu za injekciju dolazi u bočici za jednokratnu uporabu.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah nakon rekonstitucije (vidjeti dio 6.3).

Liofiliziranom lijeku potrebno je 15-20 minuta da se otopi, premda u nekim slučajevima to može trajati duže. Potpuno rekonstituirani lijek je bistar do lagano opalescentan, bezbojan do blijedo smeđkasto-žute boje i može imati malo mjehurića ili pjene oko rubova bočice. Zbog viskoznosti rekonstituiranog lijeka potrebno je osigurati da se izvuče sav lijek iz bočice prije istiskivanja zraka ili suviška otopine iz štrcaljke, kako bi se dobilo 0,6 ml.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. listopada 2005.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22. lipnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 150 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 150 mg omalizumaba*.

Nakon pripreme, jedna bočica sadrži 125 mg/ml omalizumaba (150 mg u 1,2 ml).

* Omalizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno iz stanične linije jajnika sisavca kineskog hrčka (CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak: bijeli do bjelkasti liofilizat

Otapalo: bistra i bezbojna otopina

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Alergijska astma

Xolair je indiciran u odraslih, adolescenata i djece (6 do <12 godina).

Liječenje Xolairom treba razmotriti samo kod bolesnika s dokazanom IgE (imunoglobulin E) posredovanom astmom (vidjeti dio 4.2).

Odrasli i adolescenti (12 godina i više)

Xolair je indiciran kao dodatna terapija za poboljšanje kontrole astme u bolesnika s teškom perzistentnom alergijskom astmom koji imaju pozitivan kožni test ili *in vitro* reaktivnost na cjelogodišnji inhalacijski alergen te koji imaju smanjenu funkciju pluća ($FEV_1 < 80\%$) kao i česte simptome tijekom dana ili buđenja tijekom noći i koji imaju višestruke dokumentirane teške egzacerbacije astme, usprkos visokim dnevnim dozama inhalacijskih kortikosteroida uz dugodjelujući inhalacijski beta2-agonist.

Djeca (6 do <12 godina)

Xolair je indiciran kao dodatna terapija za poboljšanje kontrole astme u bolesnika s teškom perzistentnom alergijskom astmom koji imaju pozitivan kožni test ili *in vitro* reaktivnost na cjelogodišnji inhalacijski alergen, kao i česte simptome tijekom dana ili buđenja tijekom noći i koji imaju višestruke dokumentirane teške egzacerbacije astme, usprkos visokim dnevnim dozama inhalacijskih kortikosteroida uz dugodjelujući inhalacijski beta2-agonist.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Xolair je indiciran kao dodatak terapiji intranazalnim kortikosteroidima za liječenje odraslih bolesnika (18 godina i više) s teškim KRSsNP-om kod kojih se terapijom intranazalnim kortikosteroidima ne postiže odgovarajuća kontrola bolesti.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Xolair je indiciran kao dodatna terapija za liječenje kronične spontane urtikarije u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 i više godina) s neodgovarajućim odgovorom na liječenje antagonistima H1 histaminskih receptora.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju teške perzistentne astme, kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima (KRSsNP) ili kronične spontane urtikarije.

Doziranje

Alergijska astma i kronični rinosinuitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Ista pravila doziranja vrijede za alergijsku astmu i kronični rinosinuitis s nosnim polipima (KRSsNP). Odgovarajuća doza i učestalost doziranja omalizumaba za ova stanja uvjetovana je početnom IgE vrijednošću (IU/ml) izmjerenom prije početka liječenja, kao i tjelesnom težinom (kg). Bolesnicima treba, prije primjene inicijalne doze, odrediti razinu IgE pomoću bilo kojeg komercijalnog testa za ukupni IgE u serumu kako bi im se utvrdila doza. Na temelju ovih rezultata, za svaku primjenu može biti potrebno 75 do 600 mg omalizumaba u 1 do 4 injekcije.

Bolesnici s alergijskom astmom s početnim IgE nižim od 76 IU/ml imaju manju vjerojatnost koristi liječenja (vidjeti dio 5.1). Kod odraslih bolesnika i adolescenata s IgE nižim od 76 IU/ml te kod djece (6 do <12 godina) s IgE nižim od 200 IU/ml liječnici propisivači moraju nedvojbeno utvrditi *in vitro* reaktivnost (RAST) na cjelogodišnji alergen prije početka terapije.

Pogledati Tablicu 1 za shemu konverzije te Tablice 2 i 3 za sheme određivanja doze.

Omalizumab se ne smije davati bolesnicima čije su početne IgE vrijednosti ili tjelesna težina u kilogramima izvan granica tablice za doziranje.

Najveća preporučena doza iznosi 600 mg omalizumaba svaka dva tjedna.

Tablica 1 Konverzija doze u broj bočica, broj injekcija i ukupni injekcijski volumen za svaku primjenu

Doza (mg)	Broj bočica		Broj injekcija	Ukupni injekcijski volumen (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = maksimalno dobiven volumen po bočici (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = maksimalno dobiven volumen po bočici (Xolair 150 mg).

^c ili primjena 0,6 ml iz bočice sa 150 mg.

Tablica 2 PRIMJENA SVAKA 4 TJEDNA. Doze omalizumaba (miligrami po dozi) koje se primjenjuju supkutanom injekcijom svaka 4 tjedna

Početni IgE (IU/ml)	Tjelesna težina (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										

PRIMJENA SVAKA 2 TJEDNA
VIDJETI TABLICU 3

*Tjelesne težine ispod 30 kg nisu bile ispitivane u pivotalnim ispitivanjima za KRSsNP.

Tablica 3 PRIMJENA SVAKA 2 TJEDNA. Doze omalizumaba (miligrami po dozi) koje se primjenjuju supkutanom injekcijom svaka 2 tjedna

Početni IgE (IU/ml)	Tjelesna težina (kg)													
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150				
≥30-100	PRIMJENA SVAKA 4 TJEDNA VIDJETI TABLICU 2													
>100-200														
>200-300														
>300-400														
>400-500														
>500-600														
>600-700														
>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	Nema dovoljno podataka za preporuku doze								
>1200-1300	300	375	450	525										
>1300-1500	300	375	525	600										

*Tjelesne težine ispod 30 kg nisu bile ispitivane u pivotalnim ispitivanjima za KRSsNP.

Trajanje liječenja, praćenje i prilagođavanje doze

Alergijska astma

Xolair je namijenjen za dugotrajnu terapiju. Klinička ispitivanja su pokazala kako je potrebno najmanje 12-16 tjedana da se terapija pokaže učinkovitom. U 16. tjednu nakon uvođenja terapije Xolairom, a prije nastavka primjene injekcija, učinkovitost liječenja bolesnika treba procijeniti njegov liječnik. Odluku o nastavku primjene nakon 16. tjedna, ili u sljedećim prilikama, treba temeljiti na tome je li uočeno značajno poboljšanje u ukupnoj kontroli astme (vidjeti dio 5.1, Ukupna liječnička procjena učinkovitosti liječenja).

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

U kliničkim ispitivanjima za KRSsNP, u 4. tjednu opažene su promjene rezultata za nosne polipe (engl. *nasal polyps score*, NPS) i rezultata za nazalnu kongestiju (engl. *nasal congestion score*, NCS). Potreba za nastavkom terapije treba se periodički ponovno procijeniti na temelju bolesnikove težine bolesti i razine kontrole simptoma.

Alergijska astma i kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Prekid liječenja općenito rezultira povratom povišenih razina slobodnog IgE i povezanih simptoma. Razine ukupnog IgE su povišene tijekom liječenja i ostaju povišene sve do godinu dana nakon prekida liječenja. Stoga se ponovno određivanje razine IgE tijekom liječenja ne može koristiti kao pokazatelj za određivanje doze. Određivanje doze nakon prekida liječenja koje traje manje od godinu dana treba se temeljiti na razinama IgE u serumu koje su dobivene prilikom određivanja početne doze. Ukoliko je liječenje bilo prekinuto godinu dana ili više, razine ukupnog IgE u serumu mogu se ponovno odrediti radi određivanja doze.

Doze treba prilagođavati uslijed značajnih promjena tjelesne težine (vidjeti Tablice 2 i 3).

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Preporučena doza je 300 mg supkutanom injekcijom svaka četiri tjedna.

Liječnicima koji propisuju lijek savjetuje se da periodički ponovno procjene potrebu za nastavkom terapije.

Iskustva iz kliničkih ispitivanja s dugoročnim liječenjem u ovoj indikaciji opisana su u dijelu 5.1.

Posebne populacije

Starije osobe (65 godina i više)

Postojeći podaci o primjeni omalizumaba u bolesnika starijih od 65 godina su ograničeni, ali ne postoje podaci koji bi upućivali da stariji bolesnici zahtijevaju različito doziranje od mlađih odraslih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nisu provedena ispitivanja učinka oštećenja funkcije bubrega ili jetre na farmakokinetiku omalizumaba. Budući da u klirensu omalizumaba pri kliničkim dozama dominira retikuloendotelni sustav (RES), nije vjerojatno da će se klirens promijeniti zbog oštećenja funkcije bubrega ili jetre. Iako se kod ovih bolesnika ne preporučuje posebno prilagođavanje doze, omalizumab se treba davati s oprezom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

U alergijskoj astmi, sigurnost i djelotvornost omalizumaba u bolesnika ispod 6 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

U KRSsNP-u, sigurnost i djelotvornost omalizumaba u bolesnika ispod 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Kod kronične spontane urtikarije, sigurnost i djelotvornost omalizumaba u bolesnika ispod 12 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo za supkutanu primjenu. Omalizumab se ne smije primjenjivati intravenskim ili intramuskularnim putem.

Doze veće od 150 mg (Tablica 1) potrebno je podijeliti na dva ili više mjesta primjene injekcije.

Xolair prašak i otapalo za otopinu za injekciju smije primjenjivati samo zdravstveni radnik.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6 te također dio s informacijama za zdravstvenog radnika u Uputi o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Općenito

Omalizumab nije indiciran za liječenje akutnih egzacerbacija astme, akutnog bronhospazma ili astmatskog statusa.

Omalizumab nije ispitivan u bolesnika sa sindromom hiperimunoglobulinemije E ili alergijskom bronhopulmonalnom aspergilozom, kao ni za prevenciju anafilaktičkih reakcija, uključujući one izazvane alergijom na hranu, atopijskog dermatitisa ili alergijskog rinitisa. Omalizumab nije indiciran za liječenje ovih stanja.

Terapija omalizumabom nije ispitivana u bolesnika s autoimunim bolestima, stanjima koja su posredovana imunokompleksom, kao ni u bolesnika s prethodno postojećim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.2). Prilikom primjene omalizumaba u ovim populacijama bolesnika potreban je oprez.

Ne preporučuje se nagli prekid primjene sistemskih ili inhalacijskih kortikosteroida nakon uvođenja terapije omalizumabom kod alergijske astme ili KRSsNP-a. Smanjenje doze kortikosteroida treba se obavljati pod izravnim nadzorom liječnika te, po potrebi, postupno provoditi.

Poremećaji imunološkog sustava

Alergijske reakcije tipa I

Lokalne ili sustavne alergijske reakcije tipa I, uključujući anafilaksiju i anafilaktički šok, mogu se javiti pri uzimanju omalizumaba, čak i nakon dugotrajnog liječenja. Međutim, većina tih reakcija javila se unutar 2 sata nakon prve i sljedećih injekcija omalizumaba, no neke su započele nakon više od 2 sata, pa čak i nakon više od 24 sata nakon injekcije. Većina anafilaktičkih reakcija pojavila se uz prve 3 doze omalizumaba. Anamneza anafilaksije koja nije bila povezana s omalizumabom može biti čimbenik rizika za pojavu anafilaksije nakon primjene omalizumaba. Stoga lijekovi za liječenje anafilaktičkih reakcija trebaju uvijek biti dostupni za slučaj da je potrebna njihova hitna primjena nakon davanja omalizumaba. Ako dođe do anafilaktičke ili neke druge ozbiljne alergijske reakcije, mora se odmah prekinuti primjena omalizumaba i započeti odgovarajuća terapija. Bolesnike treba obavijestiti da su takve reakcije moguće i da je potrebno zatražiti hitnu liječničku pomoć ukoliko se jave alergijske reakcije.

Protutijela na omalizumab otkrivena su u malom broju bolesnika u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Klinički značaj protutijela na omalizumab nije dobro poznat.

Serumska bolest

Serumska bolest i reakcije poput serumske bolesti, koje su odgođene alergijske reakcije tipa III, uočene su kod bolesnika liječenih humaniziranim monoklonskim protutijelima uključujući i omalizumab. Predloženi patofiziološki mehanizam uključuje stvaranje imunokompleksa i njihovo taloženje uslijed razvoja protutijela na omalizumab. Početak je obično nastupio 1-5 dana nakon primjene prve ili sljedećih injekcija, a također i nakon dugotrajnog liječenja. Simptomi koji upućuju na serumsku bolest uključuju artritis/artralgije, osip (urtikarija ili drugi oblici), vrućicu i limfadenopatiju. Antihistaminici i kortikosteroidi mogu biti korisni u prevenciji ili liječenju ovog poremećaja, a bolesnike treba uputiti da prijavljuju bilo koje sumnjive simptome.

Churg-Straussov sindrom i hipereozinofilni sindrom

Bolesnici s teškom astmom mogu rijetko oboljeti od sistemskog hipereozinofilnog sindroma ili alergijskog eozinofilnog granulomatoznog vaskulitisa (Churg-Straussov sindrom), a oba se uglavnom liječe sistemskim kortikosteroidima.

U rijetkim slučajevima bolesnici na terapiji antiastmaticima, uključujući omalizumab, mogu dobiti ili razviti sistemsku eozinofiliju i vaskulitis. Ovi događaji su često povezani sa smanjenjem doze oralnih kortikosteroida.

U tih bolesnika liječnici trebaju pripaziti na razvoj izražene eozinofilije, vaskulitičnog osipa, pogoršanja plućnih simptoma, abnormalnosti paranazalnih sinusa, srčanih komplikacija i/ili neuropatije.

Kod svih teških slučajeva s gore navedenim poremećajima imunološkog sustava treba razmotriti prekid liječenja omalizumabom.

Parazitske infekcije (helmintima)

IgE može biti uključen u imunološki odgovor kod nekih helmintijaza. U bolesnika s kroničnim visokim rizikom od helmintijaze placebo kontrolirano ispitivanje u bolesnika s alergijom pokazalo je blago povećanje stope infekcija uz omalizumab, iako su tijekom, težina i odgovor na liječenje infekcije ostali nepromijenjeni. Stopa helmintijaza u ukupnom kliničkom programu, koji nije bio dizajniran za otkrivanje takvih infekcija, bila je manja od 1 na 1000 bolesnika. Međutim, potreban je oprez kod bolesnika s visokim rizikom od helmintijaza, posebno u slučaju putovanja u područja s endemskim helmintijazama. Ukoliko bolesnici ne reagiraju na preporučeno liječenje antihelminticima, potrebno je razmotriti prekid primjene omalizumaba.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da IgE mogu biti uključeni u imunološki odgovor na neke infekcije helmintima, omalizumab može posredno smanjiti djelotvornost lijekova koji se koriste za liječenje helmintijaza ili drugih infekcija parazitima (vidjeti dio 4.4).

U klirens omalizumaba nisu uključeni citokrom P450 enzimi, pumpe za izbacivanje i mehanizmi vezanja proteina, stoga ima malo mogućnosti za interakcije tipa lijek-lijek. Ispitivanja interakcija omalizumaba s lijekovima ili cjepivima nisu provedena. Ne postoji farmakološki razlog zbog kojeg bi se mogle očekivati interakcije omalizumaba s lijekovima koji se obično propisuju za liječenje astme, KRSsNP-a ili KSU-a.

Alergijska astma

U kliničkim ispitivanjima omalizumab se obično primjenjivao zajedno s inhalacijskim i oralnim kortikosteroidima, inhalacijskim kratkodjelujućim i dugodjelujućim beta-agonistima, leukotrienskim modifikatorima, teofilinima i oralnim antihistaminicima. Nije bilo pokazatelja da su ovi drugi, često korišteni lijekovi za astmu promijenili sigurnost omalizumaba. Postoje ograničeni podaci o uporabi omalizumaba u kombinaciji sa specifičnom imunoterapijom (terapija hiposenzibilizacije). U kliničkom ispitivanju u kojem je omalizumab primijenjen uz imunoterapiju nisu nađene razlike u sigurnosti i djelotvornosti omalizumaba u kombinaciji sa specifičnom imunoterapijom u odnosu na primjenu samog omalizumaba.

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima (KRSsNP)

U kliničkim ispitivanjima, prema planu ispitivanja, omalizumab se primjenjivao s intranazalnim mometazonom u spreju. Drugi lijekovi koji se često istodobno primjenjuju uključivali su druge intranazalne kortikosteroide, bronhodilatatore, antihistaminike, antagoniste leukotrienskih receptora, adrenergike/simpatomimetike i lokalne nazalne anestetike. Nije bilo naznaka da je sigurnost omalizumab promijenjena istodobnom primjenom ovih drugih često primjenjivanih lijekova.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

U kliničkim ispitivanjima KSU-a, omalizumab se primjenjivao zajedno s antihistaminicima (anti-H1, anti-H2) i antagonistima leukotrienskih receptora. Nije bilo dokaza da je sigurnost omalizumaba bila promijenjena kada se koristio s tim lijekovima u odnosu na njegov poznati sigurnosni profil kod alergijske astme. Nadalje, populacijska farmakokinetička analiza nije pokazala nikakav relevantan učinak H2 antihistaminika i antagonista leukotrienskih receptora na farmakokinetiku omalizumaba (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Klinička ispitivanja KSU-a uključivala su neke bolesnike u dobi od 12 do 17 godina koji su uzimali omalizumab zajedno s antihistaminicima (anti-H1, anti-H2) i antagonistima leukotrienskih receptora. Nisu provedena ispitivanja u djece mlađe od 12 godina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci u trudnica (između 300–1000 trudnoća) na temelju registra trudnoće i spontanijeh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, ne ukazuju na malformacije ili fetoneonatalnu toksičnost. Prospektivno ispitivanje registra trudnoće (EXPECT) u 250 trudnica s astmom izloženih omalizumabu pokazalo je da je prevalencija velikih urođenih anomalija bila slična (8,1% u odnosu na 8,9%) između bolesnica u ispitivanju EXPECT i usporednih bolesnica s istom bolešću (umjerenom i teškom astmom). Na interpretaciju podataka mogu utjecati metodološka ograničenja ispitivanja koja uključuju malu veličinu uzorka i nerandomizirani dizajn.

Omalizumab prelazi placentnu barijeru. Međutim, ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

U nehumanijeh primata omalizumab je povezan sa smanjenjem broja trombocita u krvi ovisnim o dobi, pri čemu su relativno osjetljivije bile mlađe životinje (vidjeti dio 5.3).

Ako je klinički potrebno, može se razmotriti primjena omalizumaba tijekom trudnoće.

Dojenje

Imunoglobulini G (IgG) su prisutni u majčinom mlijeku i stoga se očekuje da će omalizumab biti prisutan u majčinom mlijeku. Dostupni podaci u nečovjekolikih primata pokazuju da se omalizumab izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ispitivanje EXPECT, sa 154 dojenčadi koja su bila izložena omalizumabu tijekom trudnoće i dojenja, nije ukazivalo na štetne učinke na dojeno dijete. Na interpretaciju podataka mogu utjecati metodološka ograničenja ispitivanja koja uključuju malu veličinu uzorka i nerandomizirani dizajn.

Dan oralno, imunoglobulin G proteini prolaze intestinalnu proteolizu i imaju slabu bioraspoloživost. Ne očekuju se učinci u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Zbog toga, ako je klinički potrebno, može se razmotriti primjena omalizumaba tijekom dojenja.

Plodnost

Ne postoje podaci o plodnosti kod ljudi za omalizumab. U specifično dizajniranim nekliničkim ispitivanjima plodnosti u nečovjekolikih primata, koja su uključivala ispitivanja parenja, nije bilo uočeno smanjenje plodnosti u mužjaka i ženki nakon ponavljanih doza omalizumaba pri razinama do 75 mg/kg. Nadalje, nisu bili uočeni genotoksični učinci u zasebnom nekliničkom ispitivanju genotoksičnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Omalizumab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Alergijska astma i kronični rinosinuitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom kliničkih ispitivanja za alergijsku astmu u odraslih bolesnika i adolescenata 12 godina i više, najčešće zabilježene nuspojave bile su glavobolje i reakcije na mjestu injiciranja, uključujući bol na mjestu injiciranja, oteklinu, eritem, svrbež. U kliničkim ispitivanjima u djece od 6 do <12 godina najčešće zabilježene nuspojave bile su glavobolja, vrućica i bol u gornjem dijelu abdomena. Većina reakcija bile su blage ili umjerene jačine. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika ≥ 18 godina s KRSsNP-om, najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja, omaglica, artralgiya, bol u gornjem dijelu abdomena i reakcije na mjestu primjene injekcije.

Tablični popis nuspojava

Tablica 4 navodi nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u ukupnoj populaciji s alergijskom astmom i KRSsNP-om liječenoj Xolairom u kojoj je ispitivana sigurnost, prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Nuspojave zabilježene u post-marketingnom okruženju navedene su s učestalošću nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 4 Nuspojave kod alergijske astme i KRSsNP-a

Infekcije i infestacije	
Manje često	faringitis
Rijetko	infekcija parazitima
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Nepoznato	idiopatska trombocitopenija, uključujući teške slučajeve
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko	anafilaktička reakcija, druga ozbiljna alergijska stanja, stvaranje antiomalizumab protutijela
Nepoznato	serumska bolest, može uključivati vrućicu i limfadenopatiju
Poremećaji živčanog sustava	
Često	glavobolja*
Manje često	sinkopa, parestezija, somnolencija, omaglica#
Krvožilni poremećaji	
Manje često	posturalna hipotenzija, navale crvenila
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	
Manje često	alergijski bronhospazam, kašalj
Rijetko	laringealni edem
Nepoznato	alergijski granulomatozni vaskulitis (tj. Churg-Straussov sindrom)
Poremećaji probavnog sustava	
Često	bol u gornjem dijelu abdomena**#
Manje često	znakovi i simptomi dispepsije, proljev, mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često	fotosenzibilnost, urtikarija, osip, svrbež
Rijetko	angioedem
Nepoznato	alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	artralgija†
Rijetko	sistemske eritemski lupus (SLE)
Nepoznato	mialgija, oticanje zglobova
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	pireksija**
Često	reakcije na mjestu injiciranja poput otekline, eritema, boli, svrbeža
Manje često	bolest nalik gripi, oticanje ruku, povećanje tjelesne težine, umor

*: vrlo često u djece od 6 do <12 godina

** : u djece od 6 do <12 godina

: često u ispitivanjima za nosni polip

† : nepoznato u ispitivanjima za alergijsku astmu

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost i podnošljivost omalizumaba ispitivane su s dozama od 75 mg, 150 mg i 300 mg svaka četiri tjedna u 975 oboljelih od KSU-a, od kojih je 242 primalo placebo. Ukupno je 733 bolesnika bilo liječeno omalizumabom tijekom do 12 tjedana, a 490 bolesnika do 24 tjedna. Od njih, 412 bolesnika bilo je liječeno do 12 tjedana, a 333 bolesnika bilo je liječeno do 24 tjedna dozom od 300 mg.

Tablični popis nuspojava

Zasebna tablica (Tablica 5) navodi nuspojave za indikaciju KSU-a koje su bile rezultat razlika u dozi i među liječenim populacijama (sa značajno različitim rizičnim čimbenicima, komorbiditetima, istodobno primjenjivanim lijekovima i dobi [npr. ispitivanja astme uključivala su djecu u dobi od 6-12 godina]).

Tablica 5 navodi nuspojave (događaje koji se javljaju u $\geq 1\%$ bolesnika u bilo kojoj terapijskoj skupini i $\geq 2\%$ češće u bilo kojoj terapijskoj skupini koja je primala omalizumab nego uz placebo (nakon medicinske revizije)) zabilježene uz 300 mg u tri objedinjena ispitivanja faze III. Navedene nuspojave podijeljene su u dvije skupine: one uočene u 12-tjednom i one uočene u 24-tjednom razdoblju liječenja.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava po MedDRA-i. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su poredane po učestalosti, počevši od najučestalijih. Odgovarajuće kategorije učestalosti za svaku nuspojavu temelje se na sljedećem načelu: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 5 Nuspojave iz objedinjene baze sigurnosnih podataka o KSU-u (od 1. dana do 24. tjedna) uz omalizumab 300 mg

12-tjedno	1., 2. i 3. ispitivanje omalizumaba objedinjeno		Kategorija učestalosti
	Placebo N=242	300 mg N=412	
Infekcije i infestacije			
Sinusitis	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Često
Poremećaji živčanog sustava			
Glavobolja	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Artralgija	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Reakcije na mjestu primjene injekcije*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Često
24-tjedno	1. i 3. ispitivanje omalizumaba objedinjeno		Kategorija učestalosti
	Placebo N=163	300 mg N=333	
Infekcije i infestacije			
Infekcija gornjeg dijela dišnog sustava	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Često

* Usprkos tome što ne pokazuju razliku od 2% u odnosu na placebo, reakcije na mjestu primjene injekcije bile su uključene budući da se za sve slučajeve procijenilo da su uzročno povezani s ispitivanim lijekom.

U 48-tjednom ispitivanju, 81 bolesnik s KSU-om primao je omalizumab 300 mg svaka 4 tjedna (vidjeti dio 5.1). Sigurnosni profil dugotrajnog liječenja bio je sličan sigurnosnom profilu opaženom u 24-tjednim ispitivanjima KSU-a.

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji imunološkog sustava

Za daljnje informacije vidjeti dio 4.4.

Anafilaksija

Anafilaktičke reakcije su bile rijetke u kliničkim ispitivanjima. Ipak, nakon kumulativne pretrage sigurnosnih baza podataka, post-marketinški podaci ukazali su na ukupno 898 slučajeva anafilaksije. Na temelju procijenjene izloženosti od 566 923 bolesnik-godina liječenja, ovo dovodi do izvještajne stope od oko 0,20%.

Arterijski tromboembolijski događaji (ATE)

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima i tijekom privremenih analiza opažajnog ispitivanja, uočila se brojčana neravnoteža u ATE. Definicija kompozitnih mjera ishoda ATE obuhvaćaju moždani udar, tranzitornu ishemijsku ataku, infarkt miokarda, nestabilnu anginu te kardiovaskularnu smrt (uključujući smrt nepoznatog uzroka). U završnoj analizi opažajnog ispitivanja, stopa ATE-a na 1000 bolesnik-godina bila je 7,52 (115/15 286 bolesnik-godina) za bolesnike liječene Xolairom te 5,12 (51/9963 bolesnik-godina) za kontrolne bolesnike. U multivarijantnoj analizi uz kontroliranje dostupnih početnih čimbenika kardiovaskularnog rizika, omjer hazarda bio je 1,32 (95%-tni interval pouzdanosti 0,91-1,91). U odvojenim analizama objedinjenih kliničkih ispitivanja, koja su uključivala sva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja koja su trajala 8 ili više tjedana, stopa ATE-a na 1000 bolesnik-godina bila je 2,69 (5/1856 bolesnik-godina) za bolesnike liječene Xolairom te 2,38 (4/1680 bolesnik-godina) za bolesnike koji su dobivali placebo (omjer stopa 1,13, 95%-tni interval pouzdanosti 0,24-5,71).

Trombociti

U kliničkim ispitivanjima nekoliko bolesnika imalo je broj trombocita ispod donje granice normalnog laboratorijskog raspona. U post-marketinškim uvjetima zabilježeni izolirani slučajevi idiopatske trombocitopenije, uključujući teške slučajeve.

Parazitske infekcije

U bolesnika s alergijom i kroničnim visokim rizikom od helmintijaze placebo kontrolirano ispitivanje je pokazalo blago brojčano povećanje stope infekcija uz omalizumab, koje nije bilo statistički značajno. Tijek, težina i odgovor na liječenje infekcije ostali su nepromijenjeni (vidjeti dio 4.4).

Sistemska eritemski lupus

Slučajevi sistemskog eritemskog lupusa (SLE) iz kliničkog ispitivanja i nakon stavljanja lijeka na tržište bili su prijavljeni u bolesnika s umjerenom do teškom astmom i kroničnom spontanom urtikarijom (KSU). Patogeneza SLE još nije dobro poznata.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Maksimalno podnošljiva doza Xolaira nije utvrđena. Pojedinačne intravenske doze do 4000 mg primjenjivane su bolesnicima bez znakova toksičnosti koje bi ograničavale doziranje. Najviša kumulativna doza primijenjena bolesnicima bila je 44 000 mg tijekom 20-tjednog perioda i ova doza nije rezultirala nikakvim akutnim neželjenim učincima.

U slučaju sumnje na predoziranje, bolesnika treba nadzirati radi pojave bilo kakvih abnormalnih znakova ili simptoma. Potrebno je zatražiti liječničku pomoć i započeti odgovarajuće liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva, ostali sustavni lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva, ATK oznaka: R03DX05

Alergijska astma i kronični rinosinuitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Mehanizam djelovanja

Omalizumab je DNA-rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo koje se selektivno veže na humani imunoglobulin E (IgE) i sprječava vezanje IgE na FcεRI (IgE receptor visokog afiniteta) na bazofilima i mastocitima, smanjujući pri tome količinu slobodnog IgE koji je na raspolaganju za pokretanje alergijske kaskade. To je protutijelo IgG1 kapa koje sadrži ljudske osnovne regije, dok su regije koje određuju komplementarnost dobivene iz mišjeg ishodišnog protutijela koje se veže za IgE.

Liječenje atopičara omalizumabom rezultiralo je izrazitim smanjenjem aktivnosti FcεRI receptora na bazofilima. Omalizumab inhibira upalu posredovanu s IgE, što se očituje smanjenjem eozinofila u krvi i tkivu i smanjenjem posrednika upale, uključujući IL-4, IL-5 i IL-13, prirođenim i stečenim imunološkim i neimunološkim stanicama.

Farmakodinamički učinci

Alergijska astma

In vitro oslobađanje histamina iz bazofila izoliranih iz osoba liječenih omalizumabom bilo je smanjeno za približno 90% nakon stimulacije alergenom u usporedbi s vrijednostima prije liječenja.

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s alergijskom astmom, razine slobodnog IgE u serumu su se smanjile, u ovisnosti o dozi, unutar jednog sata nakon primjene prve doze te su se održavale između doza. Jednu godinu nakon prekida primjene omalizumaba IgE razine su se vratile na razine prije liječenja, bez uočenog odskoka u IgE razinama nakon uklanjanja lijeka iz organizma.

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima (KRSsNP)

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s KRSsNP-om, liječenje omalizumabom dovelo je do smanjenja slobodnog IgE u serumu (pribl. 95%) i povećanja ukupnih razina IgE u serumu, u sličnoj mjeri kao što je opaženo u bolesnika s alergijskom astmom. Ukupne razine IgE u serumu povećale su se zbog stvaranja kompleksa omalizumab-IgE koji imaju sporiju stopu eliminacije u usporedbi sa slobodnim IgE.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Mehanizam djelovanja

Omalizumab je DNA-rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo koje se selektivno veže na humani imunoglobulin E (IgE) i smanjuje razine slobodnog IgE-a. To je protutijelo IgG1 kapa koje sadrži ljudske osnovne regije, dok su regije koje određuju komplementarnost dobivene iz mišjeg ishodišnog protutijela koje se veže za IgE. Posljedično tome, dolazi do „regulacije prema dolje“ (down-regulation) IgE receptora (FcεRI) na stanicama. Nije potpuno jasno kako to rezultira poboljšanjem simptoma KSU-a.

Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s KSU-om najveća supresija slobodnog IgE-a bila je uočena 3 dana nakon prve supkutane doze. Nakon opetovanog doziranja jednom svaka 4 tjedna razine slobodnog IgE-a u serumu prije doze ostale su stabilne između 12 i 24 tjedana liječenja. Nakon prekida primjene omalizumaba razine slobodnog IgE-a povećale su se prema razinama prije liječenja tijekom 16-tjednog razdoblja praćenja bez terapije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Alergijska astma

Odrasli i adolescenti ≥ 12 godina

Djelotvornost i sigurnost omalizumaba dokazani su u 28-tjednom dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (studija 1) koje je uključivalo 419 bolesnika s teškom alergijskom astmom, starosti 12-79 godina, koji su imali smanjenu funkciju pluća (FEV_1 40-80% predviđenoga) i slabu kontrolu simptoma astme usprkos primanju visokih doza inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućih beta2-agonista. Prikladni bolesnici imali su višestruke egzacerbacije astme koje su zahtijevale liječenje sistemskim kortikosteroidima, ili su bili hospitalizirani, ili primljeni na odjel hitne pomoći zbog teške egzacerbacije astme u prošloj godini, usprkos kontinuiranom liječenju visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućim beta2-agonistom. Supkutani omalizumab ili placebo primjenjivani su kao dodatna terapija uz >1000 mikrograma beklometazon-dipropionata (ili ekvivalenta) s dugodjelujućim beta2-agonistom. Terapije održavanja oralnim kortikosteroidima, teofilinom i leukotrienskim modifikatorima bile su dopuštene (22%, 27%, odnosno 35% bolesnika).

Stopa egzacerbacija astme koje su zahtijevale liječenje visokim dozama sistemskih kortikosteroida bila je primarni cilj ispitivanja. Omalizumab je smanjio stopu egzacerbacija astme za 19% ($p = 0,153$). Ostala ispitivanja koja su pokazala statističku značajnost ($p < 0,05$) u korist omalizumaba uključivala su smanjenje teških egzacerbacija (kada je funkcija pluća bolesnika bila smanjena na ispod 60% osobne najbolje vrijednosti te je bilo potrebno uvesti sistemske kortikosteroide) te u hitnim prijemima vezanim uz astmu (objedinjuju hospitalizacije, odjel hitne pomoći i neplanirane posjete liječniku), kao i poboljšanje u Ukupnoj liječničkoj procjeni učinkovitosti liječenja, kvaliteti života u odnosu na astmu (Asthma-related Quality of Life, AQL), simptomima astme i funkciji pluća.

U analizi podskupine bolesnici s ukupnim $IgE \geq 76$ IU/ml prije liječenja imali su veću vjerojatnost klinički značajne koristi od omalizumaba. Omalizumab je kod tih bolesnika u studiji 1 smanjio stopu egzacerbacija astme za 40% ($p = 0,002$). Osim toga, u populaciji s ukupnim $IgE \geq 76$ IU/ml više bolesnika je imalo klinički značajne odgovore u cijelom omalizumab programu ispitivanja teške astme. Tablica 6 uključuje rezultate iz populacije studije 1.

Tablica 6 Rezultati studije 1

	Cijela populacija studije 1	
	Omalizumab N=209	Placebo N=210
Egzacerbacije astme		
Stopa tijekom 28-tjednog perioda	0,74	0,92
% smanjenja, p-vrijednost za omjer stopa	19,4%, $p = 0,153$	
Egzacerbacije teške astme		
Stopa tijekom 28-tjednog perioda	0,24	0,48
% smanjenja, p-vrijednost za omjer stopa	50,1%, $p = 0,002$	
Odlasci u hitnu pomoć		
Stopa tijekom 28-tjednog perioda	0,24	0,43
% smanjenja, p-vrijednost za omjer stopa	43,9%, $p = 0,038$	
Ukupna liječnička procjena		
% bolesnika s odgovorom *	60,5%	42,8%
p-vrijednost **	$<0,001$	
AQL poboljšanje		
% bolesnika s $\geq 0,5$ poboljšanja	60,8%	47,8%
p-vrijednost	0,008	

* značajno poboljšanje ili potpuna kontrola

** p-vrijednost za ukupnu raspodjelu procjena

Ispitivanje 2 procjenjivalo je djelotvornost i sigurnost omalizumaba u populaciji od 312 bolesnika s teškom alergijskom astmom koji su bili podudarni s populacijom iz studije 1. U ovom otvorenom ispitivanju liječenje omalizumabom dovelo je do 61% smanjenja stope klinički značajne egzacerbacije astme u usporedbi sa samo uobičajenom postojećom terapijom astme.

Četiri dodatna, velika, placebom kontrolirana, suportivna ispitivanja, s trajanjem od 28 do 52 tjedna na 1722 odrasle osobe i adolescenta (studije 3, 4, 5, 6) procjenjivala su djelotvornost i sigurnost omalizumaba u bolesnika s teškom perzistentnom astmom. Većina bolesnika nije bila odgovarajuće kontrolirana, no primali su manje istodobne terapije za astmu nego bolesnici u studijama 1 ili 2. Studije 3-5 su kao primarni ishod ispitivanja imale egzacerbacije, dok je studija 6 primarno ispitivala uštedu inhalacijskih kortikosteroida.

U ispitivanjima 3, 4 i 5 bolesnici liječeni omalizumabom imali su smanjenja u stopama egzacerbacija astme od 37,5% ($p=0,027$), 40,3% ($p<0,001$), odnosno 57,6% ($p<0,001$) u usporedbi s placebom.

U ispitivanju 6 značajno više bolesnika s teškom alergijskom astmom liječenih omalizumabom bilo je u mogućnosti smanjiti dozu flutikazona na ≤ 500 mikrograma/dan bez pogoršanja kontrole astme (60,3%) u usporedbi s placebo skupinom (45,8%, $p<0,05$).

Upitnik Juniper Asthma-related Quality of Life korišten je za mjerenje bodova kvalitete života. U svih šest ispitivanja primijećeno je statistički značajno povećanje bodova kvalitete života od početnih vrijednosti kod bolesnika liječenih omalizumabom u odnosu na placebo ili kontrolnu skupinu.

Ukupna liječnička procjena učinkovitosti liječenja:

Ukupna liječnička procjena je provedena u pet od gore navedenih ispitivanja kao opsežno mjerenje kontrole astme koje je provodio liječnik. Liječnik je mogao uzeti u obzir PEF (engl. *peak expiratory flow*; vršni ekspiracijski protok), simptome tijekom dana i noći, primjenu lijeka za hitne slučajeve, spirometriju i egzacerbacije. U svih pet ispitivanja utvrđeno je da je značajno veći udio bolesnika liječenih omalizumabom postigao ili značajno poboljšanje ili potpunu kontrolu astme u usporedbi s bolesnicima na placebo.

Djeca od 6 do <12 godina

Primarni podaci koji podupiru sigurnost i djelotvornost omalizumaba u skupini od 6 do <12 godina dolaze iz jednog randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog multicentričnog ispitivanja (studija 7).

Studija 7 bila je placebom kontrolirano ispitivanje koje je uključivalo specifičnu podskupinu bolesnika ($n=235$), kao što je definirano u trenutnoj indikaciji, koji su bili liječeni visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida (što odgovara ≥ 500 $\mu\text{g/dan}$ flutikazona) i dugodjelujućim beta-agonistom.

Klinički značajna egzacerbacija definirana je kao pogoršanje simptoma astme prema kliničkoj procjeni ispitivača koje zahtijeva udvostručenje doze inhalacijskih kortikosteroida s početka ispitivanja tijekom najmanje 3 dana i/ili liječenje sistemskim (oralnim ili intravenskim) kortikosteroidima za hitne slučajeve tijekom najmanje 3 dana.

U specifičnoj podskupini bolesnika na visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida skupina liječena omalizumabom imala je statistički značajno nižu stopu klinički značajnih egzacerbacija astme u odnosu na placebo skupinu. U 24. tjednu razlika u stopama između terapijskih skupina bila je 34%-tno smanjenje (omjer stopa 0,662, $p=0,047$) kod bolesnika liječenih omalizumabom u odnosu na placebo. U drugom dvostruko slijepom 28-tjednom razdoblju liječenja razlika u stopama između terapijskih skupina bila je 63%-tno smanjenje (omjer stopa 0,37, $p<0,001$) kod bolesnika liječenih omalizumabom u odnosu na placebo.

Tijekom 52-tjednog razdoblja dvostruko slijepo terapije (uključujući 24-tjednu fazu primjene steroida u fiksnoj dozi i 28-tjednu fazu prilagođavanja doze steroida) razlika u stopama između terapijskih skupina bila je 50%-tno (omjer stopa 0,504, $p<0,001$) relativno smanjenje egzacerbacija kod bolesnika liječenih omalizumabom.

Skupina liječena omalizumabom pokazala je veća smanjenja u uporabi beta-agonista za hitne slučajeve u odnosu na placebo skupinu na kraju 52-tjednog razdoblja liječenja, iako razlika između terapijskih skupina nije bila statistički značajna. U globalnoj procjeni učinkovitosti terapije na kraju 52-tjednog razdoblja dvostruko slijepo terapije u podskupini teških bolesnika na visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida s dugo-djelujućim beta-agonistima udio bolesnika kod kojih je učinkovitost liječenja ocijenjena „odličnom“ bio je veći, a udjeli kod kojih je učinkovitost liječenja ocijenjena „umjerenom“ ili „slabom“ bili su manji u skupini liječenoj omalizumabom u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Razlika između skupina bila je statistički značajna ($p<0,001$) dok nije bilo razlike između skupina koje su primale omalizumab i placebo u bolesnikovoj subjektivnoj procjeni na upitnicima kvalitete života.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Sigurnost i djelotvornost omalizumab ocijenjene su u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u bolesnika s KRSsNP-om (Tablica 8). Bolesnici su primali omalizumab ili placebo supkutano svaka 2 ili 4 tjedna (vidjeti dio 4.2). Svi bolesnici primali su osnovnu terapiju intranazalnim mometazonom tijekom ispitivanja. Prethodna sinonazalna operacija ili prethodna uporaba sistemskih kortikosteroida nisu bile nužne za uključivanje u ispitivanja. Bolesnici su primali omalizumab ili placebo tijekom 24 tjedna, nakon čega je slijedilo 4-tjedno razdoblje praćenja. Demografski podaci i početna obilježja, uključujući alergijske komorbiditete, opisani su u Tablici 7.

Tablica 7 Demografski podaci i početna obilježja ispitivanja nosnih polipa

Parametar	Ispitivanje nosnih polipa 1 N=138	Ispitivanje nosnih polipa 2 N=127
Srednja vrijednost dobi (godine) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% muškaraca	63,8	65,4
Bolesnici koji su primjenjivali sistemske kortikosteroide u prethodnoj godini (%)	18,8	26,0
Rezultat bilateralne endoskopije nosnih polipa (NPS): srednja vrijednost (SD), raspon 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Rezultat za nazalnu kongestiju (NCS): srednja vrijednost (SD), raspon 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Rezultat za osjet mirisa: srednja vrijednost (SD), raspon 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Ukupni rezultat SNOT-22: srednja vrijednost (SD) raspon 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Eozinofili u krvi (stanice/ μ l): srednja vrijednost (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Ukupni IgE IU/ml: srednja vrijednost (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
blaga (%)	37,8	32,5
umjerena (%)	58,1	58,4
teška (%)	4,1	9,1
Respiratorna bolest pogoršana aspirinom (%)	19,6	35,4
Alergijski rinitis	43,5	42,5

SD = standardna devijacija; SNOT-22 = upitnik za procjenu 22 sinonazalna simptoma; IgE = imunoglobulin E; IU = međunarodne jedinice. Kod NPS-a, NCS-a i SNOT-22, viši rezultati ukazuju na veću težinu bolesti.

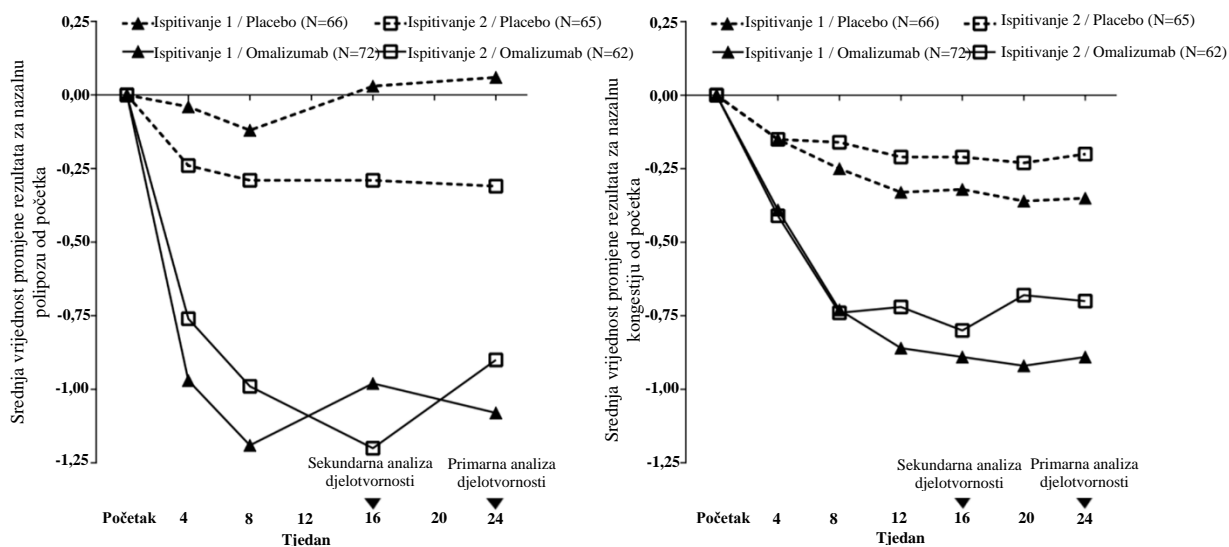
Mjere ko-primarnih ishoda bile su rezultat bilateralne endoskopije nosnih polipa (NPS) i prosječni dnevni rezultat za nazalnu kongestiju (NCS) u 24. tjednu. U oba ispitivanja nosnih polipa 1 i 2, bolesnici koji su primali omalizumab imali su statistički značajno veća poboljšanja NPS-a i prosječnog tjednog NCS-a u 24. tjednu u odnosu na početak praćenja, u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Rezultati ispitivanja nosnih polipa 1 i 2 prikazani su u Tablici 8.

Tablica 8 Promjena u kliničkim rezultatima u 24. tjednu u odnosu na početne vrijednosti u ispitivanju nosnih polipa 1, ispitivanju nosnih polipa 2 i objedinjenim podacima oba ispitivanja

	Ispitivanje nosnih polipa 1		Ispitivanje nosnih polipa 2		Objedinjeni rezultati za nosne polipe	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Rezultat za nosne polipe (NPS)						
Početna srednja vrijednost	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Razlika (95% CI)	-1,14 (-1,59; -0,69)		-0,59 (-1,05; -0,12)		-0,86 (-1,18; -0,54)	
p-vrijednost	<0,0001		0,0140		<0,0001	
7-dnevni prosjek dnevnog rezultata za nazalnu kongestiju						
Početna srednja vrijednost	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Razlika (95% CI)	-0,55 (-0,84; -0,25)		-0,50 (-0,80; -0,19)		-0,52 (-0,73; -0,31)	
p-vrijednosti	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Početna srednja vrijednost	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Razlika (95% CI)	-1,91 (-2,85; -0,96)		-2,09 (-3,00; -1,18)		-1,98 (-2,63; -1,33)	
p-vrijednost	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Početna srednja vrijednost	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Razlika (95% CI)	-16,12 (-21,86; -10,38)		-15,04 (-21,26; -8,82)		-15,36 (-19,57; -11,16)	
p-vrijednost	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
(MID = 8,9)						
UPSIT						
Početna srednja vrijednost	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
LS srednja vrijednost promjene u 24. tjednu	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Razlika (95% CI)	3,81 (1,38; 6,24)		3,86 (1,57; 6,15)		3,84 (2,17; 5,51)	
p-vrijednost	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=dobiveno metodom najmanjih kvadrata; CI = interval pouzdanosti; TNSS = ukupni rezultat za nosne simptome; SNOT-22 = upitnik za procjenu 22 sinonazalna simptoma; UPSIT = test prepoznavanja mirisa prema Sveučilištu u Pennsylvaniji; MID = minimalna važna razlika.

Slika 2 Srednja vrijednost promjene rezultata za nazalnu kongestiju od početka i srednja vrijednost promjene rezultata za nosne polipe od početka praćenja, prema liječenoj skupini u ispitivanjima nosnih polipa 1 i 2



U unaprijed određenoj objedinjenoj analizi liječenja za hitno ublažavanje simptoma (sistemski kortikosteroidi tijekom ≥ 3 uzastopna dana ili nazalna polipektomija) tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja, udio bolesnika kojima je bilo potrebno liječenje za hitno ublažavanje simptoma bio je niži kod onih koji su primali omalizumab u usporedbi s onima koji su primali placebo (2,3% u odnosu na 6,2%). Omjer izgleda za uzimanje lijeka za hitno ublažavanje simptoma kod bolesnika koji su primali omalizumab u usporedbi s onima koji su primali placebo bio je 0,38 (95% CI: 0,10; 1,49). Nije bilo prijavljenih sinonazalnih operacija ni u jednom ispitivanju.

U otvorenom nastavku ispitivanja ocijenjena je dugotrajna djelotvornost i sigurnost omalizumaba u bolesnika s KRSsNP-om koji su sudjelovali u ispitivanjima nosnih polipa 1 i 2. Podaci o djelotvornosti iz ovog ispitivanja upućuju da se klinička korist navedena u 24. tjednu održala do 52. tjedna. Sigurnosni podaci su općenito bili u skladu s poznatim sigurnosnim profilom omalizumaba.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Djelotvornost i sigurnost omalizumaba bile su dokazane u dva randomizirana, placebo kontrolirana ispitivanja faze III (ispitivanje 1 i 2) u bolesnika s KSU-om koji su i dalje imali simptome unatoč terapiji H1 antihistaminikom u odobrenj dozi. Treće ispitivanje (ispitivanje 3) primarno je ocjenjivalo sigurnost omalizumaba u bolesnika s KSU-om koji su i dalje imali simptome unatoč liječenju H1 antihistaminicima u dozi koja je bila do četiri puta veća od odobrene doze i H2 antihistaminikom i/ili terapijom antagonistom leukotrienskih receptora. U ta tri ispitivanja bilo je uključeno 975 bolesnika u dobi od 12 do 75 godina (srednja dob 42,3 godine; 39 bolesnika 12-17 godina, 54 bolesnika ≥ 65 godina; 259 muškaraca i 716 žena). Svi su bolesnici trebali imati neodgovarajuću kontrolu simptoma, ocijenjenu tjednim rezultatom za aktivnost urtikarije (UAS7, engl. *weekly urticaria activity score*, raspon 0-42) od ≥ 16 , te tjednim rezultatom za težinu svrbeža (koji je komponenta UAS7; raspon 0-21) od ≥ 8 tijekom 7 dana prije randomizacije, unatoč tome što su uzimali antihistaminik najmanje 2 tjedna prije toga.

U ispitivanjima 1 i 2 bolesnici su imali srednji tjedni rezultat za težinu svrbeža između 13,7 i 14,5 na početku te srednji UAS7 rezultat od 29,5 odnosno 31,7. Bolesnici u ispitivanju sigurnosti 3 imali su srednji tjedni rezultat za težinu svrbeža od 13,8 te srednji UAS7 rezultat od 31,2 na početku. U sva tri ispitivanja bolesnici su prijavili primanje prosječno 4 do 6 lijekova (uključujući H1 antihistaminike) za simptome KSU-a prije uključivanja u ispitivanje. Bolesnici su primali omalizumab u dozi od 75 mg, 150 mg ili 300 mg ili placebo supkutanom injekcijom svaka 4 tjedna tijekom 24 tjedna u ispitivanju 1 i tijekom 12 tjedana u ispitivanju 2, te 300 mg ili placebo supkutanom injekcijom svaka 4 tjedna

tijekom 24 tjedna u ispitivanju 3. Sva su ispitivanja imala 16-tjedno razdoblje naknadnog praćenja bez liječenja.

Primarna mjera ishoda bila je promjena od početne vrijednosti do 12. tjedna u tjednom rezultatu za težinu svrbeža. Omalizumab u dozi od 300 mg smanjio je tjedni rezultat za težinu svrbeža za 8,55, do 9,77 ($p < 0,0001$) u usporedbi sa smanjenjem od 3,63, do 5,14, za placebo (vidjeti Tablicu 9). Statistički značajni rezultati bili su nadalje uočeni u stopama osoba s odgovorom $UAS7 \leq 6$ (u 12. tjednu) koje su bile više za terapijske skupine koje su primale 300 mg, s rasponom od 52-66% ($p < 0,0001$) u usporedbi s 11-19% za placebo skupine, a kompletan odgovor ($UAS7 = 0$) postiglo je 34-44% ($p < 0,0001$) bolesnika liječenih dozom od 300 mg u usporedbi s 5-9% bolesnika u placebo skupinama. Bolesnici u terapijskoj skupini koja je primala 300 mg postigli su najviši srednji udio dana bez angioedema od 4. do 12. tjedna, (91,0-96,1%; $p < 0,001$) u usporedbi s placebo skupinama (88,1-89,2%). Srednja promjena od početne vrijednosti do 12. tjedna u ukupnom rezultatu dermatološkog indeksa kvalitete života (DLQI) za terapijske skupine koje su primale 300 mg bila je veća ($p < 0,001$) nego za placebo, s poboljšanjem u rasponu od 9,7-10,3 bodova u usporedbi s 5,1-6,1 bodova za odgovarajuće placebo skupine.

Tablica 9 Promjena od početne vrijednosti do 12. tjedna u tjednom rezultatu za težinu svrbeža, ispitivanja 1, 2 i 3 (populacija mITT*)

	Placebo	Omalizumab 300 mg
Ispitivanje 1		
N	80	81
Srednja vrijednost (SD)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Razlika u LS srednjim vrijednostima naspram placeba ¹	-	-5,80
95% interval pouzdanosti za razliku	-	-7,49, -4,10
P-vrijednost naspram placeba ²	-	<0,0001
Ispitivanje 2		
N	79	79
Srednja vrijednost (SD)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Razlika u LS srednjim vrijednostima naspram placeba ¹	-	-4,81
95% interval pouzdanosti za razliku	-	-6,49, -3,13
P-vrijednost naspram placeba ²	-	<0,0001
Ispitivanje 3		
N	83	252
Srednja vrijednost (SD)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Razlika u LS srednjim vrijednostima naspram placeba ¹	-	-4,52
95% interval pouzdanosti za razliku	-	-5,97, -3,08
P-vrijednost naspram placeba ²	-	<0,0001

*Modificirana populacija s namjerom liječenja (engl. *modified intent-to-treat -mITT*): uključivala je sve bolesnike koji su bili randomizirani i primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka.

BOCF (engl. *Baseline Observation Carried Forward* – početno opažanje preneseno nadalje) upotrijebljen je za imputiranje podataka koji nedostaju.

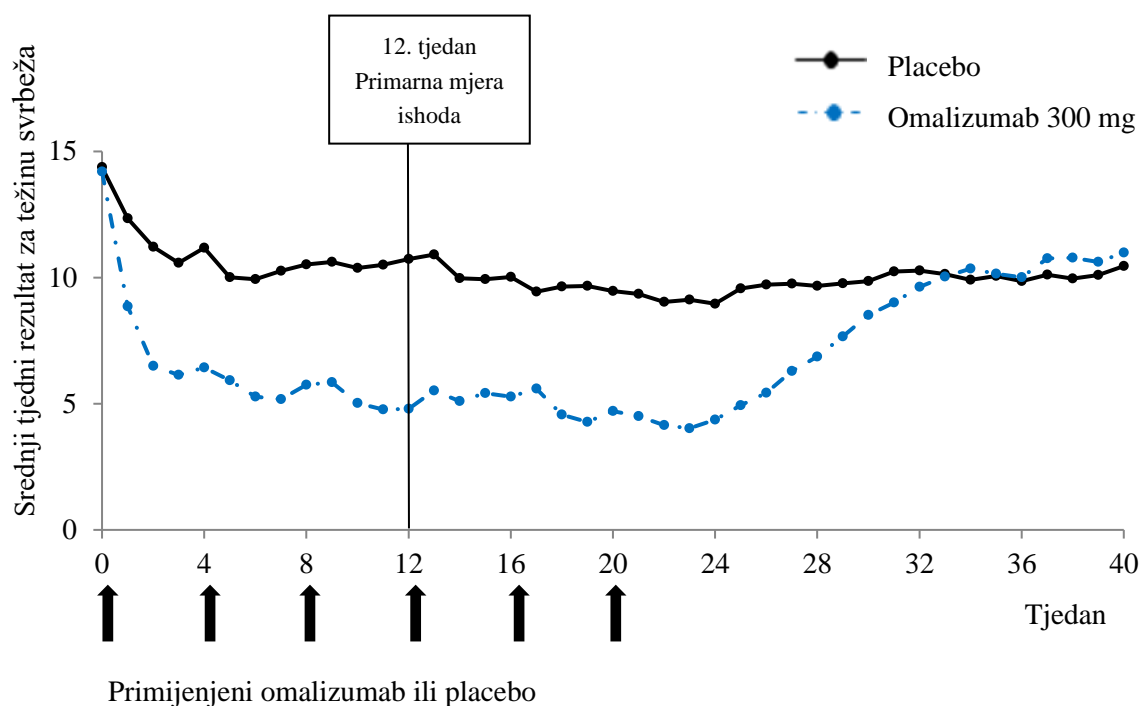
¹ LS srednja vrijednost (srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata) bila je procijenjena uporabom modela ANCOVA. Stratumi su bili početni tjedni rezultat za težinu svrbeža (<13 naspram. ≥13) i početna težina (<80 kg naspram ≥80 kg).

² p-vrijednost izvedena je iz ANCOVA t-testa.

Slika 2 pokazuje srednji tjedni rezultat za težinu svrbeža tijekom vremena u ispitivanju 1. Srednji tjedni rezultati za težinu svrbeža značajno su se smanjili s najvećim učinkom oko 12. tjedna koji se održao tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja. Rezultati su bili slični u ispitivanju 3.

U sva tri ispitivanja srednji tjedni rezultat za težinu svrbeža povećao se postupno tijekom 16-tjednog razdoblja naknadnog praćenja bez terapije, što je u skladu s ponovnom pojavom simptoma. Srednje vrijednosti na kraju razdoblja praćenja bile su slične onima u placebo skupini, ali niže nego odgovarajuće srednje početne vrijednosti.

Slika 2 Srednji tjedni rezultat za težinu svrbeža tijekom vremena, ispitivanje 1 (mITT populacija)



BOCF=početno opažanje preneseno nadalje; mITT=modificirana populacija s namjerom liječenja

Razmjer ishoda djelotvornosti uočenih u 24. tjednu liječenja bio je usporediv s onim uočenim u 12. tjednu:

Za 300 mg, u ispitivanjima 1 i 3, srednje smanjenje u odnosu na početnu vrijednost tjednog rezultata za težinu svrbeža bilo je 9,8 odnosno 8,6, udio bolesnika s $UAS7 \leq 6$ bio je 61,7% odnosno 55,6%, a udio bolesnika s potpunim odgovorom ($UAS7=0$) bio je 48,1% odnosno 42,5%, (za sve $p < 0,0001$, u usporedbi s placebom).

Podaci iz kliničkih ispitivanja na adolescentima (u dobi od 12 do 17 godina) uključivali su ukupno 39 bolesnika, od kojih je 11 primalo dozu od 300 mg. Rezultati za 300 mg dostupni su za 9 bolesnika nakon 12 tjedana i za 6 bolesnika nakon 24 tjedna te pokazuju sličan razmjer odgovora na liječenje omalizumabom u usporedbi s odraslom populacijom. Srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost u tjednom rezultatu za težinu svrbeža pokazala je smanjenje od 8,25 nakon 12 tjedana te od 8,95 nakon 24 tjedna. Stope osoba s odgovorom bile su: 33% nakon 12 tjedana i 67% nakon 24 tjedna za $UAS7=0$, te 56% nakon 12 tjedana i 67% nakon 24 tjedna za $UAS7 \leq 6$.

U 48-tjednom ispitivanju, 206 bolesnika u dobi od 12 do 75 godina bilo je uključeno u 24-tjedno otvoreno razdoblje liječenja omalizumabom 300 mg svaka 4 tjedna. Bolesnici koji su odgovorili na liječenje u ovom otvorenom razdoblju bili su dalje randomizirani da primaju omalizumab 300 mg (81 bolesnik) ili placebo (53 bolesnika) svaka 4 tjedna sljedećih 24 tjedana.

Od bolesnika koji su ostali na liječenju omalizumabom 48 tjedana, 21% je osjetilo kliničko pogoršanje (UAS7 rezultat ≥ 12 za najmanje 2 uzastopna tjedna nakon randomizacije između 24. i 48. tjedna), u odnosu na 60,4% onih liječenih placebo u 48. tjednu (razlika -39,4%, $p < 0,0001$, 95% CI: -54,5%, -22,5%).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika omalizumaba ispitivana je u odraslih bolesnika i adolescenata s alergijskom astmom, kao i u odraslih bolesnika s KRSsNP-om te odraslih bolesnika i adolescenata s KSU-om. Opće farmakokinetičke karakteristike omalizumaba slične su u ovim populacijama bolesnika.

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene omalizumab je apsorbiran s prosječnom apsolutnom bioraspoloživošću od 62%. Nakon pojedinačne supkutane doze u odraslih bolesnika i adolescenata s astmom ili KSU-om omalizumab se apsorbirao polako, postičući vršne koncentracije u serumu nakon prosječno 6-8 dana. U bolesnika s astmom nakon višekratnih doza omalizumaba površine ispod krivulje ovisnosti koncentracije u serumu o vremenu, od dana 0 do dana 14, u stanju dinamičke ravnoteže bile su do 6 puta veće od onih nakon prve doze.

Farmakokinetika omalizumaba linearna je pri dozama većima od 0,5 mg/kg. Nakon doza od 75 mg, 150 mg ili 300 mg svaka 4 tjedna u bolesnika s KSU-om najniže koncentracije omalizumaba u serumu povećale su se proporcionalno razini doze.

Primjena Xolaira proizvedenog u liofiliziranoj ili tekućoj formulaciji rezultirala je sličnim profilima koncentracije u serumu u ovisnosti o vremenu za omalizumab.

Distribucija

In vitro omalizumab stvara komplekse s IgE ograničene veličine. Precipitirajući kompleksi i kompleksi molekulske mase veće od milijun daltona nisu opaženi *in vitro* niti *in vivo*. Na temelju populacijske farmakokinetike, distribucija omalizumaba bila je slična u bolesnika s alergijskom astmom i bolesnika s KSU-om. Prividni volumen distribucije u bolesnika s astmom nakon supkutane primjene iznosio je 78 ± 32 ml/kg.

Eliminacija

Klirens omalizumaba uključuje procese IgG klirensa, kao i klirens putem specifičnog vezanja i stvaranja kompleksa s njegovim ciljnim ligandom, IgE. Eliminacija IgG u jetri uključuje razgradnju u retikuloendotelnom sustavu i stanicama endotela. Nerazgrađeni IgG se isto tako izlučuje putem žuči. U bolesnika s astmom poluvrijeme eliminacije omalizumaba iz seruma prosječno je iznosilo 26 dana, s prividnim klirensom od prosječno $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dan. Udvostručenje tjelesne težine približno je udvostručilo prividni klirens. U bolesnika s KSU-om na temelju simulacija populacijske farmakokinetike poluvijek eliminacije omalizumaba iz seruma u stanju dinamičke ravnoteže u prosjeku je bio 24 dana, a prividni klirens u stanju dinamičke ravnoteže za bolesnika tjelesne težine od 80 kg bio je 3,0 ml/kg/dan.

Karakteristike po populacijama bolesnika

Starost, rasna/etnička pripadnost, spol, indeks tjelesne mase

Bolesnici s alergijskom astmom i kroničnim rinosinusitisom s nosnim polipima (KRSsNP)

Populacijska farmakokinetika omalizumaba analizirana je radi procjene učinaka demografskih karakteristika. Analize ovih ograničenih podataka upućuju da nije potrebno prilagođavanje doze glede životne dobi (6-76 godina za bolesnike s alergijskom astmom; 18 do 75 godina za bolesnike s KRSsNP-om), rase/etničke pripadnosti, spola ili indeksa tjelesne mase (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s KSU-om

Učinci demografskih karakteristika i drugih čimbenika na izloženost omalizumabu bili su ocijenjeni na temelju populacijske farmakokinetike. Osim toga, učinci kovarijata bili su ocijenjeni analizom odnosa između koncentracija omalizumaba i kliničkih odgovora. Te analize upućuju na to da nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s KSU-om glede životne dobi (12-75 godina), rase/etničke pripadnosti, spola, tjelesne težine, indeksa tjelesne mase, početnog IgE-a, anti-FcεRI autoantitijela ili istodobne primjene H₂ antihistaminika ili antagonista leukotrienskih receptora.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nema podataka o farmakokinetici i farmakodinamici u bolesnika s alergijskom astmom ili KSU-om i bubrežnim ili jetrenim oštećenjem (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnost omalizumaba ispitivana je u cynomolgus majmuna, budući da se omalizumab veže na IgE cynomolgusa i ljudi sa sličnim afinitetom. Protutijela na omalizumab otkrivena su u nekih majmuna nakon ponavljane supkutane ili intravenske primjene. Očigledna toksičnost, poput bolesti posredovane imunokompleksima ili citotoksičnosti ovisne o komplementu nije, međutim, uočena. Nije bilo dokaza o anafilaktičkom odgovoru zbog degranulacije mastocita u cynomolgus majmuna.

Nečovjekolike vrste primata (i odrasle i mlađe životinje) dobro su podnosile kroničnu primjenu omalizumaba u visokim dozama (sve do 250 mg/kg) (barem 14 puta veće od najveće preporučene kliničke doze u mg/kg prema tablici s preporučenim dozama) uz izuzetak smanjenja broja trombocita u krvi povezanog s dozom i ovisnog o dobi, uz veću osjetljivost u mlađih životinja. Koncentracija u serumu potrebna za postizanje 50%-tnog pada trombocita prema početnoj vrijednosti u odraslih cynomolgus majmuna bila je otprilike 4 do 20 puta viša od očekivanih najviših kliničkih koncentracija u serumu. Osim toga, u cynomolgus majmuna su primijećeni akutno krvarenje i upala na mjestu injekcije.

S omalizumabom nisu provedena formalna ispitivanja karcinogenosti.

U reprodukcijским studijama cynomolgus majmuna supkutane doze do 75 mg/kg tjedno (najmanje 8 puta veća od najveće preporučene doze u mg/kg tijekom 4 tjedna) nisu izazvale toksičnost kod majke, embriotoksičnost ili teratogenost tijekom primjene kroz period organogeneze te nisu izazvale nuspojave vezane uz fetalni i neonatalni rast tijekom primjene kroz period kasne trudnoće, porođaja i dojenja.

Omalizumab se u cynomolgus majmuna izlučuje u mlijeku. Razine omalizumaba u mlijeku su iznosile 0,15% koncentracije u serumu majke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

Saharoza
Histidin
Histidinklorid hidrat
Polisorbat 20

Otapalo

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Nakon pripreme

Kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituiranog lijeka dokazana je tijekom 8 sati pri 2°C do 8°C te tijekom 4 sata pri 30°C.

S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja su odgovornost osobe koja primjenjuje lijek, a ne bi smjeli biti dulji od 8 sati pri 2°C do 8°C ili 2 sata pri 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica s praškom: prozirna, bezbojna staklena bočica tip I s čepom od butilne gume i plavom „flip-off“ zaštitnom kapicom.

Ampula s otapalom: prozirna, bezbojna staklena ampula tip I koja sadrži 2 ml vode za injekcije.

Pakiranje sadrži 1 bočicu praška i 1 ampulu vode za injekcije, a višestruka pakiranja sadrže 4 (4 x 1) bočice praška i 4 (4 x 1) ampule vode za injekcije ili 10 (10 x 1) bočica praška i 10 (10 x 1) ampula vode za injekcije.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Xolair 150 mg prašak za otopinu za injekciju dolazi u bočici za jednokratnu uporabu.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah nakon rekonstitucije (vidjeti dio 6.3). Liofiliziranom lijeku potrebno je 15-20 minuta da se otopi, premda u nekim slučajevima to može trajati duže. Potpuno rekonstituirani lijek je bistar do lagano opalescentan, bezbojan do blijedo smeđkasto-žute boje i može imati malo mjehurića ili pjene oko rubova bočice. Zbog viskoznosti rekonstituiranog lijeka potrebno je osigurati da se izvuče sav lijek iz bočice prije istiskivanja zraka ili suviška otopine iz štrcaljke, kako bi se dobilo 1,2 ml.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. listopada 2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. lipnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI
ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Prašak i otopalo za otopinu za injekciju

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki/brizgalici

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
omalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 75 mg omalizumaba u 0,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbat 20, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu
Za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/005	75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (s pričvršćenom iglom od 26 G, plavi štitnik igle)
EU/1/05/319/018	75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (s pričvršćenom iglom od 27 G, plavi klip)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xolair 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
omalizumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 75 mg omalizumaba u 0,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbitat 20, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Višestruko pakiranje: 3 (3 x 1) napunjene štrcaljke

Višestruko pakiranje: 4 (4 x 1) napunjene štrcaljke

Višestruko pakiranje: 6 (6 x 1) napunjenih štrcaljki

Višestruko pakiranje: 10 (10 x 1) napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu primjenu.

Za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/006	75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (s pričvršćenom iglom od 26 G, plavi štitnik igle) (4 x 1)
EU/1/05/319/007	75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (s pričvršćenom iglom od 26 G, plavi štitnik igle) (10 x 1)
EU/1/05/319/019	75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (s pričvršćenom iglom od 27 G, plavi klip) (3 x 1)
EU/1/05/319/020	75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (s pričvršćenom iglom od 27 G, plavi klip) (6 x 1)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xolair 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
omalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 75 mg omalizumaba u 0,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbat 20, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu primjenu.

Za jednokratnu uporabu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/006	75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (s pričvršćenom iglom od 26 G, plavi štitnik igle) (4 x 1)
EU/1/05/319/007	75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (s pričvršćenom iglom od 26 G, plavi štitnik igle) (10 x 1)
EU/1/05/319/019	75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (s pričvršćenom iglom od 27 G, plavi klip) (3 x 1)
EU/1/05/319/020	75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (s pričvršćenom iglom od 27 G, plavi klip) (6 x 1)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xolair 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
omalizumab

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Supkutana primjena
Za jednokratnu uporabu

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
OZNAČIVANJE NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Xolair 75 mg injekcija
omalizumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
omalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 75 mg omalizumaba u 0,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbat 20, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

1 napunjena brizgalica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.
Za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/021 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xolair 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
omalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 75 mg omalizumaba u 0,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbat 20, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Višestruko pakiranje: 3 (3 x 1) napunjene brizgalice

Višestruko pakiranje: 6 (6 x 1) napunjene brizgalice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu primjenu.

Za jednokratnu uporabu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/022 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (3 x 1)

EU/1/05/319/023 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (6 x 1)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xolair 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
omalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 75 mg omalizumaba u 0,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbat 20, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

1 napunjena brizgalica. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.
Za jednokratnu uporabu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/022 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (3 x 1)

EU/1/05/319/023 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (6 x 1)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xolair 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Xolair 75 mg injekcija
omalizumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
omalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg omalizumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbit 20, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu
Za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/008	150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (s pričvršćenom iglom od 26 G, ljubičasti štitnik igle)
EU/1/05/319/024	150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (s pričvršćenom iglom od 27 G, ljubičasti klip)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xolair 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
omalizumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg omalizumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbat 20, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Višestruko pakiranje: 3 (3 x 1) napunjene štrcaljke

Višestruko pakiranje: 4 (4 x 1) napunjene štrcaljke

Višestruko pakiranje: 6 (6 x 1) napunjenih štrcaljki

Višestruko pakiranje: 10 (10 x 1) napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu primjenu.

Za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/009	150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (s pričvršćenom iglom od 26 G, ljubičasti štitnik igle) (4 x 1)
EU/1/05/319/010	150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (s pričvršćenom iglom od 26 G, ljubičasti štitnik igle) (10 x 1)
EU/1/05/319/011	150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (s pričvršćenom iglom od 26 G, ljubičasti štitnik igle) (6 x 1)
EU/1/05/319/025	150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (s pričvršćenom iglom od 27 G, ljubičasti klip) (3 x 1)
EU/1/05/319/026	150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (s pričvršćenom iglom od 27 G, ljubičasti klip) (6 x 1)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xolair 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
omalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg omalizumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbat 20, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.
Za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/009	150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (s pričvršćenom iglom od 26 G, ljubičasti štitnik igle) (4 x 1)
EU/1/05/319/010	150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (s pričvršćenom iglom od 26 G, ljubičasti štitnik igle) (10 x 1)
EU/1/05/319/011	150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (s pričvršćenom iglom od 26 G, ljubičasti štitnik igle) (6 x 1)
EU/1/05/319/025	150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (s pričvršćenom iglom od 27 G, ljubičasti klip) (3 x 1)
EU/1/05/319/026	150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (s pričvršćenom iglom od 27 G, ljubičasti klip) (6 x 1)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xolair 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
omalizumab

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Supkutana primjena
Za jednokratnu uporabu

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Xolair 150 mg injekcija
omalizumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
omalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 300 mg omalizumaba u 2 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbat 20, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.
Za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/012 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xolair 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
omalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 300 mg omalizumaba u 2 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbat 20, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Višestruko pakiranje: 3 (3 x 1) napunjene štrcaljke

Višestruko pakiranje: 6 (6 x 1) napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu primjenu.

Za jednokratnu uporabu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/013 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (3 x 1)
EU/1/05/319/014 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (6 x 1)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xolair 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
omalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 300 mg omalizumaba u 2 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbat 20, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.
Za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/013	300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (3 x 1)
EU/1/05/319/014	300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (6 x 1)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xolair 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
omalizumab

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. ROK VALJANOSTI

Lot

5. DRUGO

Supkutana primjena
Za jednokratnu uporabu

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Xolair 300 mg injekcija
omalizumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
omalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 mg omalizumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbat 20, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

1 napunjena brizgalica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu primjenu.

Za jednokratnu uporabu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/027

150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xolair 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
omalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 mg omalizumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbat 20, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Višestruko pakiranje: 3 (3 x 1) napunjene brizgalice

Višestruko pakiranje: 6 (6 x 1) napunjenih brizgalice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu primjenu.

Za jednokratnu uporabu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/028 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (3 x 1)
EU/1/05/319/029 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (6 x 1)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xolair 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
omalizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 mg omalizumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbat 20, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

1 napunjena brizgalica. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.
Za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/028	150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (3 x 1)
EU/1/05/319/029	150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (6 x 1)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xolair 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Xolair 150 mg injekcija
omalizumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
omalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 300 mg omalizumaba u 2 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbat 20, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

1 napunjena brizgalica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.
Za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/015

300 mg otopina za injekciju na napunjenoj brizgalici

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xolair 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
omalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 300 mg omalizumaba u 2 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbat 20, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Višestruko pakiranje: 3 (3 x 1) napunjene brizgalice

Višestruko pakiranje: 6 (6 x 1) napunjenih brizgalice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu primjenu.

Za jednokratnu uporabu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/016 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (3 x 1)

EU/1/05/319/017 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (6 x 1)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xolair 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKIH PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
omalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 300 mg omalizumaba u 2 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbat 20, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

1 napunjena brizgalica. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.
Za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/016	300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (3 x 1)
EU/1/05/319/017	300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (6 x 1)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xolair 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Xolair 300 mg injekcija
omalizumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 75 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
omalizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 75 mg omalizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: saharoza, histidin, histidinklorid hidrat i polisorbat 20.
Otapalo: voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 x 75 mg bočica
1 x 2 ml ampula s otapalom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Primijeniti odmah nakon pripreme otopine (može se čuvati do 8 sati pri 2°C - 8°C ili do 2 sata pri 25°C).

Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xolair 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Xolair 75 mg prašak za otopinu za injekciju
omalizumab
Za supkutanu primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

75 mg

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA AMPULE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Xolair
voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Iskoristiti 0,9 ml, a ostatak baciti.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA KOJA SADRŽI 1 BOČICU I 1 AMPULU KAO JEDINIČNO PAKIRANJE (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 150 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
omalizumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 150 mg omalizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: saharoza, histidin, histidinklorid hidrat i polisorbata 20.
Otapalo: voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 x 150 mg bočica
1 x 2 ml ampula s otapalom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Primijeniti odmah nakon pripreme otopine (može se čuvati do 8 sati pri 2°C - 8°C ili do 2 sata pri 25°C).

Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xolair 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA ZA MEĐUPAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA) U VIŠESTRUKIM PAKIRANJIMA

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 150 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
omalizumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 150 mg omalizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: saharoza, histidin, histidinklorid hidrat i polisorbitat 20.
Otapalo: voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 x 150 mg bočica
1 x 2 ml ampula s otapalom
1 bočica i 1 ampula. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Primijeniti odmah nakon pripreme otopine (može se čuvati do 8 sati pri 2°C - 8°C ili do 2 sata pri 25°C).

Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/003 Višestruko pakiranje koje sadrži 4 pakiranja
EU/1/05/319/004 Višestruko pakiranje koje sadrži 10 pakiranja

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xolair 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**OZNAČIVANJE NA OMOTU VIŠESTRUKIH PAKIRANJA ZAMOTANIH U FOLIJU
(UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

1. NAZIV LIJEKA

Xolair 150 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
omalizumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 150 mg omalizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: saharoza, histidin, histidinklorid hidrat i polisorbitat 20.
Otapalo: voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Višestruko pakiranje: 4 (4 x 1) bočice i 4 (4 x 1) ampule
Višestruko pakiranje: 10 (10 x 1) bočica i 10 (10 x 1) ampula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Primijeniti odmah nakon pripreme otopine (može se čuvati do 8 sati pri 2°C - 8°C ili do 2 sata pri 25°C).

Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/319/003 Višestruko pakiranje koje sadrži 4 pakiranja
EU/1/05/319/004 Višestruko pakiranje koje sadrži 10 pakiranja

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xolair 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
OZNAČIVANJE BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Xolair 150 mg prašak za otopinu za injekciju
omalizumab
Za supkutanu primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

150 mg

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA AMPULE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Xolair
voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Iskoristiti 1,4 ml, a ostatak baciti.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (napunjena štrcaljka s pričvršćenom iglom od 26 G, plavi štitnik igle) omalizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Xolair i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primijenite Xolair
3. Kako primjenjivati Xolair
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xolair
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xolair i za što se koristi

Xolair sadrži djelatnu tvar omalizumab. Omalizumab je sintetska bjelančevina koja je slična prirodnim bjelančevinama koje proizvodi ljudski organizam. Pripada skupini lijekova koji se zovu monoklonska protutijela.

Xolair se koristi za liječenje:

- alergijske astme
- kroničnog rinosinuitisa (upale nosa i sinusa) s nosnim polipima

Alergijska astma

Ovaj lijek se koristi za sprječavanje pogoršanja astme tako što kontrolira simptome teške alergijske astme u odraslih osoba, adolescenata i djece (u dobi od 6 i više godina) koji već uzimaju lijekove za astmu, ali čiji se simptomi astme ne mogu dobro kontrolirati lijekovima poput inhalacijskih kortikosteroida u visokim dozama i inhalacijskih beta agonista.

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima

Ovaj lijek se koristi za liječenje kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima u odraslih osoba (u dobi od 18 i više godina) koji već primaju intranazalne kortikosteroide (kortikosteroide u spreju za nos), ali čiji se simptomi ne mogu dobro kontrolirati ovim lijekovima. Nosni polipi su male izrasline na sluznici nosa. Xolair pomaže u smanjivanju veličine polipa i ublažava simptome, uključujući začepljenje nosa, gubitak osjeta mirisa, sluz u stražnjem dijelu grla i curenje nosa.

Xolair djeluje tako što blokira tvar imunoglobulin E (IgE), koja se stvara u Vašem organizmu. IgE pridonosi jednoj vrsti upale koja igra ključnu ulogu u pojavi alergijske astme i kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima.

2. Što morate znati prije nego primijenite Xolair

Ne smijete primijeniti Xolair

- ako ste alergični na omalizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
Ako mislite da biste mogli biti alergični na bilo koji sastojak lijeka Xolair, obavijestite svog liječnika jer u tom slučaju ne smijete primjenjivati Xolair.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Xolair:

- ako imate probleme s bubrezima ili jetrom.
- ako imate poremećaj u kojem Vaš vlastiti imunološki sustav napada dijelove Vašeg tijela (autoimuna bolest).
- ako putujete u područje gdje su parazitske infekcije česte - Xolair može oslabiti Vašu otpornost prema takvim infekcijama.
- ako ste prethodno imali tešku alergijsku reakciju (anafilaksiju), primjerice zbog lijeka, uboda insekta ili hrane.
- ako ste ikad imali alergijsku reakciju na lateks. Zatvarač igle na štrcaljki može sadržavati suhu gumu (lateks).

Xolair ne liječi simptome akutne astme, poput iznenadnog napadaja astme. Stoga se Xolair ne smije primjenjivati za liječenje takvih simptoma.

Xolair nije namijenjen za sprječavanje ili liječenje drugih alergijskih stanja, poput iznenadnih alergijskih reakcija, sindroma hiperimunoglobulinemije E (nasljedni imunološki poremećaj), aspergiloze (gljivična bolest pluća), alergije na hranu, alergijskog kožnog osipa ili peludne hunjavice jer Xolair nije bio ispitivan u ovim uvjetima.

Pripazite na znakove alergijskih reakcija i drugih ozbiljnih nuspojava

Xolair bi mogao uzrokovati ozbiljne nuspojave. Morate paziti na znakove tih stanja dok uzimate Xolair. Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove koji ukazuju na tešku alergijsku reakciju ili druge ozbiljne nuspojave. Takvi su znakovi navedeni pod „Ozbiljne nuspojave” u dijelu 4.

Važno je da vas Vaš liječnik nauči kako prepoznati rane simptome teških alergijskih reakcija te kako ih zbrinuti ako se pojave, prije nego što sami ubrizgate Xolair ili prije nego što Vam netko tko nije zdravstveni radnik da injekciju Xolaira (vidjeti dio 3., „Kako primjenjivati Xolair”). Većina teških alergijskih reakcija javlja se uz prve 3 doze Xolaira.

Djeca i adolescenti

Alergijska astma

Xolair se ne preporučuje za djecu mlađu od 6 godina. Njegova primjena u djece mlađe od 6 godina nije bila ispitivana.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima

Xolair se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina. Njegova primjena u bolesnika mlađih od 18 godina nije bila ispitivana.

Drugi lijekovi i Xolair

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ovo je posebno važno ako uzimate:

- lijekove za liječenje infekcije uzrokovane parazitima, budući da Xolair može smanjiti učinak tih lijekova,
- inhalacijske kortikosteroide i druge lijekove za alergijsku astmu.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će Vam objasniti prednosti i moguće rizike primjene ovog lijeka tijekom trudnoće.

Ako zatrudnite tijekom liječenja Xolairom, o tome odmah obavijestite svog liječnika.

Xolair može prijeći u majčino mlijeko. Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Mala je vjerojatnost da će Xolair utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako primjenjivati Xolair

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kako se primjenjuje Xolair

Xolair se primjenjuje kao injekcija pod kožu (to se naziva supkutanom injekcijom).

Ubrizgavanje Xolaira

- Vi i Vaš liječnik odlučit ćete trebati li sami ubrizgavati Xolair. Prve 3 doze uvijek daje zdravstveni radnik ili se daju pod njegovim nadzorom (vidjeti dio 2).
- Važno je da budete odgovarajuće podučeni u ubrizgavanju lijeka prije nego što si ga sami ubrizgate.
- Njegovatelj (primjerice roditelj) također Vam može dati Vašu injekciju Xolaira nakon što je primio/la odgovarajuću poduku.

Za detaljne upute za ubrizgavanje Xolaira, vidjeti „Upute za uporabu Xolair napunjene štrcaljke” na kraju ove upute.

Poduka za prepoznavanje ozbiljnih alergijskih reakcija

Isto tako je važno da si ne ubrizgavate Xolair sami dok Vas liječnik ili medicinska sestra nisu podučili:

- kako prepoznati rane znakove i simptome ozbiljnih alergijskih reakcija.
- što učiniti ako se pojave simptomi.

Za više informacija o ranim znakovima i simptomima ozbiljnih alergijskih reakcija, vidjeti dio 4.

Koliko Xolaira ćete primjenjivati

Vaš liječnik će odlučiti koliko Xolaira trebate primiti i koliko često će Vam biti potreban. To će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini i o rezultatima krvne pretrage kojom se mjeri količina IgE-a u Vašoj krvi, a koja se provodi prije početka liječenja.

Bit će Vam potrebna jedna do četiri injekcije. Injekcije će Vam biti potrebne svaka dva ili svaka četiri tjedna.

Tijekom liječenja Xolairom morate nastaviti s primjenom lijekova za astmu i/ili nosne polipe koje ste i dotada koristili. Nemojte prestati koristiti niti jedan lijek za astmu i/ili nosne polipe bez dogovora sa svojim liječnikom.

Ublažavanje simptoma ne mora nastupiti odmah nakon početka liječenja Xolairom. U bolesnika s nosnim polipima, učinci su opaženi 4 tjedna nakon početka liječenja. U bolesnika s astmom, za puni učinak obično treba između 12 i 16 tjedana.

Primjena u djece i adolescenata

Alergijska astma

Xolair se može primjenjivati u djece i adolescenata u dobi od 6 i više godina, koji već uzimaju lijekove za astmu, ali čiji se simptomi astme ne mogu dobro kontrolirati lijekovima poput inhalacijskih kortikosteroida u visokim dozama i inhalacijskih beta-agonista. Liječnik će izračunati koliko Xolaira Vaše dijete treba primiti i koliko često. To će ovisiti o tjelesnoj težini djeteta te o rezultatima krvne pretrage kojom se mjeri količina IgE u njegovoj/njezinoj krvi a koja se izvodi prije početka liječenja.

Od djece (u dobi od 6 do 11 godina) se ne očekuje da sami primjenjuju Xolair. Međutim, ako to liječnik smatra primjerenim, njegovatelj im može dati injekciju Xolaira nakon odgovarajuće poduke.

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima

Xolair se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Ako ste zaboravili primijeniti Xolair

Ako ste propustili planirani termin, čim prije obavijestite svog liječnika ili bolnicu kako biste dogovorili novi termin.

Ako ste zaboravili sami si dati dozu Xolaira, ubrizgajte dozu čim se sjetite. Zatim razgovarajte sa svojim liječnikom o tome kada trebate ubrizgati sljedeću dozu.

Ako prestanete primjenjivati Xolair

Nemojte prestati liječenje Xolairom osim ako Vas tako nije uputio Vaš liječnik. Privremeni ili trajni prekid liječenja Xolairom može izazvati povratak simptoma.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave koje uzrokuje Xolair obično su blage do umjereno jake, ali ponekad mogu biti ozbiljne.

Ozbiljne nuspojave:

Odmah zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koje znakove sljedećih nuspojava:

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi)

- Teške alergijske reakcije (uključujući anafilaksiju). Simptomi mogu uključivati osip, svrbež kože ili koprivnjaču, oticanje lica, usana, jezika, grkljana (glasnica), dušnika ili drugih dijelova tijela, ubrzane otkucaje srca, omaglicu i ošamućenost, smetenost, nedostatak zraka, piskanje u prsima ili smetnje disanja, plavilo kože ili usana, kolaps i gubitak svijesti. Ako ste ranije imali tešku alergijsku reakciju (anafilaksija) koja nije bila povezana sa Xolairom, u Vas može postojati veći rizik od razvoja teške alergijske reakcije nakon primjene Xolaira.
- Sistemski eritemski lupus (SLE). Simptomi mogu uključivati bol u mišićima, bol i oticanje zglobova, osip, vrućicu, gubitak težine i umor.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Churg-Straussov sindrom ili hipereozinofilni sindrom. Simptomi mogu uključivati jedno ili više od sljedećeg: oticanje, bol ili osip oko krvnih ili limfnih žila, visoka razina određene vrste bijelih krvnih stanica (značajna eozinofilija), pogoršanje problema s disanjem, začepljenje nosa, problemi sa srcem, bol, utrnulost, trnci u rukama i nogama.
- Snižen broj trombocita u krvi sa znakovima poput krvarenja ili lakšeg nastanka modrica nego uobičajeno.
- Serumaska bolest. Simptomi mogu uključivati jedno ili više od sljedećeg: bolovi u zglobovima sa ili bez oticanja ili ukočenosti, osip, vrućica, oticanje limfnih čvorova, bolovi u mišićima.

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi)

- vrućicu (u djece)

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 ljudi)

- reakcije na mjestu primjene injekcije, uključujući bol, oticanje, svrbež i crvenilo
- bol u gornjem dijelu trbuha
- glavobolju (vrlo često u djece)
- omaglicu
- bol u zglobovima (artralgija)

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 ljudi)

- pospanost ili umor
- žmarce ili utrnulost u rukama ili stopalima
- nesvjesticu, sniženi krvni tlak pri sjedanju ili ustajanju (posturalna hipotenzija), navale crvenila
- grlobolju, kašalj, akutne probleme s disanjem
- mučninu, proljev, probavne smetnje
- svrbež, urtikariju, osip, pojačanu osjetljivost kože na sunce
- povećanje tjelesne težine
- simptome nalik gripi
- oticanje ruku

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi)

- parazitske infekcije

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- bolove u mišićima i oticanje zglobova
- gubitak kose

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Xolair

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Kutija koja sadrži napunjenu štrcaljku može se čuvati do 48 sati na sobnoj temperaturi (25°C) prije uporabe.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.
- Nemojte upotrijebiti lijek ako je pakiranje oštećeno ili ako primijetite znakove otvaranja.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xolair sadrži

- Djelatna tvar je omalizumab. Jedna štrcaljka s 0,5 ml otopine sadrži 75 mg omalizumaba.
- Drugi sastojci su argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbitat 20 i voda za injekcije.
- Zatvarač igle na štrcaljki može sadržavati suhu gumu (lateks).

Kako Xolair izgleda i sadržaj pakiranja

Xolair otopina za injekciju dolazi kao bistra do lagano opalescentna, bezbojna do blijedo smeđkasto-žute boje otopina u napunjenoj štrcaljki.

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki s pričvršćenom iglom od 26 G i plavim štitnikom igle dostupna je u pakiranju koje uključuje 1 napunjenu štrcaljku i u višestrukim pakiranjima koja uključuju 4 (4 x 1) ili 10 (10 x 1) napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

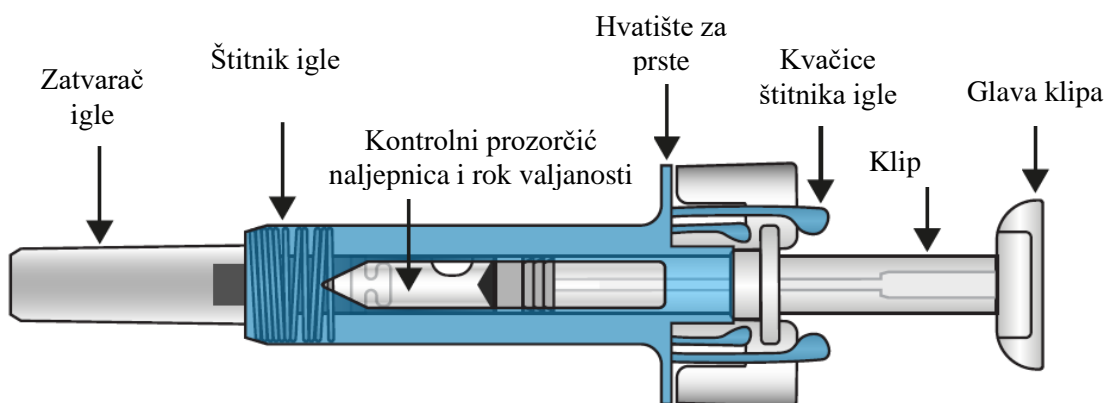
Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

UPUTE ZA UPORABU XOLAIR NAPUNJENE ŠTRCALJKE

Pročitajte DO KRAJA ove upute prije primjene injekcije. Ako Vaš liječnik utvrdi da Vi ili njegovatelj možete primjenjivati injekcije Xolaira kod kuće, liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik moraju Vas tome podučiti prije nego date injekciju sebi ili drugima. Od djece (u dobi od 6 do ispod 12 godina) se ne očekuje da si sami daju injekciju Xolaira, međutim, ako to liječnik bude smatrao primjerenim, njegovatelj im može davati injekciju Xolaira nakon odgovarajuće poduke. Kutija sadrži Xolair napunjenu štrcaljku (štrcaljke) pojedinačno zapakirane u plastičnom podlošku.

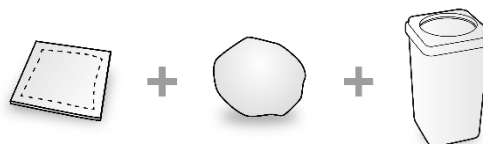
Vaša Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki



Nako što se lijek ubrizga, aktivirat će se štitnik igle da pokrije iglu. Svrha je toga zaštita od slučajnih ozljeda ubodom igle.

Ostali predmeti koji su Vam potrebni za injekciju:

- Alkoholni tupfer.
- Pamučna vata ili gaza.
- Spremnik za odlaganje oštih predmeta.



Važne sigurnosne informacije

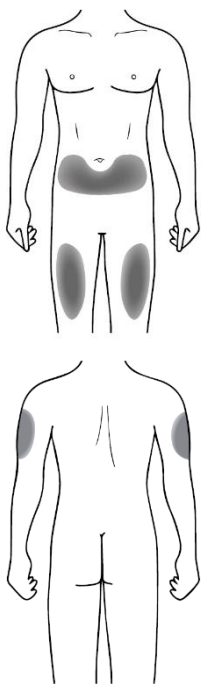
Upozorenje: Štrcaljku čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

- Zatvarač igle na štrcaljki može sadržavati suhu gumu (lateks), s kojom ne bi smjele rukovati osobe osjetljive na tu tvar.
- Ne otvarajte originalno zalijepljenu vanjsku kutiju dok niste spremni upotrijebiti ovaj lijek.
- Ne upotrebljavajte ovaj lijek ako su originalno zalijepljena mjesta na vanjskoj kutiji ili na plastičnom podlošku oštećena, jer lijek možda nije siguran za uporabu.
- Nemojte koristiti ako je štrcaljka pala na tvrdu površinu ili pala nakon uklanjanja poklopca igle.
- Nikada ne ostavljajte štrcaljku negdje gdje bi je drugi mogli dirati.
- Ne tresite štrcaljku.
- Pazite da ne dodirujete kvačice štitnika igle prije uporabe. Ako ih dodirnete, štitnik igle mogao bi se prerano aktivirati.
- Ne uklanjajte zatvarač igle do trenutka neposredno prije same primjene injekcije.
- Štrcaljka se ne može ponovo upotrijebiti. Odložite iskorištenu štrcaljku odmah nakon uporabe u spremnik za oštre predmete.

Čuvanje Xolair otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki

- Čuvajte ovaj lijek originalno zatvorenim u njegovoj vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti. Čuvajte u hladnjaku na temperaturi između 2°C i 8°C. NE ZAMRZAVATI.
- Sjetite se izvaditi štrcaljku iz hladnjaka i pustiti je da postigne sobnu temperaturu (25°C) prije nego što je pripremite za injekciju (za to će trebati oko 30 minuta). Ostavite štrcaljku u kutiji radi zaštite od svjetlosti. Ukupno vrijeme u kojem štrcaljku držite na sobnoj temperaturi (25°C) prije uporabe ne smije biti dulje od 48 sati.
- Ne upotrebljavajte štrcaljku nakon isteka roka valjanosti koji je naveden na vanjskoj kutiji i naljepnici štrcaljke. Ako je rok istekao, vratite cijelo pakiranje u ljekarnu.

Mjesto primjene injekcije











Mjesto primjene injekcije je mjesto na tijelu na kojem ćete primijeniti štrcaljku.

- Preporučeno mjesto je prednji dio bedara. Možete upotrijebiti i donji dio trbuha, ali **ne** područje 5 centimetara oko pupka.
- Ako morate primijeniti više od jedne injekcije za postizanje cjelokupne doze, za svaku injekciju odaberite drugo mjesto primjene.
- Ne ubrizgavajte u područja gdje je koža osjetljiva, prekrivena modricom, crvena ili tvrda. Izbjegavajte područja s ožiljcima ili strijama.

Ako njegovatelj daje injekciju, može se upotrijebiti i vanjski dio nadlaktice.

Priprema Xolair otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki za uporabu

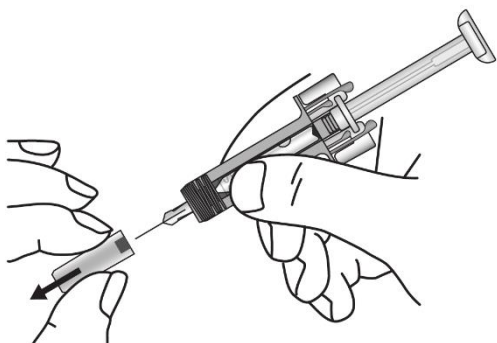
Napomena: Ovisno o dozi koju Vam je propisao liječnik, možda ćete morati pripremiti jednu ili više napunjenih štrcaljki te ubrizgati sadržaj svake od njih. U tablici u nastavku navedeni su primjeri koliko Vam je injekcija od svake jačine doze (plave i ljubičaste) potrebno za postizanje određene doze:

Doza	Štrcaljke potrebne za dozu	
75 mg	1 plava (75 mg)	
150 mg	1 ljubičasta (150 mg)	
225 mg	1 plava (75 mg) + 1 ljubičasta (150 mg)	
300 mg	2 ljubičaste (150 mg)	
375 mg	1 plava (75 mg) + 2 ljubičaste (150 mg)	
450 mg	3 ljubičaste (150 mg)	
525 mg	1 plava (75 mg) + 3 ljubičaste (150 mg)	
600 mg	4 ljubičaste (150 mg)	

1. Izvadite kutiju sa štrcaljkom iz hladnjaka i ostavite je **neotvorenu** oko 30 minuta kako bi postigla sobnu temperaturu (ostavite štrcaljku u kutiji radi zaštite od svjetlosti).
2. Kada ste spremni upotrijebiti štrcaljku, temeljito operite ruke sapunom i vodom.
3. Očistite mjesto injiciranja alkoholnim tupferom.
4. Izvadite plastični podložak iz kutije i odlijepite papirnati pokrov. Držeći sredinu plavog štitnika igle izvadite štrcaljku iz podloška.
5. Pregledajte štrcaljku. Tekućina treba biti prozirna do blago zamućena. Boja joj može varirati od bezbojne do blijedo smečkasto-žute. Možda ćete vidjeti mjehurić zraka, što je normalno. **NE UPOTREBLJAVAJTE** je ako je štrcaljka oštećena ili ako je tekućina vidljivo zamućena ili izrazito smeđa, ili ako sadrži čestice. U slučaju bilo koje od ovih situacija vratite cijelo pakiranje u ljekarnu.
6. Držeći štrcaljku vodoravno, pogledajte kontrolni prozorčić kako biste provjerili rok valjanosti otisnut na naljepnici. Napomena: moguće je okrenuti unutarnji dio sklopa štrcaljke kako bi se u kontrolnom prozorčiću mogla očitati naljepnica. **NE UPOTREBLJAVAJTE** ako je lijek istekao rok valjanosti. Ako je rok valjanosti istekao, vratite cijelo pakiranje u ljekarnu.

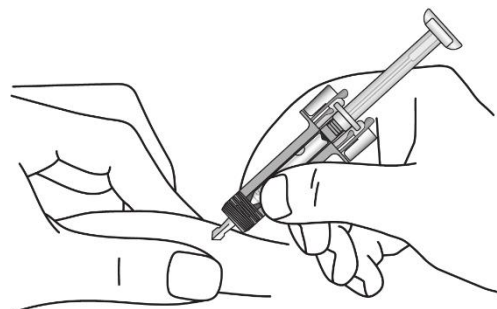
Kako upotrijebiti Xolair otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1



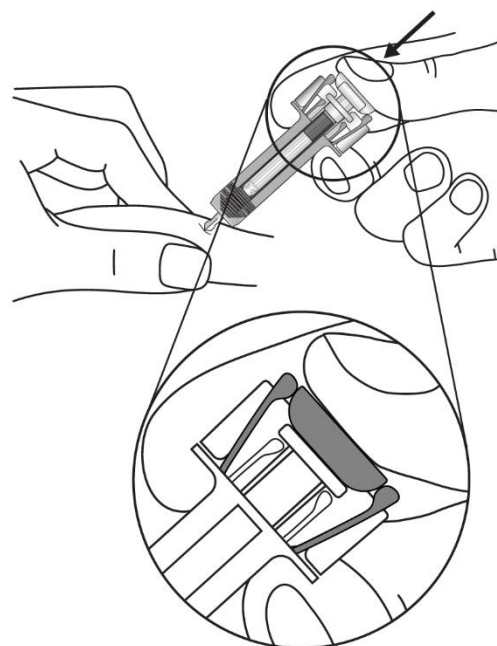
Pažljivo uklonite zatvarač igle sa štrcaljke. Odložite zatvarač igle. Možda ćete vidjeti kap tekućine na vrhu igle. To je normalno.

2



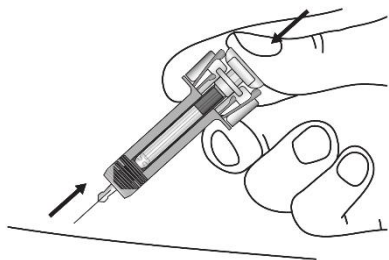
Nježno prstima uhvatite kožu na mjestu primjene u nabor i uvedite iglu kako je prikazano. Gurnite iglu do kraja kako biste bili sigurni da se cjelokupna količina lijeka može primijeniti.

3



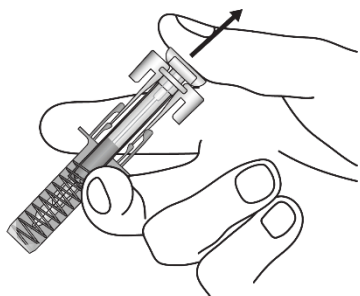
Držite štrcaljku kako je prikazano. **Polako** gurajte klip **do kraja** sve dok glava klipa cijela ne bude između kvačica štitnika igle.

4



Držite klip potisnut do kraja dok pažljivo ravno izvlačite iglu iz mjesta primjene.

5



Polako otpustite klip i pustite da štitnik igle automatski pokrije izloženu iglu.

Mala količina krvi može se pojaviti na mjestu primjene. Možete pritisnuti pamučnu vatu ili gazu na mjesto uboda i držati je tako 30 sekundi. Ne trljajte mjesto primjene. Možete pokriti mjesto primjene malim flasterom ako je potrebno.

Upute za odlaganje



Odmah odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete (spremnik koji se može zatvoriti i koji igle ne mogu probiti). Radi sigurnosti i zdravlja Vas i drugih, igle i upotrijebljene štrcaljke **nikad se ne smiju** ponovo upotrebljavati. Sav neiskorišteni lijek ili otpadni material potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Ne bacajte nikakve lijekove u otpadne vode ili kućni otpad. Upitajte svog ljekarnika kako zbrinuti lijekove koje više ne koristite. Te će mjere pomoći u zaštiti okoliša.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (napunjena štrcaljka s pričvršćenom iglom od 27 G, plavi klip) omalizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Xolair i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primijenite Xolair
3. Kako primjenjivati Xolair
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xolair
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xolair i za što se koristi

Xolair sadrži djelatnu tvar omalizumab. Omalizumab je sintetska bjelančevina koja je slična prirodnim bjelančevinama koje proizvodi ljudski organizam. Pripada skupini lijekova koji se zovu monoklonska protutijela.

Xolair se koristi za liječenje:

- alergijske astme
- kroničnog rinosinuitisa (upale nosa i sinusa) s nosnim polipima

Alergijska astma

Ovaj lijek se koristi za sprječavanje pogoršanja astme tako što kontrolira simptome teške alergijske astme u odraslih osoba, adolescenata i djece (u dobi od 6 i više godina) koji već uzimaju lijekove za astmu, ali čiji se simptomi astme ne mogu dobro kontrolirati lijekovima poput inhalacijskih kortikosteroida u visokim dozama i inhalacijskih beta agonista.

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima

Ovaj lijek se koristi za liječenje kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima u odraslih osoba (u dobi od 18 i više godina) koji već primaju intranazalne kortikosteroide (kortikosteroide u spreju za nos), ali čiji se simptomi ne mogu dobro kontrolirati ovim lijekovima. Nosni polipi su male izrasline na sluznici nosa. Xolair pomaže u smanjivanju veličine polipa i ublažava simptome, uključujući začepljenje nosa, gubitak osjeta mirisa, sluz u stražnjem dijelu grla i curenje nosa.

Xolair djeluje tako što blokira tvar imunoglobulin E (IgE), koja se stvara u Vašem organizmu. IgE pridonosi jednoj vrsti upale koja igra ključnu ulogu u pojavi alergijske astme i kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima.

2. Što morate znati prije nego primijenite Xolair

Ne smijete primijeniti Xolair

- ako ste alergični na omalizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
Ako mislite da biste mogli biti alergični na bilo koji sastojak lijeka Xolair, obavijestite svog liječnika jer u tom slučaju ne smijete primjenjivati Xolair.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Xolair:

- ako imate probleme s bubrežima ili jetrom.
- ako imate poremećaj u kojem Vaš vlastiti imunološki sustav napada dijelove Vašeg tijela (autoimuna bolest).
- ako putujete u područje gdje su parazitske infekcije česte - Xolair može oslabiti Vašu otpornost prema takvim infekcijama.
- ako ste prethodno imali tešku alergijsku reakciju (anafilaksiju), primjerice zbog lijeka, uboda insekta ili hrane.

Xolair ne liječi simptome akutne astme, poput iznenadnog napadaja astme. Stoga se Xolair ne smije primjenjivati za liječenje takvih simptoma.

Xolair nije namijenjen za sprječavanje ili liječenje drugih alergijskih stanja, poput iznenadnih alergijskih reakcija, sindroma hiperimunoglobulinemije E (nasljedni imunološki poremećaj), aspergiloze (gljivična bolest pluća), alergije na hranu, alergijskog kožnog osipa ili peludne hunjavice jer Xolair nije bio ispitivan u ovim uvjetima.

Pripazite na znakove alergijskih reakcija i drugih ozbiljnih nuspojava

Xolair bi mogao uzrokovati ozbiljne nuspojave. Morate paziti na znakove tih stanja dok uzimate Xolair. Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove koji ukazuju na tešku alergijsku reakciju ili druge ozbiljne nuspojave. Takvi su znakovi navedeni pod „Ozbiljne nuspojave” u dijelu 4.

Važno je da vas Vaš liječnik nauči kako prepoznati rane simptome teških alergijskih reakcija te kako ih zbrinuti ako se pojave, prije nego što sami ubrizgate Xolair ili prije nego što Vam netko tko nije zdravstveni radnik da injekciju Xolaira (vidjeti dio 3., „Kako primjenjivati Xolair”). Većina teških alergijskih reakcija javlja se uz prve 3 doze Xolaira.

Djeca i adolescenti

Alergijska astma

Xolair se ne preporučuje za djecu mlađu od 6 godina. Njegova primjena u djece mlađe od 6 godina nije bila ispitivana.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima

Xolair se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina. Njegova primjena u bolesnika mlađih od 18 godina nije bila ispitivana.

Drugi lijekovi i Xolair

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ovo je posebno važno ako uzimate:

- lijekove za liječenje infekcije uzrokovane parazitima, budući da Xolair može smanjiti učinak tih lijekova,
- inhalacijske kortikosteroide i druge lijekove za alergijsku astmu.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će Vam objasniti prednosti i moguće rizike primjene ovog lijeka tijekom trudnoće.

Ako zatrudnite tijekom liječenja Xolairom, o tome odmah obavijestite svog liječnika.

Xolair može prijeći u majčino mlijeko. Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Mala je vjerojatnost da će Xolair utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako primjenjivati Xolair

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kako se primjenjuje Xolair

Xolair se primjenjuje kao injekcija pod kožu (to se naziva supkutanom injekcijom).

Ubrizgavanje Xolaira

- Vi i Vaš liječnik odlučit ćete trebete li sami ubrizgavati Xolair. Prve 3 doze uvijek daje zdravstveni radnik ili se daju pod njegovim nadzorom (vidjeti dio 2).
- Važno je da budete odgovarajuće podučeni u ubrizgavanju lijeka prije nego što si ga sami ubrizgate.
- Njegovatelj (primjerice roditelj) također Vam može dati Vašu injekciju Xolaira nakon što je primio/la odgovarajuću poduku.

Za detaljne upute za ubrizgavanje Xolaira, vidjeti „Upute za uporabu Xolair napunjene štrcaljke” na kraju ove upute.

Poduka za prepoznavanje ozbiljnih alergijskih reakcija

Isto tako je važno da si ne ubrizgavate Xolair sami dok Vas liječnik ili medicinska sestra nisu podučili:

- kako prepoznati rane znakove i simptome ozbiljnih alergijskih reakcija.
- što učiniti ako se pojave simptomi.

Za više informacija o ranim znakovima i simptomima ozbiljnih alergijskih reakcija, vidjeti dio 4.

Koliko Xolaira ćete primjenjivati

Vaš liječnik će odlučiti koliko Xolaira trebate primiti i koliko često će Vam biti potreban. To će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini i o rezultatima krvne pretrage kojom se mjeri količina IgE-a u Vašoj krvi, a koja se provodi prije početka liječenja.

Bit će Vam potrebna jedna do četiri injekcije. Injekcije će Vam biti potrebne svaka dva ili svaka četiri tjedna.

Tijekom liječenja Xolairom morate nastaviti s primjenom lijekova za astmu i/ili nosne polipe koje ste i dotada koristili. Nemojte prestati koristiti niti jedan lijek za astmu i/ili nosne polipe bez dogovora sa svojim liječnikom.

Ublažavanje simptoma ne mora nastupiti odmah nakon početka liječenja Xolairom. U bolesnika s nosnim polipima, učinci su opaženi 4 tjedna nakon početka liječenja. U bolesnika s astmom, za puni učinak obično treba između 12 i 16 tjedana.

Primjena u djece i adolescenata

Alergijska astma

Xolair se može primjenjivati u djece i adolescenata u dobi od 6 i više godina, koji već uzimaju lijekove za astmu, ali čiji se simptomi astme ne mogu dobro kontrolirati lijekovima poput inhalacijskih kortikosteroida u visokim dozama i inhalacijskih beta-agonista. Liječnik će izračunati koliko Xolaira Vaše dijete treba primiti i koliko često. To će ovisiti o tjelesnoj težini djeteta te o rezultatima krvne pretrage kojom se mjeri količina IgE u njegovoj/njezinoj krvi a koja se izvodi prije početka liječenja.

Od djece (u dobi od 6 do 11 godina) se ne očekuje da sami primjenjuju Xolair. Međutim, ako to liječnik smatra primjerenim, njegovatelj im može dati injekciju Xolaira nakon odgovarajuće poduke.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima

Xolair se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Ako ste zaboravili primijeniti Xolair

Ako ste propustili planirani termin, čim prije obavijestite svog liječnika ili bolnicu kako biste dogovorili novi termin.

Ako ste zaboravili sami si dati dozu Xolaira, ubrizgajte dozu čim se sjetite. Zatim razgovarajte sa svojim liječnikom o tome kada trebate ubrizgati sljedeću dozu.

Ako prestanete primjenjivati Xolair

Nemojte prestati liječenje Xolairom osim ako Vas tako nije uputio Vaš liječnik. Privremeni ili trajni prekid liječenja Xolairom može izazvati povratak simptoma.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave koje uzrokuje Xolair obično su blage do umjereno jake, ali ponekad mogu biti ozbiljne.

Ozbiljne nuspojave:

Odmah zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koje znakove sljedećih nuspojava:

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi)

- Teške alergijske reakcije (uključujući anafilaksiju). Simptomi mogu uključivati osip, svrbež kože ili koprivnjaču, oticanje lica, usana, jezika, grkljana (glasnica), dušnika ili drugih dijelova tijela, ubrzane otkucaje srca, omaglicu i ošamućenost, smetenost, nedostatak zraka, piskanje u prsima ili smetnje disanja, plavilo kože ili usana, kolaps i gubitak svijesti. Ako ste ranije imali tešku alergijsku reakciju (anafilaksija) koja nije bila povezana sa Xolairom, u Vas može postojati veći rizik od razvoja teške alergijske reakcije nakon primjene Xolaira.
- Sistemski eritemski lupus (SLE). Simptomi mogu uključivati bol u mišićima, bol i oticanje zglobova, osip, vrućicu, gubitak težine i umor.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Churg-Straussov sindrom ili hipereozinofilni sindrom. Simptomi mogu uključivati jedno ili više od sljedećeg: oticanje, bol ili osip oko krvnih ili limfnih žila, visoka razina određene vrste bijelih krvnih stanica (značajna eozinofilija), pogoršanje problema s disanjem, začepljenje nosa, problemi sa srcem, bol, utrnulost, trnci u rukama i nogama.
- Snižen broj trombocita u krvi sa znakovima poput krvarenja ili lakšeg nastanka modrica nego uobičajeno.
- Serumaska bolest. Simptomi mogu uključivati jedno ili više od sljedećeg: bolovi u zglobovima sa ili bez oticanja ili ukočenosti, osip, vrućica, oticanje limfnih čvorova, bolovi u mišićima.

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi)

- vrućicu (u djece)

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 ljudi)

- reakcije na mjestu primjene injekcije, uključujući bol, oticanje, svrbež i crvenilo
- bol u gornjem dijelu trbuha
- glavobolju (vrlo često u djece)
- omaglicu
- bol u zglobovima (artralgija)

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 ljudi)

- pospanost ili umor
- žmarce ili utrnulost u rukama ili stopalima
- nesvjesticu, sniženi krvni tlak pri sjedanju ili ustajanju (posturalna hipotenzija), navale crvenila
- grlobolju, kašalj, akutne probleme s disanjem
- mučninu, proljev, probavne smetnje
- svrbež, urtikariju, osip, pojačanu osjetljivost kože na sunce
- povećanje tjelesne težine
- simptome nalik gripi
- oticanje ruku

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi)

- parazitske infekcije

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- bolove u mišićima i oticanje zglobova
- gubitak kose

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Xolair

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Kutija koja sadrži napunjenu štrcaljku može se čuvati do 48 sati na sobnoj temperaturi (25°C) prije uporabe.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.
- Nemojte upotrijebiti lijek ako je pakiranje oštećeno ili ako primijetite znakove otvaranja.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xolair sadrži

- Djelatna tvar je omalizumab. Jedna štrcaljka s 0,5 ml otopine sadrži 75 mg omalizumaba.
- Drugi sastojci su argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbitat 20 i voda za injekcije.

Kako Xolair izgleda i sadržaj pakiranja

Xolair otopina za injekciju dolazi kao bistra do lagano opalescentna, bezbojna do blijedo smeđkasto-žute boje otopina u napunjenoj štrcaljki.

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki s pričvršćenom iglom od 27 G i plavim klipom dostupna je u pakiranju koje uključuje 1 napunjenu štrcaljku i u višestrukim pakiranjima koja uključuju 3 (3 x 1) ili 6 (6 x 1) napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

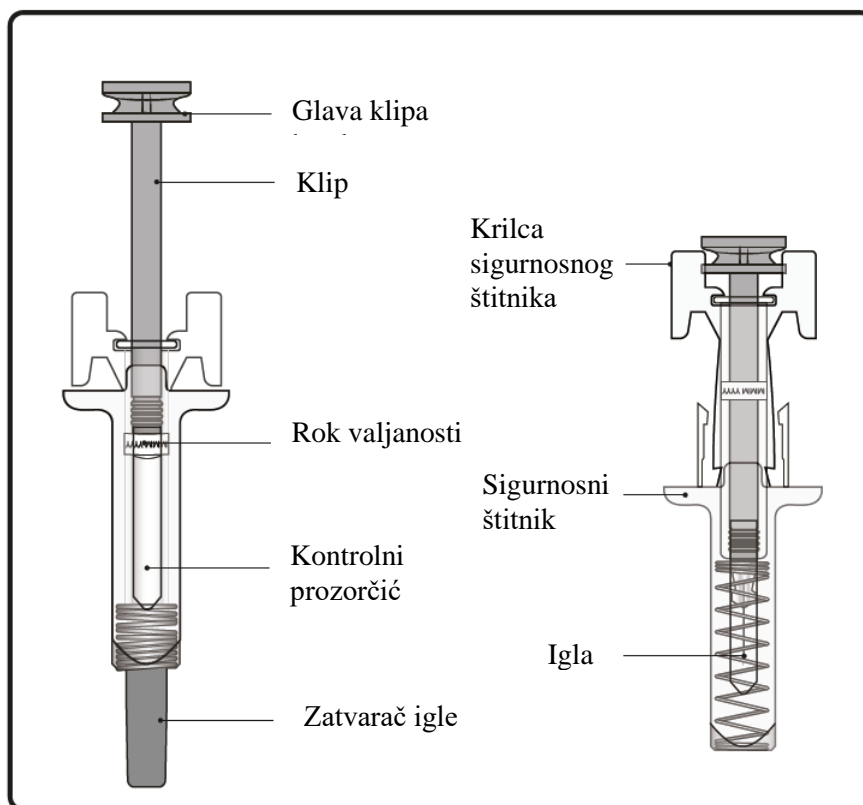
UPUTE ZA UPORABU XOLAIR NAPUNJENE ŠTRCALJKE

Ove “Upute za uporabu” sadrže informacije kako ubrizgati Xolair.

Ako Vaš liječnik utvrdi da Vi ili Vaš njegovatelj možete primjenjivati injekcije Xolaira kod kuće, pobrinite se da Vama ili Vašem njegovatelju liječnik ili medicinska sestra pokaže kako pripremiti i primijeniti Xolair napunjenu štrcaljku prije nego što je upotrijebite prvi put.

Ne očekuje se da djeca mlađa od 12 godina sama sebi daju injekcije Xolaira, međutim, ako to liječnik bude smatrao primjerenim, njegovatelj im može davati injekcije Xolaira nakon odgovarajuće obuke.

Budite sigurni da ste pročitali i razumjeli ove “Upute za uporabu” prije primjene Xolair napunjene štrcaljke. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja.



Važne informacije koje trebate znati prije ubrizgavanja Xolaira

- Xolair je samo za supkutanu injekciju (ubrizgajte izravno u masni sloj ispod kože).
- **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku bilo da je naljepnica za evidenciju otvaranja na vanjskoj kutiji ili na plastičnom podlošku oštećena.
- **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku ako je pala na tvrdu površinu ili ako je pala nakon uklanjanja zatvarača igle.
- **Nemojte** injicirati ako je napunjena štrcaljka bila izvan hladnjaka sveukupno dulje od 48 sati. Bacite je (vidi korak 12) i koristite novu napunjenu štrcaljku za svoju injekciju.
- Napunjena štrcaljka ima sigurnosni štitnik koji će se aktivirati kako bi pokrio iglu nakon završetka ubrizgavanja. Sigurnosni štitnik će pomoći spriječiti ozljede ubodom igle svih koji rukuju napunjenom štrcaljkom nakon injekcije.
- **Ne** pokušavajte ponovno upotrijebiti ili rastaviti napunjenu štrcaljku.
- **Nemojte** povlačiti klip.


Čuvanje Xolaira

- Čuvajte u hladnjaku (2°C do 8°C). Kutija koja sadrži napunjenu štrcaljku može se čuvati do ukupno 48 sati na sobnoj temperaturi (25°C) prije uporabe.
- **Ne** zamrzavati.
- Čuvajte napunjenu štrcaljku u originalnoj kutiji dok ne budete spremni za uporabu. To je radi zaštite od svjetlosti.
- Čuvajte napunjenu štrcaljku izvan pogleda i dohvata djece.

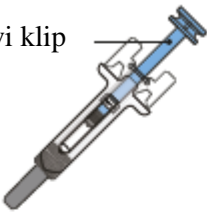

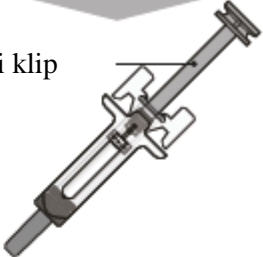




















TABLICA DOZIRANJA

Xolair napunjena štrcaljka dostupna je u 3 jačine (jedna napunjena štrcaljka u svakoj kutiji). Ove upute treba koristiti za sve 3 jačine štrcaljki.

Ovisno o dozi koju Vam je propisao Vaš liječnik, možda ćete morati odabrati jednu ili više napunjenih štrcaljki i ubrizgati njihove sadržaje kako biste primili cjelokupnu dozu lijeka. Tablica doziranja u nastavku pokazuje kombinacije napunjenih štrcaljki potrebnih za isporuku cjelokupne doze.

	Važno: Ako je doza namijenjena djetetu mlađem od 12 godina preporučuje se uporaba samo plavih (75 mg) i ljubičastih (150 mg) napunjenih štrcaljki. Pogledajte tablicu doziranja u nastavku za preporučene kombinacije napunjenih štrcaljki u djece mlađe od 12 godina.
---	---

Obratite se svom liječniku ako imate pitanja vezana uz tablicu doziranja.

		Xolair 75 mg napunjena štrcaljka s plavim klipom	Xolair 150 mg napunjena štrcaljka s ljubičastim klipom	Xolair 300 mg napunjena štrcaljka sa sivim klipom	
		Plavi klip 	Ljubičasti klip 	Sivi klip 	
DOZA	Napunjene štrcaljke potrebne za dozu	Plava 75 mg	Ljubičasta 150 mg	Siva 300 mg	
75 mg	1 plava				
150 mg	1 ljubičasta				
225 mg	1 plava+ 1 ljubičasta				
300 mg (od 12 i više godina)	1 siva				
300 mg (djeca ispod 12 godina)	2 ljubičaste				
375 mg (od 12 i više godina)	1 plava + 1 siva				
375 mg (djeca ispod 12 godina)	1 plava + 2 ljubičaste				
450 mg (od 12 i više godina)	1 ljubičasta + 1 siva				
450 mg (djeca ispod 12 godina)	3 ljubičaste				
525 mg (od 12 i više godina)	1 plava + 1 ljubičasta + 1 siva				
525 mg (djeca ispod 12 godina)	1 plava + 3 ljubičaste				
600 mg (od 12 i više godina)	2 sive				
600 mg (djeca ispod 12 godina)	4 ljubičaste				

Pripreme za primjenu Xolaira

Korak 1. Postizanje sobne temperature

Iz hladnjaka izvadite kutiju s napunjenom štrcaljkom i ostavite je neotvorenu kako bi postigla sobnu temperaturu (najmanje 30 minuta).

Napomena: ako trebate više od jedne napunjene štrcaljke (jedna napunjena štrcaljka po kutiji) za isporuku cjelokupne doze (pogledajte Tablicu doziranja) izvadite sve kutije iz hladnjaka u isto vrijeme.

Korak 2. Priprema pribora

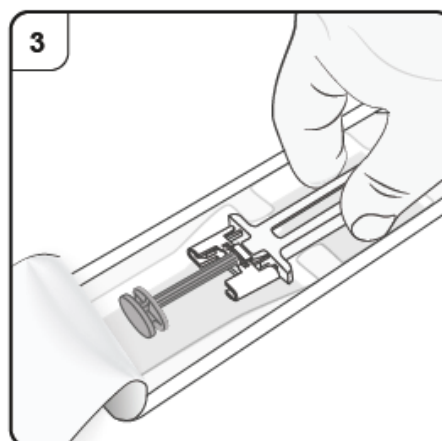
Trebat će Vam sljedeći pribor (koji nije priložen u kutiji lijeka):

- Alkoholni tupfer
- Pamučna vata ili gaza
- Spremnik za odlaganje oštih predmeta
- Flaster

Korak 3. Raspakiravanje

Povucite pokrov kako biste otvorili plastični podložak. Izvadite napunjenu štrcaljku držeći je za središnji dio kao što je prikazano.

Ne uklanjajte zatvarač igle dok niste spremni za ubrizgavanje.

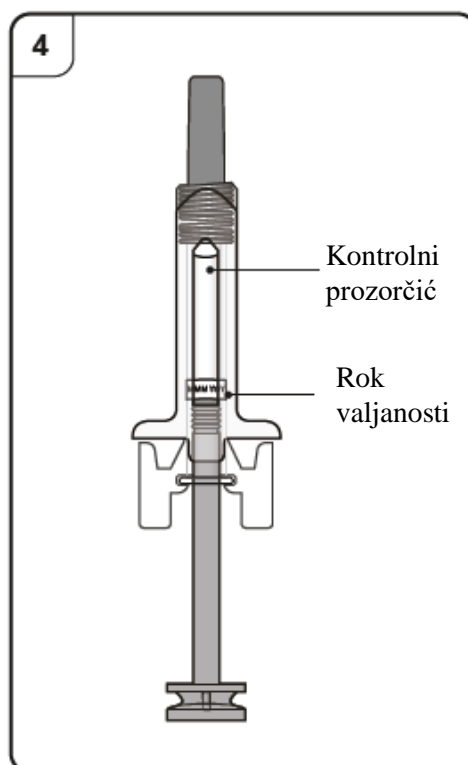


Korak 4. Pregledajte napunjenu štrcaljku

Pogledajte kroz kontrolni prozorčić napunjene štrcaljke. Tekućina koja je unutra trebala bi biti bistra do lagano zamućena. Boja može varirati od bezbojne do blijedo smečkastožute boje. Možda ćete vidjeti mjehuriće zraka u tekućini što je normalno. **Ne** pokušavajte ukloniti mjehuriće.

- **Ne** koristite napunjenu štrcaljku ako tekućina sadrži vidljive čestice ili ako je tekućina izrazito zamućena ili izrazito smeđe boje.
- **Ne** koristite napunjenu štrcaljku ako izgleda oštećeno ili ako je procurila.
- **Ne** koristite napunjenu štrcaljku nakon isteka roka valjanosti (EXP), koji je otisnut na naljepnici i kutiji napunjene štrcaljke.

U svim ovim slučajevima, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.



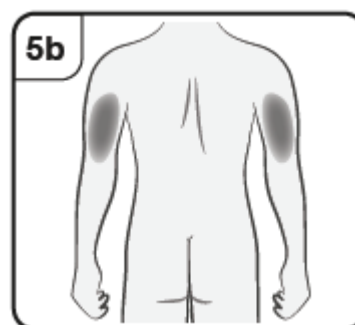
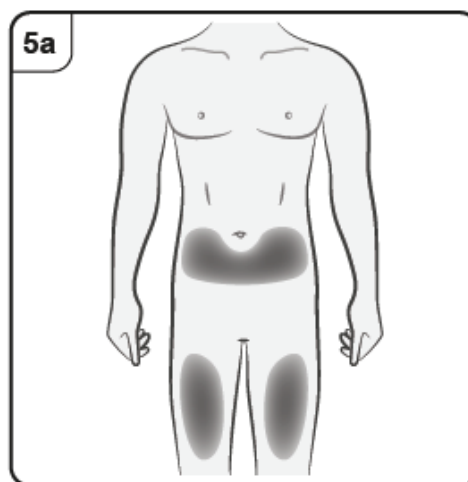
Korak 5. Odaberite mjesto injiciranja

Trebali biste primjeniti injekciju u prednji dio bedara ili donji dio trbuha, ali ne u područje 5 cm oko pupka.

Nemojte ubrizgavati u kožu koja je osjetljiva, prekrivena modricama, crvena, ljuskava ili tvrda ili u područja s ožiljcima ili strijama.

Napomena: ako Vam je potrebno više od jedne napunjene štrcaljke da isporučite cjelokupnu dozu lijeka, pobrinite se da mjesta injiciranja budu udaljena najmanje 2 cm.

Ako njegovatelj, liječnik ili medicinska sestra daje injekciju, može se primjeniti i u vanjski dio nadlaktice.



Ubrizgavanje Xolaira

Korak 6. Čišćenje mjesta primjene injekcije

Operite ruke.

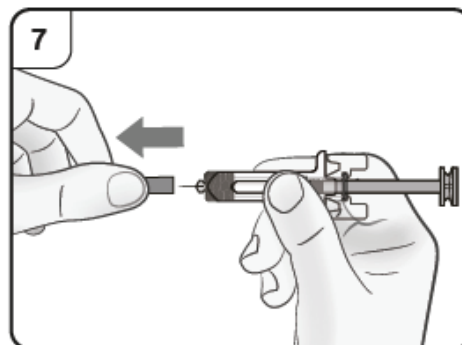
Očistite odabrano mjesto primjene injekcije alkoholnim tupferom. Pustite da se osuši prije primjene injekcije.

Ne dirajte i ne pušite na očišćeno područje prije primjene injekcije.

Korak 7. Skidanje zatvarača igle

Čvrsto povucite ravno kako biste uklonili zatvarač igle s napunjene štrcaljke. Možda ćete vidjeti kapljicu tekućine na vrhu igle. To je normalno.

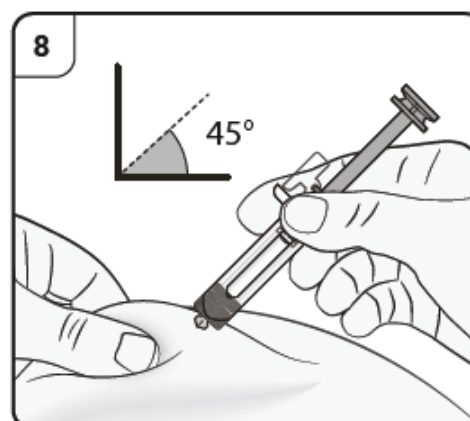
Nemojte vraćati zatvarač natrag na iglu. Bacite zatvarač igle.



Korak 8. Uvedite iglu

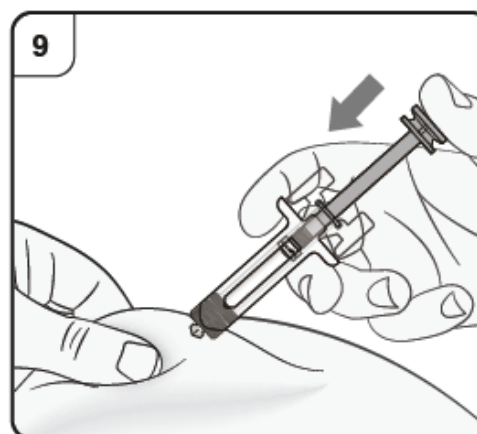
Nježno uhvatite nabor kože na mjestu primjene injekcije i držite nabor kože za vrijeme ubrizgavanja. Drugom rukom uvedite iglu u kožu pod kutem od otprilike 45 stupnjeva kako je pokazano.

Nemojte pritiskati klip dok uvodite iglu.



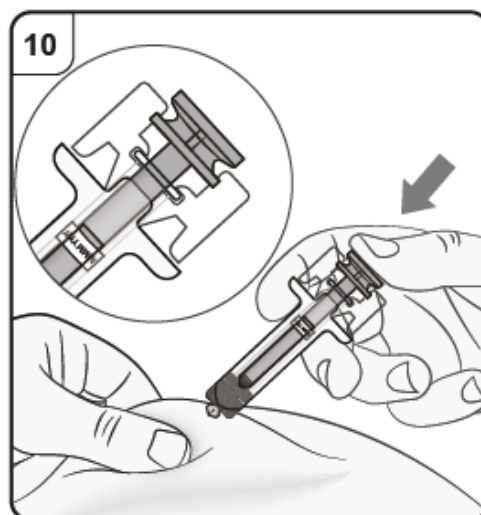
Korak 9. Početak ubrizgavanja

Nastavite držati nabor kože. Polako gurajte klip **dokle je moguće**. Ovo će omogućiti da se ubrizga cjelokupna doza lijeka.



Korak 10. Završetak ubrizgavanja

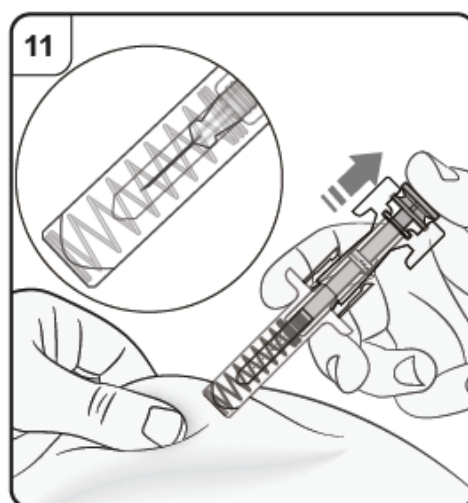
Provjerite je li glava klipa između krilaca sigurnosnog štita štrcaljke kako je prikazano. Ovo će omogućiti da se aktivira sigurnosni štitić koji će pokriti iglu nakon završetka ubrizgavanja.



Korak 11. Otpuštanje klipa

Držeći napunjenu štrcaljku na mjestu injiciranja, polako otpušajte klip sve dok sigurnosni štitić automatski ne prekrije iglu. Uklonite napunjenu štrcaljku s mjesta injiciranja i otpustite nabor kože.

Na mjestu injiciranja moglo bi biti malo krvi. Možete pritisnuti pamučnu vatu ili gazu na mjesto injiciranja dok se ne zaustavi krvarenje. **Ne trljajte** mjesto injiciranja. Ako je potrebno, mjesto injiciranja možete prekriti manjim flasterom.



Napomena: ako Vam je potrebno više od jedne napunjene štrcaljke da se isporuči cjelokupna doza lijeka, iskorištenu štrcaljku bacite kako je opisano u 12. koraku.

Ponovno ponovite sve od 2. koraka do 12. koraka za sve preostale napunjene štrcaljke potrebne za isporuku cjelokupne doze lijeka.

Primijenite injekcije odmah jednu za drugom.

Pazite da su mjesta injiciranja udaljena najmanje 2 cm.

Nakon primjene

Korak 12. Odlaganje štrcaljke

Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za odlaganje oštih predmeta (tj. spremnik otporan na probijanje koji se može zatvoriti, ili nešto slično) odmah nakon primjene.

Nemojte pokušavati vratiti zatvarač igle na štrcaljku.

Razgovarajte s Vašim liječnikom ili ljekarnikom o pravilnom odlaganju spremnika oštih predmeta. Možda postoje lokalni propisi za odlaganje.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici omalizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Xolair i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primijenite Xolair
3. Kako primjenjivati Xolair
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xolair
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xolair i za što se koristi

Xolair sadrži djelatnu tvar omalizumab. Omalizumab je sintetska bjelančevina koja je slična prirodnim bjelančevinama koje proizvodi ljudski organizam. Pripada skupini lijekova koji se zovu monoklonska protutijela.

Xolair se koristi za liječenje:

- alergijske astme
- kroničnog rinosinitisa (upale nosa i sinusa) s nosnim polipima

Alergijska astma

Ovaj lijek se koristi za sprječavanje pogoršanja astme tako što kontrolira simptome teške alergijske astme u odraslih osoba, adolescenata i djece (u dobi od 6 i više godina) koji već uzimaju lijekove za astmu, ali čiji se simptomi astme ne mogu dobro kontrolirati lijekovima poput inhalacijskih kortikosteroida u visokim dozama i inhalacijskih beta agonista.

Kronični rinosinitis s nosnim polipima

Ovaj lijek se koristi za liječenje kroničnog rinosinitisa s nosnim polipima u odraslih osoba (u dobi od 18 i više godina) koji već primaju intranazalne kortikosteroide (kortikosteroide u spreju za nos), ali čiji se simptomi ne mogu dobro kontrolirati ovim lijekovima. Nosni polipi su male izrasline na sluznici nosa. Xolair pomaže u smanjivanju veličine polipa i ublažava simptome, uključujući začepljenje nosa, gubitak osjeta mirisa, sluz u stražnjem dijelu grla i curenje nosa.

Xolair djeluje tako što blokira tvar imunoglobulin E (IgE), koja se stvara u Vašem organizmu. IgE pridonosi jednoj vrsti upale koja igra ključnu ulogu u pojavi alergijske astme i kroničnog rinosinitisa s nosnim polipima.

2. Što morate znati prije nego primijenite Xolair

Ne smijete primijeniti Xolair

- ako ste alergični na omalizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
Ako mislite da biste mogli biti alergični na bilo koji sastojak lijeka Xolair, obavijestite svog liječnika jer u tom slučaju ne smijete primjenjivati Xolair.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Xolair:

- ako imate probleme s bubrežima ili jetrom.
- ako imate poremećaj u kojem Vaš vlastiti imunološki sustav napada dijelove Vašeg tijela (autoimuna bolest).
- ako putujete u područje gdje su parazitske infekcije česte - Xolair može oslabiti Vašu otpornost prema takvim infekcijama.
- ako ste prethodno imali tešku alergijsku reakciju (anafilaksiju), primjerice zbog lijeka, uboda insekta ili hrane.

Xolair ne liječi simptome akutne astme, poput iznenadnog napadaja astme. Stoga se Xolair ne smije primjenjivati za liječenje takvih simptoma.

Xolair nije namijenjen za sprječavanje ili liječenje drugih alergijskih stanja, poput iznenadnih alergijskih reakcija, sindroma hiperimunoglobulinemije E (nasljedni imunološki poremećaj), aspergiloze (gljivična bolest pluća), alergije na hranu, alergijskog kožnog osipa ili peludne hunjavice jer Xolair nije bio ispitivan u ovim uvjetima.

Pripazite na znakove alergijskih reakcija i drugih ozbiljnih nuspojava

Xolair bi mogao uzrokovati ozbiljne nuspojave. Morate paziti na znakove tih stanja dok uzimate Xolair. Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove koji ukazuju na tešku alergijsku reakciju ili druge ozbiljne nuspojave. Takvi su znakovi navedeni pod „Ozbiljne nuspojave” u dijelu 4.

Važno je da vas Vaš liječnik nauči kako prepoznati rane simptome teških alergijskih reakcija te kako ih zbrinuti ako se pojave, prije nego što sami ubrizgate Xolair ili prije nego što Vam netko tko nije zdravstveni radnik da injekciju Xolaira (vidjeti dio 3., „Kako primjenjivati Xolair”). Većina teških alergijskih reakcija javlja se uz prve 3 doze Xolaira.

Djeca i adolescenti

Alergijska astma

Xolair se ne preporučuje za djecu mlađu od 6 godina. Njegova primjena u djece mlađe od 6 godina nije bila ispitivana.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima

Xolair se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina. Njegova primjena u bolesnika mlađih od 18 godina nije bila ispitivana.

Drugi lijekovi i Xolair

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ovo je posebno važno ako uzimate:

- lijekove za liječenje infekcije uzrokovane parazitima, budući da Xolair može smanjiti učinak tih lijekova,
- inhalacijske kortikosteroide i druge lijekove za alergijsku astmu.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će Vam objasniti prednosti i moguće rizike primjene ovog lijeka tijekom trudnoće.

Ako zatrudnite tijekom liječenja Xolairom, o tome odmah obavijestite svog liječnika.

Xolair može prijeći u majčino mlijeko. Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Mala je vjerojatnost da će Xolair utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako primjenjivati Xolair

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kako se primjenjuje Xolair

Xolair se primjenjuje kao injekcija pod kožu (to se naziva supkutanom injekcijom).

Ubrizgavanje Xolaira

- Vi i Vaš liječnik odlučit ćete trebete li sami ubrizgavati Xolair. Prve 3 doze uvijek daje zdravstveni radnik ili se daju pod njegovim nadzorom (vidjeti dio 2).
- Važno je da budete odgovarajuće podučeni u ubrizgavanju lijeka prije nego što si ga sami ubrizgate.
- Njegovatelj (primjerice roditelj) također Vam može dati Vašu injekciju Xolaira nakon što je primio/la odgovarajuću poduku.

Za detaljne upute za ubrizgavanje Xolaira, vidjeti „Upute za uporabu Xolair napunjene brizgalice” na kraju ove upute.

Poduka za prepoznavanje ozbiljnih alergijskih reakcija

Isto tako je važno da si ne ubrizgavate Xolair sami dok Vas liječnik ili medicinska sestra nisu podučili:

- kako prepoznati rane znakove i simptome ozbiljnih alergijskih reakcija.
- što učiniti ako se pojave simptomi.

Za više informacija o ranim znakovima i simptomima ozbiljnih alergijskih reakcija, vidjeti dio 4.

Koliko Xolaira ćete primjenjivati

Vaš liječnik će odlučiti koliko Xolaira trebate primiti i koliko često će Vam biti potreban. To će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini i o rezultatima krvne pretrage kojom se mjeri količina IgE-a u Vašoj krvi, a koja se provodi prije početka liječenja.

Bit će Vam potrebna jedna do četiri injekcije. Injekcije će Vam biti potrebne svaka dva ili svaka četiri tjedna.

Tijekom liječenja Xolairom morate nastaviti s primjenom lijekova za astmu i/ili nosne polipe koje ste i dotada koristili. Nemojte prestati koristiti niti jedan lijek za astmu i/ili nosne polipe bez dogovora sa svojim liječnikom.

Ublažavanje simptoma ne mora nastupiti odmah nakon početka liječenja Xolairom. U bolesnika s nosnim polipima, učinci su opaženi 4 tjedna nakon početka liječenja. U bolesnika s astmom, za puni učinak obično treba između 12 i 16 tjedana.

Primjena u djece i adolescenata

Alergijska astma

Xolair se može primjenjivati u djece i adolescenata u dobi od 6 i više godina, koji već uzimaju lijekove za astmu, ali čiji se simptomi astme ne mogu dobro kontrolirati lijekovima poput inhalacijskih kortikosteroida u visokim dozama i inhalacijskih beta-agonista. Liječnik će izračunati koliko Xolaira Vaše dijete treba primiti i koliko često. To će ovisiti o tjelesnoj težini djeteta te o rezultatima krvne pretrage kojom se mjeri količina IgE u njegovoj/njezinoj krvi a koja se izvodi prije početka liječenja.

Od djece (u dobi od 6 do 11 godina) se ne očekuje da sami primjenjuju Xolair. Međutim, ako to liječnik smatra primjerenim, njegovatelj im može dati injekciju Xolaira nakon odgovarajuće poduke.

Xolair napunjene brizgalice nisu namijenjene djeci mlađoj od 12 godina. Xolair 75 mg napunjena štrcaljka i Xolair 150 mg napunjena štrcaljka ili Xolair prašak i otapalo za otopinu za injekciju mogu se koristiti u djece u dobi od 6 - 11 godina s alergijskom astmom.

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima

Xolair se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Ako ste zaboravili primijeniti Xolair

Ako ste propustili planirani termin, čim prije obavijestite svog liječnika ili bolnicu kako biste dogovorili novi termin.

Ako ste zaboravili sami si dati dozu Xolaira, ubrizgajte dozu čim se sjetite. Zatim razgovarajte sa svojim liječnikom o tome kada trebate ubrizgati sljedeću dozu.

Ako prestanete primjenjivati Xolair

Nemojte prestati liječenje Xolairom osim ako Vas tako nije uputio Vaš liječnik. Privremeni ili trajni prekid liječenja Xolairom može izazvati povratak simptoma.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave koje uzrokuje Xolair obično su blage do umjereno jake, ali ponekad mogu biti ozbiljne.

Ozbiljne nuspojave:

Odmah zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koje znakove sljedećih nuspojava:

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi)

- Teške alergijske reakcije (uključujući anafilaksiju). Simptomi mogu uključivati osip, svrbež kože ili koprivnjaču, oticanje lica, usana, jezika, grkljana (glasnica), dušnika ili drugih dijelova tijela, ubrzane otkucaje srca, omaglicu i ošamućenost, smetenost, nedostatak zraka, piskanje u prsima ili smetnje disanja, plavilo kože ili usana, kolaps i gubitak svijesti. Ako ste ranije imali tešku alergijsku reakciju (anafilaksija) koja nije bila povezana sa Xolairom, u Vas može postojati veći rizik od razvoja teške alergijske reakcije nakon primjene Xolaira.
- Sistemski eritemski lupus (SLE). Simptomi mogu uključivati bol u mišićima, bol i oticanje zglobova, osip, vrućicu, gubitak težine i umor.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Churg-Straussov sindrom ili hipereozinofilni sindrom. Simptomi mogu uključivati jedno ili više od sljedećeg: oticanje, bol ili osip oko krvnih ili limfnih žila, visoka razina određene vrste bijelih krvnih stanica (značajna eozinofilija), pogoršanje problema s disanjem, začepljenje nosa, problemi sa srcem, bol, utrnulost, trnci u rukama i nogama.
- Snižen broj trombocita u krvi sa znakovima poput krvarenja ili lakšeg nastanka modrica nego uobičajeno.
- Serumna bolest. Simptomi mogu uključivati jedno ili više od sljedećeg: bolovi u zglobovima sa ili bez oticanja ili ukočenosti, osip, vrućica, oticanje limfnih čvorova, bolovi u mišićima.

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi)

- vrućicu (u djece)

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 ljudi)

- reakcije na mjestu primjene injekcije, uključujući bol, oticanje, svrbež i crvenilo
- bol u gornjem dijelu trbuha
- glavobolju (vrlo često u djece)
- omaglicu
- bol u zglobovima (artralgija)

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 ljudi)

- pospanost ili umor
- žmarce ili utrnulost u rukama ili stopalima
- nesvjesticu, sniženi krvni tlak pri sjedanju ili ustajanju (posturalna hipotenzija), navale crvenila
- grlobolju, kašalj, akutne probleme s disanjem
- mučninu, proljev, probavne smetnje
- svrbež, urtikariju, osip, pojačanu osjetljivost kože na sunce
- povećanje tjelesne težine
- simptome nalik gripi
- oticanje ruku

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi)

- parazitske infekcije

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- bolove u mišićima i oticanje zglobova
- gubitak kose

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Xolair

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Kutija koja sadrži napunjenu štrcaljku može se čuvati do ukupno 48 sati na sobnoj temperaturi (25°C) prije uporabe.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.
- Nemojte upotrijebiti lijek ako je pakiranje oštećeno ili ako primijetite znakove otvaranja.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xolair sadrži

- Djelatna tvar je omalizumab. Jedna brizgalica s 0,5 ml otopine sadrži 75 mg omalizumaba.
- Drugi sastojci su argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbitat 20 i voda za injekcije.

Kako Xolair izgleda i sadržaj pakiranja

Xolair otopina za injekciju dolazi kao bistra do lagano opalescentna, bezbojna do blijedo smeđkasto-žute boje otopina u napunjenoj brizgalici.

Xolair 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici dostupna je u pakiranju koje uključuje 1 napunjenu brizgalicu i u višestrukim pakiranjima koja uključuju 3 (3 x 1) ili 6 (6 x 1) napunjenih brizgalica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

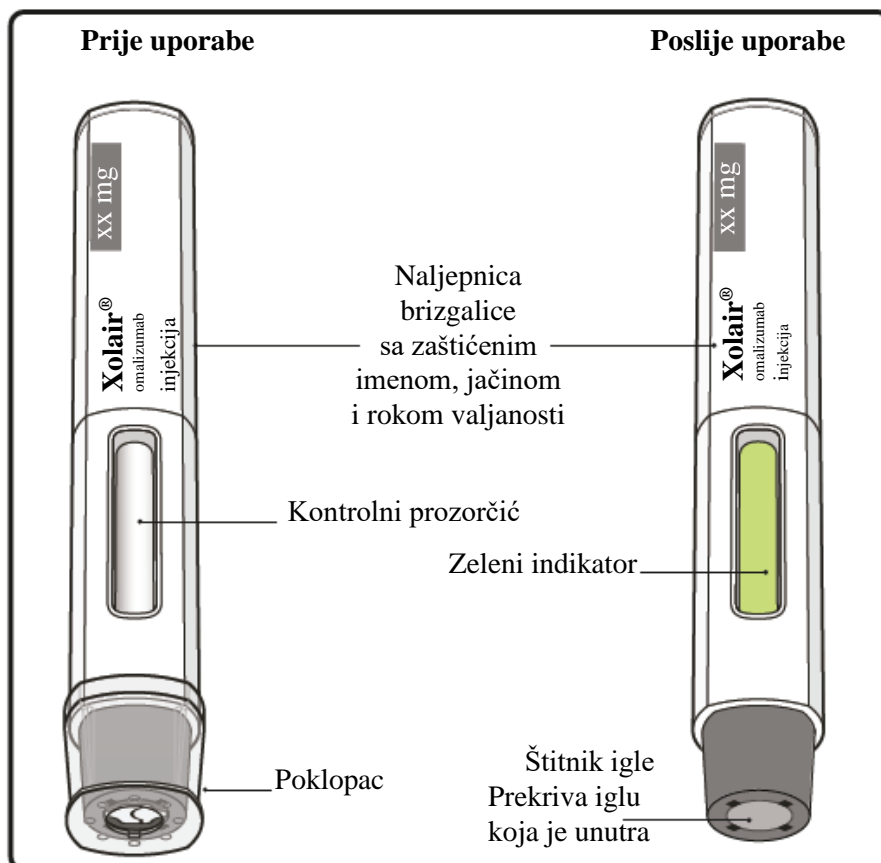
UPUTE ZA UPORABU XOLAIR NAPUNJENE BRIZGALICE

Ove "Upute za uporabu" sadrže informacije kako ubrizgati Xolair.

Ako Vaš liječnik utvrdi da Vi ili Vaš njegovatelj možete primjenjivati injekcije Xolaira kod kuće, pobrinite se da Vama ili Vašem njegovatelju liječnik ili medicinska sestra pokaže kako pripremiti i primijeniti Xolair brizgalicu prije nego što je upotrijebite prvi put.

Ova Xolair brizgalica namijenjena je za bolesnike u dobi od 12 godina i starije.

Budite sigurni da ste pročitali i razumjeli ove "Upute za uporabu" prije primjene Xolair brizgalice. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja.



Važne informacije koje trebate znati prije ubrizgavanja Xolaira

- Xolair je samo za supkutanu injekciju (ubrizgajte izravno u masni sloj ispod kože).
- **Nemojte** koristiti brizgalicu ako je naljepnica za evidenciju otvaranja na vanjskoj kutiji oštećena.
- **Nemojte** koristiti ako je brizgatica pala nakon uklanjanja poklopca.
- **Nemojte** injicirati ako je brizgatica bila izvan hladnjaka dulje od sveukupno 48 sati. Bacite je (vidi korak 13) i koristite novu brizgalicu za svoju injekciju.
- **Nemojte** dirati ili gurati štitnik igle jer se možete ozljediti. Dodirivanje ili guranje štitnika igle može uzrokovati ubodnu ozljedu iglom.
- **Ne** pokušavajte ponovno upotrijebiti ili rastaviti brizgalicu.
- **Ne** pokušavajte ponovno pričvrstiti poklopac nakon što ga skinete.

Čuvanje Xolaira

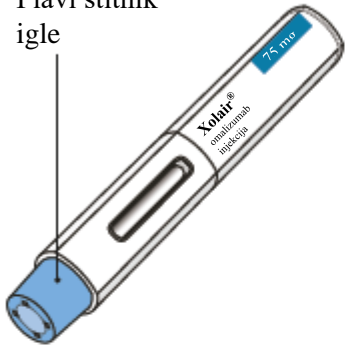
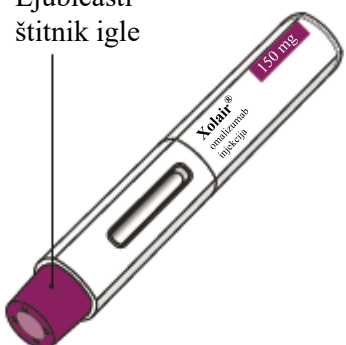
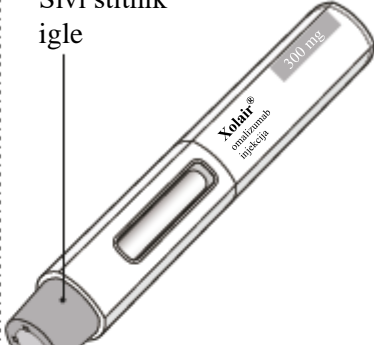













- Čuvajte u hladnjaku (2°C do 8°C). Kutija koja sadrži brizgalicu može se čuvati do ukupno 48 sati na sobnoj temperaturi (25°C) prije uporabe.
- **Ne** zamrzavati.
- Čuvajte brizgalicu u njejoj originalnoj kutiji dok ne budete spremni za uporabu. To je radi zaštite od svjetlosti.
- Čuvajte brizgalicu izvan pogleda i dohvata djece.

TABLICA DOZIRANJA

Xolair brizgalice dostupne su u 3 jačine (jedna brizgalica u svakoj kutiji). Ove upute treba koristiti za sve 3 jačine brizgalica.

Ovisno o dozi koju Vam je propisao Vaš liječnik, možda ćete morati odabrati jednu ili više brizgalica i ubrizgati njihove sadržaje kako bi primili cjelokupnu dozu lijeka. Tablica doziranja u nastavku pokazuje kombinacije brizgalica potrebnih za isporuku cijele doze.

Obratite se svom liječniku ako imate pitanja vezano uz tablicu doziranja.

		Xolair 75 mg brizgalica s plavim štitnikom igle			Xolair 150 mg brizgalica s ljubičastim štitnikom igle			Xolair 300 mg brizgalica sa sivim štitnikom igle		
		 <p>Plavi štitnik igle</p>			 <p>Ljubičasti štitnik igle</p>			 <p>Sivi štitnik igle</p>		
Doza	Broj brizgalica potrebnih za dozu	Plava 75 mg	Ljubičasta 150 mg	Siva 300 mg	Plava 75 mg	Ljubičasta 150 mg	Siva 300 mg	Plava 75 mg	Ljubičasta 150 mg	Siva 300 mg
75 mg	1 plava									
150 mg	1 ljubičasta									
225 mg	1 plava + 1 ljubičasta									
300 mg	1 siva									
375 mg	1 plava + 1 siva									
450 mg	1 ljubičasta + 1 siva									
525 mg	1 plava + 1 ljubičasta + 1 siva									
600 mg	1 siva + 1 siva									

Pripreme za primjenu Xolaira

Korak 1. Postizanje sobne temperature

Iz hladnjaka izvadite kutiju s napunjenom brizgalicom **i ostavite je neotvorenu kako bi postigla sobnu temperaturu (najmanje 30 minuta).**

Napomena: ako trebate više od jedne brizgalice (jedna brizgalica po kutiji) za isporuku cijele doze (pogledajte Tablicu doziranja) izvadite sve kutije iz hladnjaka u isto vrijeme.

Korak 2. Priprema pribora

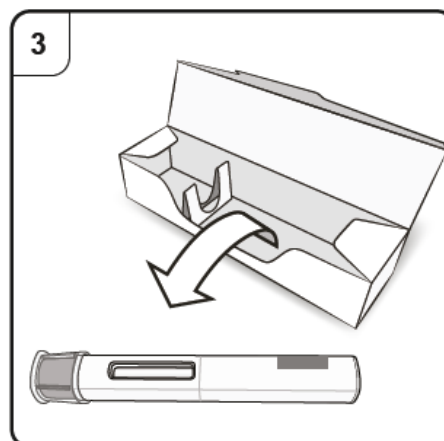
Trebat će Vam sljedeći pribor (koji nije priložen u kutiji lijeka):

- Alkoholni tupfer
- Pamučna vata ili gaza
- Spremnik za odlaganje oštrih predmeta
- Flaster

Korak 3. Raspakiravanje

Izvadite brizgalicu iz kutije.

Ne skidajte poklopac dok niste spremni za ubrizgavanje.



Korak 4. Pregledajte brizgalicu

Pogledajte kroz kontrolni prozorčić brizgalice. Tekućina koja je unutra trebala bi biti bistra do lagano zamućena. Boja može varirati od bezbojne do blijedo smečkastožute boje. Možda ćete vidjeti mjehuriće zraka u tekućini što je normalno.

- **Ne** koristite brizgalicu ako tekućina sadrži vidljive čestice ili ako je tekućina izrazito zamućena ili izrazito smeđe boje.
- **Ne** koristite brizgalicu ako je izgleda oštećeno.
- **Ne** koristite brizgalicu nakon isteka roka valjanosti (EXP), koji je otisnut na naljepnici i kutiji brizgalice.

U svim ovim slučajevima, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

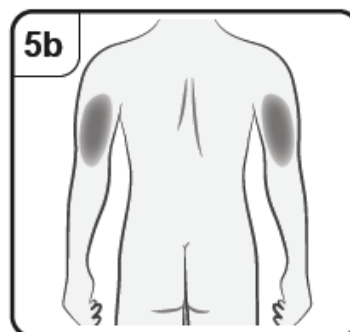
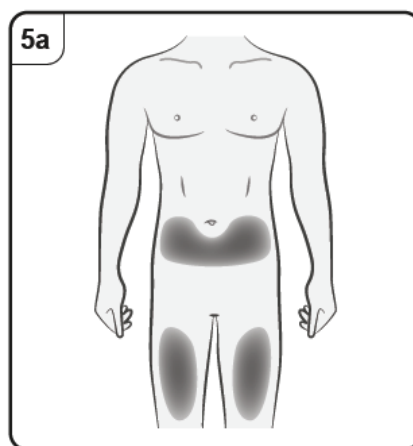
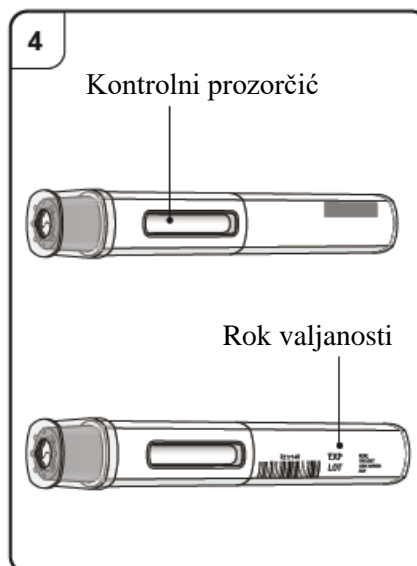
Korak 5. Odabertite mjesto primjene

Trebali biste primjeniti injekciju u prednji dio bedara ili donji dio trbuha, ali ne u područje 5 cm oko pupka.

Nemojte ubrizgavati u kožu koja je osjetljiva, prekrivena modricama, crvena, ljuskava ili tvrda ili u područja s ožiljcima ili strijama.

Napomena: ako Vam je potrebno više od jedne brizgalice da isporučite cjelokupnu dozu lijeka, pobrinite se da mjesta injiciranja budu udaljena najmanje 2 cm.

Ako njegovatelj, liječnik ili medicinska sestra daje injekciju, može se primjeniti i u vanjski dio nadlaktice.



Ubrizgavanje Xolaira

Korak 6. Čišćenje mjesta primjene injekcije

Operite ruke.

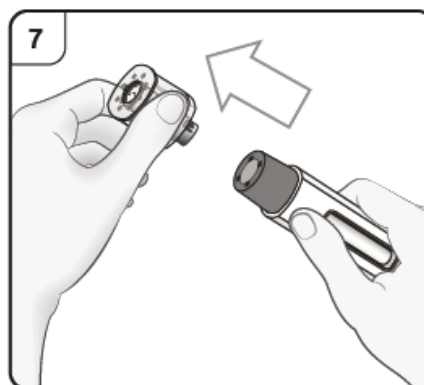
Očistite odabrano mjesto primjene injekcije alkoholnim tupferom. Pustite da se osuši prije primjene injekcije.

Ne dirajte i ne pušite na očišćeno područje prije primjene injekcije.

Korak 7. Skidanje poklopca

Skinite poklopac povlačeći ga ravno u smjeru strelice.

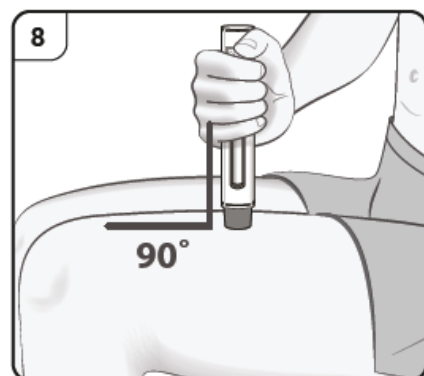
Nemojte vraćati poklopac natrag na brizgalicu. Bacite poklopac.



Korak 8. Položaj brizgalice

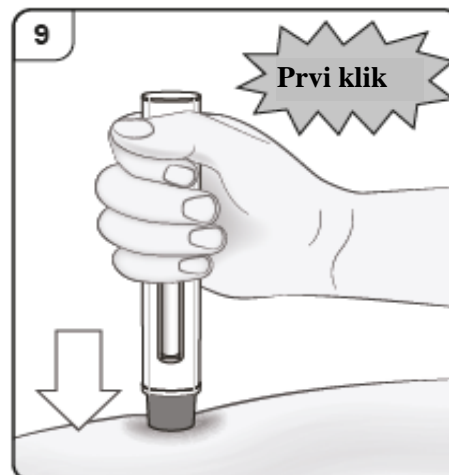
Udobno držite brizgalicu tako da je **štitnikom igle naslonjena izravno na kožu**.

Brizgalice bi trebala biti pod kutem od 90° u odnosu na kožu kao što je prikazano.



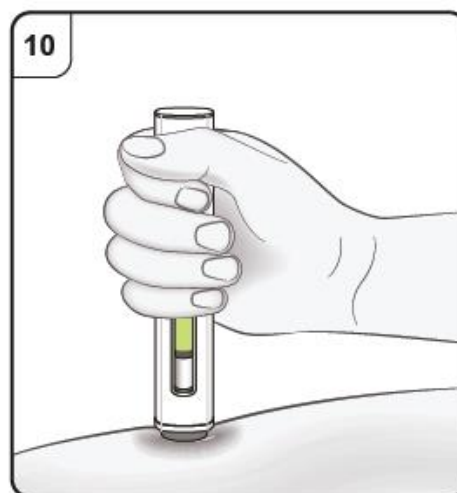
Korak 9. Početak injekcije

Pritisnite brizgalicu na kožu i držite je čvrsto tako. Pazite da čujete **prvi klik** koji označava da je injekcija započela.



Korak 10. Pratite ubrizgavanje

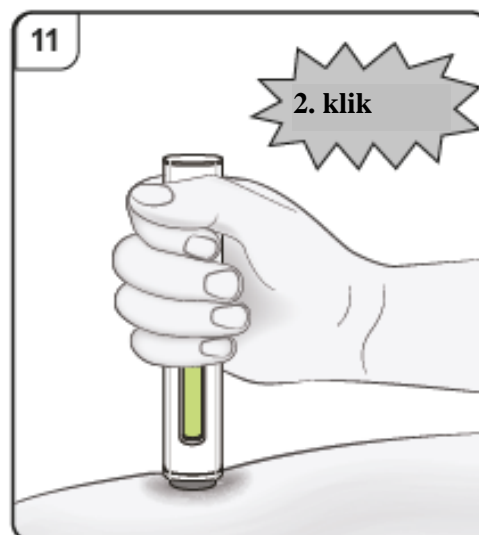
Nastavite držati brizgalicu čvrsto pritisnutu na kožu. Zeleni indikator pokazuje napredovanje injekcije.



Korak 11. Završetak ubrizgavanja

Poslušajte **2. klik**. On označava da je injekcija **skoro** gotova.

Nastavite držati brizgalicu na mjestu dok se zeleni indikator ne prestane pomicati kako biste bili sigurni da je ubrizgavanje završeno. Uklonite brizgalicu s kože. Igla se automatski prekrije štitnikom igle. Ubrizgavanje je sad završeno.



Nakon ubrizgavanja

Korak 12. Provjerite zeleni indikator

Ako zeleni indikator nije u potpunosti ispunio kontrolni prozorčić, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

Na mjestu primjene moglo bi biti malo krvi.

Možete pritisnuti pamučnu vatu ili gazu na mjesto primjene dok se ne zaustavi krvarenje.

Ne trljajte mjesto primjene. Ako je potrebno, mjesto primjene možete prekriti manjim flasterom.

Napomena: ako Vam je potrebno više od jedne brizgalice da se isporuči cjelokupna doza lijeka, iskorištenu brizgalicu bacite kako je opisano u 13. koraku.

Ponovno ponovite sve od 2. koraka do 13. koraka za sve preostale brizgalice potrebne za isporuku cjelokupne doze lijeka.

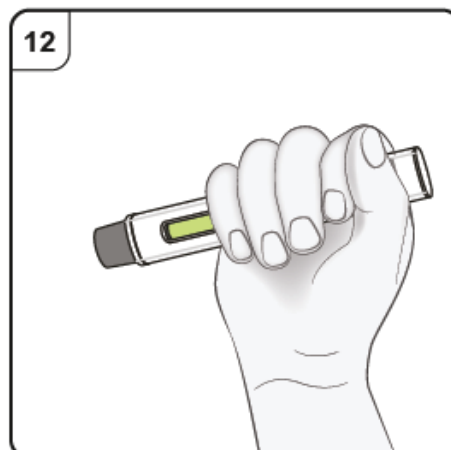
Primijenite injekcije odmah jednu za drugom.

Pazite da su mjesta injiciranja udaljena najmanje 2 cm.

Korak 13. Odlaganje brizgalice

Odložite upotrijebljenu brizgalicu u spremnik za odlaganje oštih predmeta (tj. spremnik otporan na probijanje koji se može zatvoriti, ili nešto slično) odmah nakon primjene.

Razgovarajte s Vašim liječnikom ili ljekarnikom o pravilnom odlaganju spremnika oštih predmeta. Možda postoje lokalni propisi za odlaganje.



Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (napunjena štrcaljka s pričvršćenom iglom od 26 G, ljubičasti štitnik igle) omalizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Xolair i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primijenite Xolair
3. Kako primjenjivati Xolair
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xolair
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xolair i za što se koristi

Xolair sadrži djelatnu tvar omalizumab. Omalizumab je sintetska bjelančevina koja je slična prirodnim bjelančevinama koje proizvodi ljudski organizam. Pripada skupini lijekova koji se zovu monoklonska protutijela.

Xolair se koristi za liječenje:

- alergijske astme
- kroničnog rinosinuitisa (upale nosa i sinusa) s nosnim polipima
- kronične spontane urtikarije (KSU)

Alergijska astma

Ovaj lijek se koristi za sprječavanje pogoršanja astme tako što kontrolira simptome teške alergijske astme u odraslih osoba, adolescenata i djece (u dobi od 6 i više godina) koji već uzimaju lijekove za astmu, ali čiji se simptomi astme ne mogu dobro kontrolirati lijekovima poput inhalacijskih kortikosteroida u visokim dozama i inhalacijskih beta-agonista.

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima

Ovaj lijek se koristi za liječenje kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima u odraslih osoba (u dobi od 18 i više godina) koji već primaju intranazalne kortikosteroide (kortikosteroide u spreju za nos), ali čiji se simptomi ne mogu dobro kontrolirati ovim lijekovima. Nosni polipi su male izrasline na sluznici nosa. Xolair pomaže u smanjivanju veličine polipa i ublažava simptome, uključujući začepljenje nosa, gubitak osjeta mirisa, sluz u stražnjem dijelu grla i curenje nosa.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Ovaj lijek se koristi za liječenje kronične spontane urtikarije u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 i više godina) koji već primaju antihistaminike, ali čiji simptomi kronične spontane urtikarije nisu dobro kontrolirani tim lijekovima.

Xolair djeluje tako što blokira tvar imunoglobulin E (IgE), koja se stvara u Vašem organizmu. IgE pridonosi jednoj vrsti upale koja igra ključnu ulogu u pojavi alergijske astme, kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima i kronične spontane urtikarije.

2. Što morate znati prije nego primijenite Xolair

Ne primjenjujte Xolair

- ako ste alergični na omalizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični na bilo koji sastojak lijeka Xolair, obavijestite svog liječnika jer u tom slučaju ne smijete primijeniti Xolair.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Xolair:

- ako imate probleme s bubrežima ili jetrom.
- ako imate poremećaj u kojem Vaš vlastiti imunološki sustav napada dijelove Vašeg tijela (autoimuna bolest).
- ako putujete u područje gdje su parazitske infekcije česte - Xolair može oslabiti Vašu otpornost prema takvim infekcijama.
- ako ste prethodno imali tešku alergijsku reakciju (anafilaksiju), primjerice zbog lijeka, uboda insekta ili hrane.
- ako ste ikad imali alergijsku reakciju na lateks. Zatvarač igle na štrcaljki može sadržavati suhu gumu (lateks).

Xolair ne liječi simptome akutne astme, poput iznenadnog napadaja astme. Stoga se Xolair ne smije primjenjivati za liječenje takvih simptoma.

Xolair nije namijenjen za sprječavanje ili liječenje drugih alergijskih stanja, poput iznenadnih alergijskih reakcija, sindroma hiperimunoglobulinemije E (nasljedni imunološki poremećaj), aspergiloze (gljivična bolest pluća), alergije na hranu, alergijskog kožnog osipa ili peludne hunjavice jer Xolair nije bio ispitivan u ovim uvjetima.

Pripazite na znakove alergijskih reakcija i drugih ozbiljnih nuspojava

Xolair bi mogao uzrokovati ozbiljne nuspojave. Morate paziti na znakove tih stanja dok uzimate Xolair. Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove koji ukazuju na tešku alergijsku reakciju ili druge ozbiljne nuspojave. Takvi su znakovi navedeni pod „Ozbiljne nuspojave” u dijelu 4.

Važno je da vas Vaš liječnik nauči kako prepoznati rane simptome teških alergijskih reakcija te kako ih zbrinuti ako se pojave, prije nego što sami ubrizgate Xolair ili prije nego što Vam netko tko nije zdravstveni radnik da injekciju Xolaira (vidjeti dio 3., „Kako primjenjivati Xolair”). Većina teških alergijskih reakcija javlja se uz prve 3 doze Xolaira.

Djeca i adolescenti

Alergijska astma

Xolair se ne preporučuje za djecu mlađu od 6 godina. Njegova primjena u djece mlađe od 6 godina nije bila ispitivana.

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima

Xolair se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina. Njegova primjena u bolesnika mlađih od 18 godina nije bila ispitivana.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Xolair se ne preporučuje za djecu mlađu od 12 godina. Njegova primjena u djece mlađe od 12 godina nije bila ispitivana.

Drugi lijekovi i Xolair

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ovo je posebno važno ako uzimate:

- lijekove za liječenje infekcije uzrokovane parazitima, budući da Xolair može smanjiti učinak tih lijekova,
- inhalacijske kortikosteroide i druge lijekove za alergijsku astmu.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će Vam objasniti prednosti i moguće rizike primjene ovog lijeka tijekom trudnoće.

Ako zatrudnite tijekom liječenja Xolairom, o tome odmah obavijestite svog liječnika.

Xolair može prijeći u majčino mlijeko. Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Mala je vjerojatnost da će Xolair utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako primjenjivati Xolair

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kako se primjenjuje Xolair

Xolair se primjenjuje kao injekcija pod kožu (to se naziva supkutanom injekcijom).

Ubrizgavanje Xolaira

- Vi i Vaš liječnik odlučit ćete trebate li sami ubrizgavati Xolair. Prve 3 doze uvijek daje zdravstveni radnik ili se daju pod njegovim nadzorom (vidjeti dio 2).
- Važno je da budete odgovarajuće podučeni u ubrizgavanju lijeka prije nego što si ga sami ubrizgate.
- Njegovatelj (primjerice roditelj) također Vam može dati Vašu injekciju Xolaira nakon što je primio/la odgovarajuću poduku.

Za detaljne upute za ubrizgavanje Xolaira, vidjeti „Upute za uporabu Xolair napunjene štrcaljke” na kraju ove upute.

Poduka za prepoznavanje ozbiljnih alergijskih reakcija

Isto tako je važno da si ne ubrizgavate Xolair sami dok Vas liječnik ili medicinska sestra nisu podučili:

- kako prepoznati rane znakove i simptome ozbiljnih alergijskih reakcija.
- što učiniti ako se pojave simptomi.

Za više informacija o ranim znakovima i simptomima ozbiljnih alergijskih reakcija, vidjeti dio 4.

Koliko Xolaira ćete primijeniti

Alergijska astma i kronični rinosinuzitis s nosnim polipima

Liječnik će odlučiti koliko Xolaira trebate primiti i koliko često će Vam biti potreban. To će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini i o rezultatima krvne pretrage kojom se mjeri količina IgE-a u Vašoj krvi, a koja se provodi prije početka liječenja.

Bit će Vam potrebna jedna do četiri injekcije. Injekcije će Vam biti potrebne svaka dva ili svaka četiri tjedna.

Tijekom liječenja Xolairom morate nastaviti s primjenom lijekova za astmu i/ili nosne polipe koje ste i dotada koristili. Nemojte prestati koristiti niti jedan lijek za astmu i/ili nosne polipe bez dogovora sa svojim liječnikom.

Ublažavanje simptoma ne mora nastupiti odmah nakon početka liječenja Xolairom. U bolesnika s nosnim polipima učinci su opaženi 4 tjedna nakon početka liječenja. U bolesnika s astmom, za puni učinak obično treba između 12 i 16 tjedana.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Bit će Vam potrebne dvije injekcije od 150 mg svaka četiri tjedna.

Tijekom liječenja Xolairom nastavite uzimati lijek za kroničnu spontanu urtikariju koji ste i dotada koristili. Nemojte prestati koristiti niti jedan lijek za astmu bez dogovora sa svojim liječnikom.

Primjena u djece i adolescenata

Alergijska astma

Xolair se može primjenjivati u djece i adolescenata u dobi od 6 i više godina, koji već uzimaju lijekove za astmu, ali čiji se simptomi astme ne mogu dobro kontrolirati lijekovima poput inhalacijskih kortikosteroida u visokim dozama i inhalacijskih beta-agonista. Liječnik će izračunati koliko Xolaira Vaše dijete treba primiti i koliko često. To će ovisiti o tjelesnoj težini djeteta te o rezultatima krvne pretrage kojom se mjeri količina IgE u njegovoj/njezinoj krvi a koja se izvodi prije početka liječenja.

Od djece (u dobi od 6 do 11 godina) se ne očekuje da sami primjenjuju Xolair. Međutim, ako to liječnik smatra primjerenim, njegovatelj im može dati injekciju Xolaira nakon odgovarajuće poduke.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima

Xolair se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Xolair se može primjenjivati u adolescenata u dobi od 12 i više godina koji već primaju antihistaminike, ali čiji simptomi kronične spontane urtikarije nisu dobro kontrolirani tim lijekovima. Doza za adolescente u dobi od 12 godina nadalje jednaka je kao i za odrasle.

Ako ste zaboravili primijeniti Xolair

Ako ste propustili planirani termin, čim prije obavijestite svog liječnika ili bolnicu kako biste dogovorili novi termin.

Ako ste zaboravili sami si dati dozu Xolaira, ubrizgajte dozu čim se sjetite. Zatim razgovarajte sa svojim liječnikom o tome kada trebate ubrizgati sljedeću dozu.

Ako prestanete primjenjivati Xolair

Nemojte prestati liječenje Xolairom osim ako Vas tako nije uputio Vaš liječnik. Privremeni ili trajni prekid liječenja Xolairom može izazvati povratak simptoma.

Međutim, ako se liječite zbog kronične spontane urtikarije, liječnik Vam može povremeno prekinuti liječenje Xolairom kako bi se mogli procijeniti Vaši simptomi. Slijedite upute svog liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave koje uzrokuje Xolair obično su blage do umjereno jake, ali ponekad mogu biti ozbiljne.

Ozbiljne nuspojave:

Odmah zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koje znakove sljedećih nuspojava:

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi)

- Teške alergijske reakcije (uključujući anafilaksiju). Simptomi mogu uključivati osip, svrbež kože ili koprivnjaču, oticanje lica, usana, jezika, grkljana (glasnica), dušnika ili drugih dijelova tijela, ubrzane otkucaje srca, omaglicu i ošamućenost, smetenost, nedostatak zraka, piskanje u prsima ili smetnje disanja, plavilo kože ili usana, kolaps i gubitak svijesti. Ako ste ranije imali tešku alergijsku reakciju (anafilaksija) koja nije bila povezana sa Xolairom, u Vas može postojati veći rizik od razvoja teške alergijske reakcije nakon primjene Xolaira.
- Sistemski eritemski lupus (SLE). Simptomi mogu uključivati bol u mišićima, bol i oticanje zglobova, osip, vrućicu, gubitak težine i umor.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Churg-Straussov sindrom ili hipereozinofilni sindrom. Simptomi mogu uključivati jedno ili više od sljedećeg: oticanje, bol ili osip oko krvnih ili limfnih žila, visoka razina određene vrste bijelih krvnih stanica (značajna eozinofilija), pogoršanje problema s disanjem, začepljenje nosa, problemi sa srcem, bol, utrnulost, trnci u rukama i nogama.
- Snižen broj trombocita u krvi sa znakovima poput krvarenja ili lakšeg nastanka modrica nego uobičajeno.
- Serumska bolest. Simptomi mogu uključivati jedno ili više od sljedećeg: bolovi u zglobovima sa ili bez oticanja ili ukočenosti, osip, vrućica, oticanje limfnih čvorova, bolovi u mišićima.

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi)

- vrućicu (u djece)

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 ljudi)

- reakcije na mjestu primjene injekcije, uključujući bol, oticanje, svrbež i crvenilo
- bol u gornjem dijelu trbuha
- glavobolju (vrlo često u djece)
- infekciju gornjeg dijela dišnog sustava, kao što je upala ždrijela i obična prehlada
- osjećaj pritiska ili boli u obrazima i čelu (sinusitis, sinusna glavobolja)
- bol u zglobovima (artralgija)
- omaglicu

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 ljudi)

- pospanost ili umor
- žmarce ili utrnulost u rukama ili stopalima
- nesvjesticu, sniženi krvni tlak pri sjedanju ili ustajanju (posturalna hipotenzija), navale crvenila
- grlobolju, kašalj, akutne probleme s disanjem
- mučninu, proljev, probavne smetnje
- svrbež, urtikariju, osip, pojačanu osjetljivost kože na sunce
- povećanje tjelesne težine
- simptome nalik gripi
- oticanje ruku

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi)

- parazitske infekcije

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- bolove u mišićima i oticanje zglobova
- gubitak kose

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Xolair

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Kutija koja sadrži napunjenu štrcaljku može se čuvati do 48 sati na sobnoj temperaturi (25°C) prije uporabe.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.
- Nemojte upotrijebiti lijek ako je pakiranje oštećeno ili ako primijetite znakove otvaranja.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xolair sadrži

- Djelatna tvar je omalizumab. Jedna štrcaljka s 1 ml otopine sadrži 150 mg omalizumaba.
- Drugi sastojci su argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbitat 20 i voda za injekcije.
- Zatvarač igle na štrcaljki može sadržavati suhu gumu (lateks).

Kako Xolair izgleda i sadržaj pakiranja

Xolair otopina za injekciju dolazi kao bistra do lagano opalescentna, bezbojna do blijedo smeđkasto-žute boje otopina u napunjenoj štrcaljki.

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki s pričvršćenom iglom od 26 G i ljubičastim štitnikom igle dostupna je u pakiranju koje uključuje 1 napunjenu štrcaljku i višestrukim pakiranjima koja uključuju 4 (4 x 1), 6 (6 x 1) ili 10 (10 x 1) napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

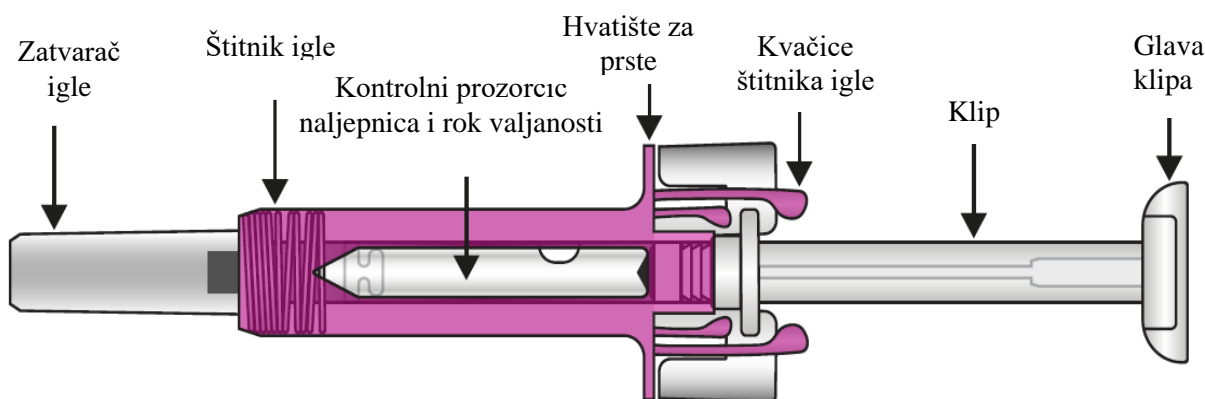
Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

UPUTE ZA UPORABU XOLAIR NAPUNJENE ŠTRCALJKE

Pročitajte DO KRAJA ove upute prije primjene injekcije. Ako Vaš liječnik utvrdi da Vi ili njegovatelj možete primjenjivati injekcije Xolaira kod kuće, liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik moraju Vas tome podučiti prije nego date injekciju sebi ili drugima. Od djece (u dobi od 6 do ispod 12 godina) se ne očekuje da si sami daju injekciju Xolaira, međutim, ako to liječnik bude smatrao primjerenim, njegovatelj im može davati injekciju Xolaira nakon odgovarajuće poduke. Kutija sadrži Xolair napunjenu štrcaljku (štrcaljke) pojedinačno zapakirane u plastičnom podlošku.

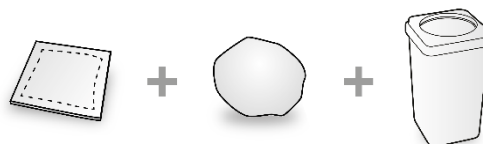
Vaša Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki



Nako što se lijek ubrizga, aktivirat će se štitnik igle da pokrije iglu. Svrha je toga zaštita od slučajnih ozljeda ubodom igle.

Ostali predmeti koji su Vam potrebni za injekciju:

- Alkoholni tupfer.
- Pamučna vata ili gaza.
- Spremnik za odlaganje oštih predmeta.



Važne sigurnosne informacije

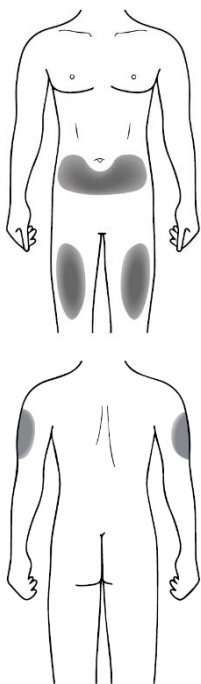
Upozorenje: Štrcaljku čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

- Zatvarač igle na štrcaljki može sadržavati suhu gumu (lateks), s kojom ne bi smjele rukovati osobe osjetljive na tu tvar.
- Ne otvarajte originalno zalijepljenu vanjsku kutiju dok niste spremni upotrijebiti ovaj lijek.
- Ne upotrebljavajte ovaj lijek ako su originalno zalijepljena mjesta na vanjskoj kutiji ili na plastičnom podlošku oštećena, jer lijek možda nije siguran za uporabu.
- Nemojte koristiti ako je štrcaljka pala na tvrdu površinu ili pala nakon uklanjanja poklopca igle.
- Nikada ne ostavljajte štrcaljku negdje gdje bi je drugi mogli dirati.
- Ne tresite štrcaljku.
- Pazite da ne dodirujete kvačice štitnika igle prije uporabe. Ako ih dodirnete, štitnik igle mogao bi se prerano aktivirati.
- Ne uklanjajte zatvarač igle do trenutka neposredno prije same primjene injekcije.
- Štrcaljka se ne može ponovo upotrijebiti. Odložite iskorištenu štrcaljku odmah nakon uporabe u spremnik za oštre predmete.

Čuvanje Xolair otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

- Čuvajte ovaj lijek originalno zatvorenim u njegovoj vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti. Čuvajte u hladnjaku na temperaturi između 2°C i 8°C. NE ZAMRZAVATI.
- Sjetite se izvaditi štrcaljku iz hladnjaka i pustiti je da postigne sobnu temperaturu (25°C) prije nego što je pripremite za injekciju (za to će trebati oko 30 minuta). Ostavite štrcaljku u kutiji radi zaštite od svjetlosti. Ukupno vrijeme u kojem štrcaljku držite na sobnoj temperaturi (25°C) prije uporabe ne smije biti dulje od 48 sati.
- Ne upotrebljavajte štrcaljku nakon isteka roka valjanosti koji je naveden na vanjskoj kutiji i naljepnici štrcaljke. Ako je rok istekao, vratite cijelo pakiranje u ljekarnu.

Mjesto primjene injekcije











Mjesto primjene injekcije je mjesto na tijelu na kojem ćete primijeniti štrcaljku.

- Preporučeno mjesto je prednji dio bedara. Možete upotrijebiti i donji dio trbuha, ali **ne** područje 5 centimetara oko pupka.
- Ako morate primijeniti više od jedne injekcije za postizanje cjelokupne doze, za svaku injekciju odaberite drugo mjesto primjene.
- Ne ubrizgavajte u područja gdje je koža osjetljiva, prekrivena modricom, crvena ili tvrda. Izbjegavajte područja s ožiljcima ili strijama.

Ako njegovatelj daje injekciju, može se upotrijebiti i vanjski dio nadlaktice.

Priprema Xolair otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki za uporabu

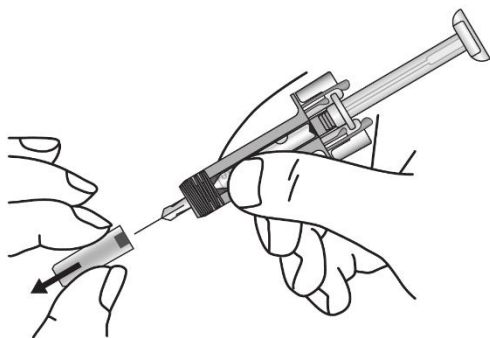
Napomena: Ovisno o dozi koju Vam je propisao liječnik, možda ćete morati pripremiti jednu ili više napunjenih štrcaljki te ubrizgati sadržaj svake od njih. U tablici u nastavku navedeni su primjeri koliko Vam je injekcija od svake jačine doze (plave i ljubičaste) potrebno za postizanje određene doze:

Doza	Štrcaljke potrebne za dozu	
75 mg	1 plava (75 mg)	
150 mg	1 ljubičasta (150 mg)	
225 mg	1 plava (75 mg) + 1 ljubičasta (150 mg)	
300 mg	2 ljubičaste (150 mg)	
375 mg	1 plava (75 mg) + 2 ljubičaste (150 mg)	
450 mg	3 ljubičaste (150 mg)	
525 mg	1 plava (75 mg) + 3 ljubičaste (150 mg)	
600 mg	4 ljubičaste (150 mg)	

1. Izvadite kutiju sa štrcaljkom iz hladnjaka i ostavite je **neotvorenu** oko 30 minuta kako bi postigne sobnu temperaturu (ostavite štrcaljku u kutiji radi zaštite od svjetlosti).
2. Kada ste spremni upotrijebiti štrcaljku, temeljito operite ruke sapunom i vodom.
3. Očistite mjesto injiciranja alkoholnim tupferom.
4. Izvadite plastični podložak iz kutije i odlijepite papirnati pokrov. Držeći sredinu ljubičastog štitnika igle izvadite štrcaljku iz podloška.
5. Pregledajte štrcaljku. Tekućina treba biti prozirna do blago zamućena. Boja joj može varirati od bezbojne do blijedo smečkasto-žute. Možda ćete vidjeti mjehurić zraka, što je normalno. **NE UPOTREBLJAVAJTE** je ako je štrcaljka oštećena ili ako je tekućina vidljivo zamućena ili izrazito smeđa, ili ako sadrži čestice. U slučaju bilo koje od ovih situacija vratite cijelo pakiranje u ljekarnu.
6. Držeći štrcaljku vodoravno, pogledajte kontrolni prozorčić kako biste provjerili rok valjanosti otisnut na naljepnici. Napomena: moguće je okrenuti unutarnji dio sklopa štrcaljke kako bi se u kontrolnom prozorčiću mogla očitati naljepnica. **NE UPOTREBLJAVAJTE** ako je lijek istekao rok valjanosti. Ako je rok valjanosti istekao, vratite cijelo pakiranje u ljekarnu.

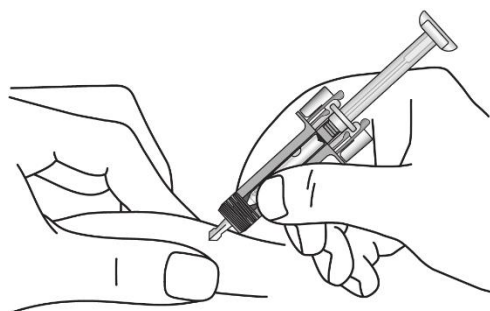
Kako upotrijebiti Xolair otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1



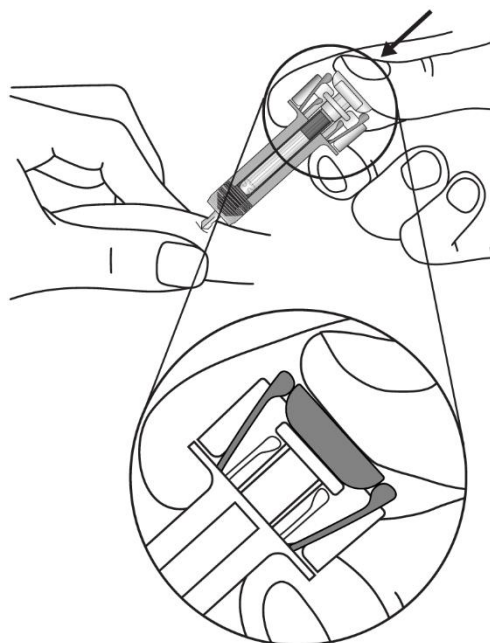
Pažljivo uklonite zatvarač igle sa štrcaljke. Odložite zatvarač igle. Možda ćete vidjeti kap tekućine na vrhu igle. To je normalno.

2



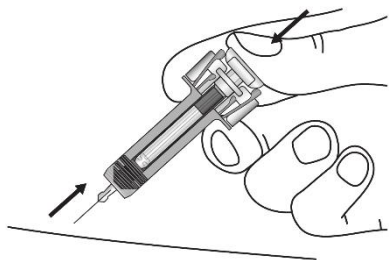
Nježno prstima uhvatite kožu na mjestu primjene u nabor i uvedite iglu kako je prikazano. Gurnite iglu do kraja kako biste bili sigurni da se cjelokupna količina lijeka može primijeniti.

3



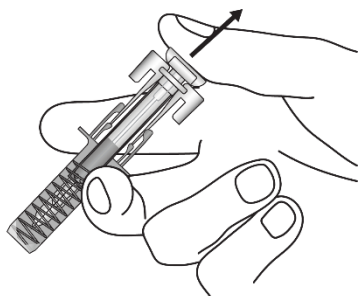
Držite štrcaljku kako je prikazano. **Polako** gurajte klip **do kraja** sve dok glava klipa cijela ne bude između kvačica štitnika igle.

4



Držite klip potisnut do kraja dok pažljivo ravno izvlačite iglu iz mjesta primjene.

5



Polako otpustite klip i pustite da štitnik igle automatski pokrije izloženu iglu.

Mala količina krvi može se pojaviti na mjestu primjene. Možete pritisnuti pamučnu vatu ili gazu na mjesto uboda i držati je tako 30 sekundi. Ne trljajte mjesto primjene. Možete pokriti mjesto primjene malim flasterom ako je potrebno.

Upute za odlaganje



Odmah odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete (spremnik koji se može zatvoriti i koji igla ne može probiti). Radi sigurnosti i zdravlja Vas i drugih, igle i upotrijebljene štrcaljke **nikad se ne smiju** ponovo upotrebljavati. Sav neiskorišteni lijek ili otpadni material potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Ne bacajte nikakve lijekove u otpadne vode ili kućni otpad. Upitajte svog ljekarnika kako zbrinuti lijekove koje više ne koristite. Te će mjere pomoći u zaštiti okoliša.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
(napunjena štrcaljka s pričvršćenom iglom od 27 G, ljubičasti klip)
Xolair 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
omalizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Xolair i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primijenite Xolair
3. Kako primjenjivati Xolair
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xolair
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xolair i za što se koristi

Xolair sadrži djelatnu tvar omalizumab. Omalizumab je sintetska bjelančevina koja je slična prirodnim bjelančevinama koje proizvodi ljudski organizam. Pripada skupini lijekova koji se zovu monoklonska protutijela.

Xolair se koristi za liječenje:

- alergijske astme
- kroničnog rinosinuitisa (upale nosa i sinusa) s nosnim polipima
- kronične spontane urtikarije (KSU)

Alergijska astma

Ovaj lijek se koristi za sprječavanje pogoršanja astme tako što kontrolira simptome teške alergijske astme u odraslih osoba, adolescenata i djece (u dobi od 6 i više godina) koji već uzimaju lijekove za astmu, ali čiji se simptomi astme ne mogu dobro kontrolirati lijekovima poput inhalacijskih kortikosteroida u visokim dozama i inhalacijskih beta-agonista.

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima

Ovaj lijek se koristi za liječenje kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima u odraslih osoba (u dobi od 18 i više godina) koji već primaju intranazalne kortikosteroide (kortikosteroide u spreju za nos), ali čiji se simptomi ne mogu dobro kontrolirati ovim lijekovima. Nosni polipi su male izrasline na sluznici nosa. Xolair pomaže u smanjivanju veličine polipa i ublažava simptome, uključujući začepljenje nosa, gubitak osjeta mirisa, sluz u stražnjem dijelu grla i curenje nosa.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Ovaj lijek se koristi za liječenje kronične spontane urtikarije u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 i više godina) koji već primaju antihistaminike, ali čiji simptomi kronične spontane urtikarije nisu dobro kontrolirani tim lijekovima.

Xolair djeluje tako što blokira tvar imunoglobulin E (IgE), koja se stvara u Vašem organizmu. IgE pridonosi jednoj vrsti upale koja igra ključnu ulogu u pojavi alergijske astme, kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima i kronične spontane urtikarije.

2. Što morate znati prije nego primijenite Xolair

Ne primjenjujte Xolair

- ako ste alergični na omalizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični na bilo koji sastojak lijeka Xolair, obavijestite svog liječnika jer u tom slučaju ne smijete primijeniti Xolair.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Xolair:

- ako imate probleme s bubrezima ili jetrom.
- ako imate poremećaj u kojem Vaš vlastiti imunološki sustav napada dijelove Vašeg tijela (autoimuna bolest).
- ako putujete u područje gdje su parazitske infekcije česte - Xolair može oslabiti Vašu otpornost prema takvim infekcijama.
- ako ste prethodno imali tešku alergijsku reakciju (anafilaksiju), primjerice zbog lijeka, uboda insekta ili hrane.

Xolair ne liječi simptome akutne astme, poput iznenadnog napadaja astme. Stoga se Xolair ne smije primjenjivati za liječenje takvih simptoma.

Xolair nije namijenjen za sprječavanje ili liječenje drugih alergijskih stanja, poput iznenadnih alergijskih reakcija, sindroma hiperimunoglobulinemije E (nasljedni imunološki poremećaj), aspergiloze (gljivična bolest pluća), alergije na hranu, alergijskog kožnog osipa ili peludne hunjavice jer Xolair nije bio ispitivan u ovim uvjetima.

Pripazite na znakove alergijskih reakcija i drugih ozbiljnih nuspojava

Xolair bi mogao uzrokovati ozbiljne nuspojave. Morate paziti na znakove tih stanja dok uzimate Xolair. Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove koji ukazuju na tešku alergijsku reakciju ili druge ozbiljne nuspojave. Takvi su znakovi navedeni pod „Ozbiljne nuspojave” u dijelu 4.

Važno je da vas Vaš liječnik nauči kako prepoznati rane simptome teških alergijskih reakcija te kako ih zbrinuti ako se pojave, prije nego što sami ubrizgate Xolair ili prije nego što Vam netko tko nije zdravstveni radnik da injekciju Xolaira (vidjeti dio 3., „Kako primjenjivati Xolair”). Većina teških alergijskih reakcija javlja se uz prve 3 doze Xolaira.

Djeca i adolescenti

Alergijska astma

Xolair se ne preporučuje za djecu mlađu od 6 godina. Njegova primjena u djece mlađe od 6 godina nije bila ispitivana.

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima

Xolair se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina. Njegova primjena u bolesnika mlađih od 18 godina nije bila ispitivana.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Xolair se ne preporučuje za djecu mlađu od 12 godina. Njegova primjena u djece mlađe od 12 godina nije bila ispitivana.

Drugi lijekovi i Xolair

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ovo je posebno važno ako uzimate:

- lijekove za liječenje infekcije uzrokovane parazitima, budući da Xolair može smanjiti učinak tih lijekova,
- inhalacijske kortikosteroide i druge lijekove za alergijsku astmu.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će Vam objasniti prednosti i moguće rizike primjene ovog lijeka tijekom trudnoće.

Ako zatrudnite tijekom liječenja Xolairom, o tome odmah obavijestite svog liječnika.

Xolair može prijeći u majčino mlijeko. Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Mala je vjerojatnost da će Xolair utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako primjenjivati Xolair

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kako se primjenjuje Xolair

Xolair se primjenjuje kao injekcija pod kožu (to se naziva supkutanom injekcijom).

Ubrizgavanje Xolaira

- Vi i Vaš liječnik odlučit ćete trebete li sami ubrizgavati Xolair. Prve 3 doze uvijek daje zdravstveni radnik ili se daju pod njegovim nadzorom (vidjeti dio 2).
- Važno je da budete odgovarajuće podučeni u ubrizgavanju lijeka prije nego što si ga sami ubrizgate.
- Njegovatelj (primjerice roditelj) također Vam može dati Vašu injekciju Xolaira nakon što je primio/la odgovarajuću poduku.

Za detaljne upute za ubrizgavanje Xolaira, vidjeti „Upute za uporabu Xolair napunjene štrcaljke” na kraju ove upute.

Poduka za prepoznavanje ozbiljnih alergijskih reakcija

Isto tako je važno da si ne ubrizgavate Xolair sami dok Vas liječnik ili medicinska sestra nisu podučili:

- kako prepoznati rane znakove i simptome ozbiljnih alergijskih reakcija.
- što učiniti ako se pojave simptomi.

Za više informacija o ranim znakovima i simptomima ozbiljnih alergijskih reakcija, vidjeti dio 4.

Koliko Xolaira ćete primijeniti

Alergijska astma i kronični rinosinuzitis s nosnim polipima

Liječnik će odlučiti koliko Xolaira trebate primiti i koliko često će Vam biti potreban. To će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini i o rezultatima krvne pretrage kojom se mjeri količina IgE-a u Vašoj krvi, a koja se provodi prije početka liječenja.

Bit će Vam potrebna jedna do četiri injekcije. Injekcije će Vam biti potrebne svaka dva ili svaka četiri tjedna.

Tijekom liječenja Xolairom morate nastaviti s primjenom lijekova za astmu i/ili nosne polipe koje ste i dotada koristili. Nemojte prestati koristiti niti jedan lijek za astmu i/ili nosne polipe bez dogovora sa svojim liječnikom.

Ublažavanje simptoma ne mora nastupiti odmah nakon početka liječenja Xolairom. U bolesnika s nosnim polipima učinci su opaženi 4 tjedna nakon početka liječenja. U bolesnika s astmom, za puni učinak obično treba između 12 i 16 tjedana.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Bit će Vam potrebne dvije injekcije od 150 mg ili jedna injekcija od 300 mg svaka četiri tjedna.

Tijekom liječenja Xolairom nastavite uzimati lijek za kroničnu spontanu urtikariju koji ste i dotada koristili. Nemojte prestati koristiti niti jedan lijek za astmu bez dogovora sa svojim liječnikom.

Primjena u djece i adolescenata

Alergijska astma

Xolair se može primjenjivati u djece i adolescenata u dobi od 6 i više godina, koji već uzimaju lijekove za astmu, ali čiji se simptomi astme ne mogu dobro kontrolirati lijekovima poput inhalacijskih kortikosteroida u visokim dozama i inhalacijskih beta-agonista. Liječnik će izračunati koliko Xolaira Vaše dijete treba primiti i koliko često. To će ovisiti o tjelesnoj težini djeteta te o rezultatima krvne pretrage kojom se mjeri količina IgE u njegovoj/njezinoj krvi a koja se izvodi prije početka liječenja.

Od djece (u dobi od 6 do 11 godina) se ne očekuje da sami primjenjuju Xolair. Međutim, ako to liječnik smatra primjerenim, njegovatelj im može dati injekciju Xolaira nakon odgovarajuće poduke.

Xolair 300 mg napunjena štrcaljka nije namijenjena djeci mlađoj od 12 godina. Xolair 75 mg napunjena štrcaljka i Xolair 150 mg napunjena štrcaljka ili Xolair prašak i otapalo za otopinu za injekciju mogu se koristiti u djece u dobi od 6 - 11 godina s alergijskom astmom.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima

Xolair se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Xolair se može primjenjivati u adolescenata u dobi od 12 i više godina koji već primaju antihistaminike, ali čiji simptomi kronične spontane urtikarije nisu dobro kontrolirani tim lijekovima. Doza za adolescente u dobi od 12 godina nadalje jednaka je kao i za odrasle.

Ako ste zaboravili primijeniti Xolair

Ako ste propustili planirani termin, čim prije obavijestite svog liječnika ili bolnicu kako biste dogovorili novi termin.

Ako ste zaboravili sami si dati dozu Xolaira, ubrizgajte dozu čim se sjetite. Zatim razgovarajte sa svojim liječnikom o tome kada trebate ubrizgati sljedeću dozu.

Ako prestanete primjenjivati Xolair

Nemojte prestati liječenje Xolairom osim ako Vas tako nije uputio Vaš liječnik. Privremeni ili trajni prekid liječenja Xolairom može izazvati povratak simptoma.

Međutim, ako se liječite zbog kronične spontane urtikarije, liječnik Vam može povremeno prekinuti liječenje Xolairom kako bi se mogli procijeniti Vaši simptomi. Slijedite upute svog liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave koje uzrokuje Xolair obično su blage do umjereno jake, ali ponekad mogu biti ozbiljne.

Ozbiljne nuspojave:

Odmah zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koje znakove sljedećih nuspojava:

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi)

- Teške alergijske reakcije (uključujući anafilaksiju). Simptomi mogu uključivati osip, svrbež kože ili koprivnjaču, oticanje lica, usana, jezika, grkljana (glasnica), dušnika ili drugih dijelova tijela, ubrzane otkucaje srca, omaglicu i ošamućenost, smetenost, nedostatak zraka, piskanje u prsima ili smetnje disanja, plavilo kože ili usana, kolaps i gubitak svijesti. Ako ste ranije imali tešku alergijsku reakciju (anafilaksija) koja nije bila povezana sa Xolairom, u Vas može postojati veći rizik od razvoja teške alergijske reakcije nakon primjene Xolaira.
- Sistemski eritemski lupus (SLE). Simptomi mogu uključivati bol u mišićima, bol i oticanje zglobova, osip, vrućicu, gubitak težine i umor.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Churg-Straussov sindrom ili hipereozinofilni sindrom. Simptomi mogu uključivati jedno ili više od sljedećeg: oticanje, bol ili osip oko krvnih ili limfnih žila, visoka razina određene vrste bijelih krvnih stanica (značajna eozinofilija), pogoršanje problema s disanjem, začepljenje nosa, problemi sa srcem, bol, utrnulost, trnci u rukama i nogama.
- Snižen broj trombocita u krvi sa znakovima poput krvarenja ili lakšeg nastanka modrica nego uobičajeno.
- Serumna bolest. Simptomi mogu uključivati jedno ili više od sljedećeg: bolovi u zglobovima sa ili bez oticanja ili ukočenosti, osip, vrućica, oticanje limfnih čvorova, bolovi u mišićima.

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi)

- vrućicu (u djece)

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 ljudi)

- reakcije na mjestu primjene injekcije, uključujući bol, oticanje, svrbež i crvenilo
- bol u gornjem dijelu trbuha
- glavobolju (vrlo često u djece)
- infekciju gornjeg dijela dišnog sustava, kao što je upala ždrijela i obična prehlada
- osjećaj pritiska ili boli u obrazima i čelu (sinusitis, sinusna glavobolja)
- bol u zglobovima (artralgija)
- omaglicu

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 ljudi)

- pospanost ili umor
- žmarce ili utrnulost u rukama ili stopalima
- nesvjesticu, sniženi krvni tlak pri sjedanju ili ustajanju (posturalna hipotenzija), navale crvenila
- grlobolju, kašalj, akutne probleme s disanjem
- mučninu, proljev, probavne smetnje
- svrbež, urtikariju, osip, pojačanu osjetljivost kože na sunce
- povećanje tjelesne težine
- simptome nalik gripi
- oticanje ruku

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi)

- parazitske infekcije

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- bolove u mišićima i oticanje zglobova
- gubitak kose

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Xolair

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Kutija koja sadrži napunjenu štrcaljku može se čuvati do 48 sati na sobnoj temperaturi (25°C) prije uporabe.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.
- Nemojte upotrijebiti lijek ako je pakiranje oštećeno ili ako primijetite znakove otvaranja.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xolair sadrži

- Djelatna tvar je omalizumab.
 - Jedna štrcaljka s 1 ml otopine sadrži 150 mg omalizumaba.
 - Jedna štrcaljka s 2 ml otopine sadrži 300 mg omalizumaba.
- Drugi sastojci su argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbitat 20 i voda za injekcije.

Kako Xolair izgleda i sadržaj pakiranja

Xolair otopina za injekciju dolazi kao bistra do lagano opalescentna, bezbojna do blijedo smeđkasto-žute boje otopina u napunjenoj štrcaljki.

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki s pričvršćenom iglom od 27 G i ljubičastim klipom isporučuje se u pakiranjima koja sadrže 1 napunjenu štrcaljku i višestrukim pakiranjima koja sadrže 3 (3 x 1) or 6 (6 x 1) napunjenih štrcaljki.

Xolair 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki isporučuje se u pakiranjima koja sadrže 1 napunjenu štrcaljku i višestrukim pakiranjima koja sadrže 3 (3 x 1) or 6 (6 x 1) napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

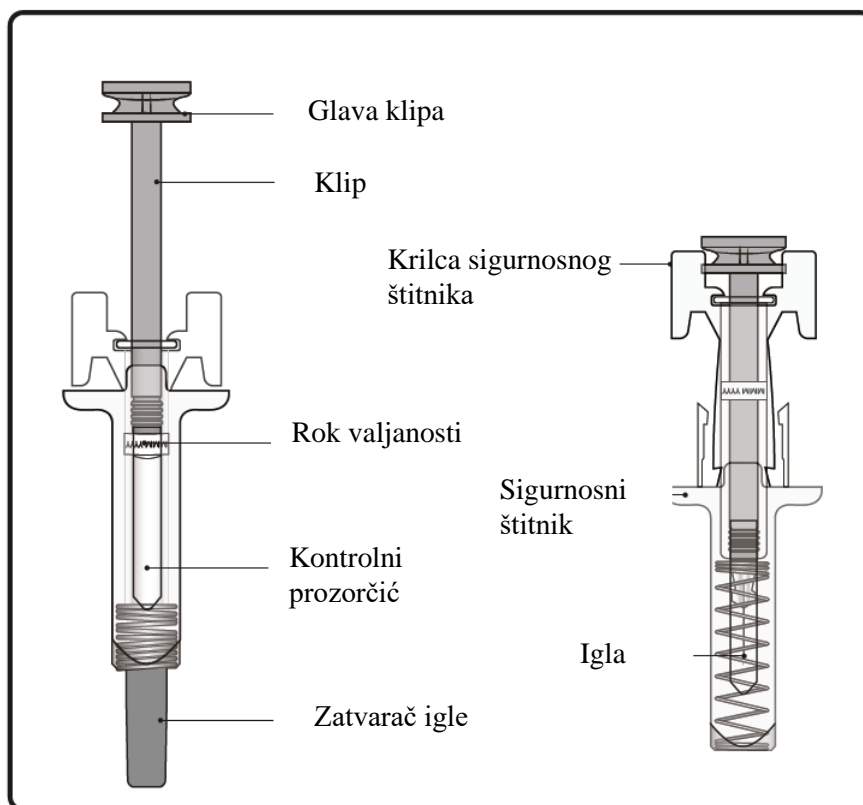
UPUTE ZA UPORABU XOLAIR NAPUNJENE ŠTRCALJKE

Ove “Upute za uporabu” sadrže informacije kako ubrizgati Xolair.

Ako Vaš liječnik utvrdi da Vi ili Vaš njegovatelj možete primjenjivati injekcije Xolaira kod kuće, pobrinite se da Vama ili Vašem njegovatelju liječnik ili medicinska sestra pokaže kako pripremiti i primijeniti Xolair napunjenu štrcaljku prije nego što je upotrijebite prvi put.

Ne očekuje se da djeca mlađa od 12 godina sama sebi daju injekcije Xolaira, međutim, ako to liječnik bude smatrao primjerenim, njegovatelj im može davati injekcije Xolaira nakon odgovarajuće obuke.

Budite sigurni da ste pročitali i razumjeli ove “Upute za uporabu” prije primjene Xolair napunjene štrcaljke. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja.



Važne informacije koje trebate znati prije ubrizgavanja Xolaira

- Xolair je samo za supkutanu injekciju (ubrizgajte izravno u masni sloj ispod kože).
- **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku bilo da je naljepnica za evidenciju otvaranja na vanjskoj kutiji ili na plastičnom podlošku oštećena.
- **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku ako je pala na tvrdu površinu ili ako je pala nakon uklanjanja zatvarača igle.
- **Nemojte** injicirati ako je napunjena štrcaljka bila izvan hladnjaka sveukupno dulje od 48 sati. Bacite je (vidi korak 12) i koristite novu napunjenu štrcaljku za svoju injekciju.
- Napunjena štrcaljka ima sigurnosni štitnik koji će se aktivirati kako bi pokrio iglu nakon završetka ubrizgavanja. Sigurnosni štitnik će pomoći spriječiti ozljede ubodom igle svih koji rukuju napunjenom štrcaljkom nakon injekcije.
- **Ne** pokušavajte ponovno upotrijebiti ili rastaviti napunjenu štrcaljku.
- **Nemojte** povlačiti klip.


Čuvanje Xolaira

- Čuvajte u hladnjaku (2°C do 8°C). Kutija koja sadrži napunjenu štrcaljku može se čuvati do ukupno 48 sati na sobnoj temperaturi (25°C) prije uporabe.
- **Ne zamrzavati.**
- Čuvajte napunjenu štrcaljku u originalnoj kutiji dok ne budete spremni za uporabu. To je radi zaštite od svjetlosti.
- Čuvajte napunjenu štrcaljku izvan pogleda i dohvata djece.

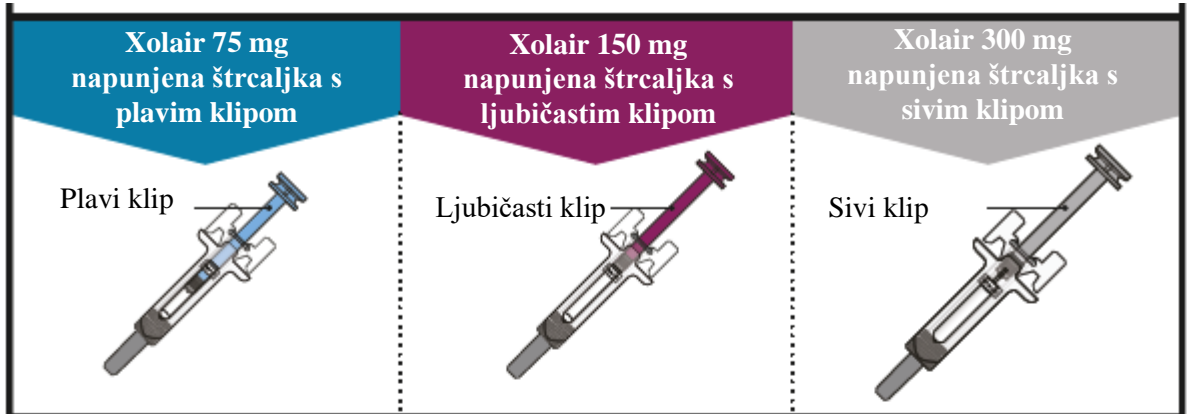
TABLICA DOZIRANJA





















Xolair napunjena štrcaljka dostupna je u 3 jačine (jedna napunjena štrcaljka u svakoj kutiji). Ove upute treba koristiti za sve 3 jačine štrcaljki.

Ovisno o dozi koju Vam je propisao Vaš liječnik, možda ćete morati odabrati jednu ili više napunjenih štrcaljki i ubrizgati njihove sadržaje kako biste primili cjelokupnu dozu lijeka. Tablica doziranja u nastavku pokazuje kombinacije napunjenih štrcaljki potrebnih za isporuku cjelokupne doze.

	Važno: Ako je doza namijenjena djetetu mlađem od 12 godina preporučuje se uporaba samo plavih (75 mg) i ljubičastih (150 mg) napunjenih štrcaljki. Pogledajte tablicu doziranja u nastavku za preporučene kombinacije napunjenih štrcaljki u djece mlađe od 12 godina.
---	---

Obratite se svom liječniku ako imate pitanja vezana uz tablicu doziranja.



DOZE	Napunjene štrcaljke potrebne za dozu	Plava 75 mg	Ljubičasta 150 mg	Siva 300 mg
75 mg	1 plava			
150 mg	1 ljubičasta			
225 mg	1 plava + 1 ljubičasta			
300 mg (od 12 i više godina)	1 siva			
300 mg (djeca ispod 12 godina)	2 ljubičaste			
375 mg (od 12 i više godina)	1 plava + 1 siva			
375 mg (djeca ispod 12 godina)	1 plava + 2 ljubičaste			
450 mg (od 12 i više godina)	1 ljubičasta + 1 siva			
450 mg (djeca ispod 12 godina)	3 ljubičaste			
525 mg (od 12 i više godina)	1 plava + 1 ljubičasta + 1 siva			
525 mg (djeca ispod 12 godina)	1 plava + 3 ljubičaste			
600 mg (od 12 i više godina)	2 sive			
600 mg (djeca ispod 12 godina)	4 ljubičaste			

Pripreme za primjenu Xolaira

Korak 1. Postizanje sobne temperature

Iz hladnjaka izvadite kutiju s napunjenom štrcaljkom i ostavite je neotvorenu kako bi postigla sobnu temperaturu (najmanje 30 minuta).

Napomena: ako trebate više od jedne napunjene štrcaljke (jedna napunjena štrcaljka po kutiji) za isporuku cjelokupne doze (pogledajte Tablicu doziranja) izvadite sve kutije iz hladnjaka u isto vrijeme.

Korak 2. Priprema pribora

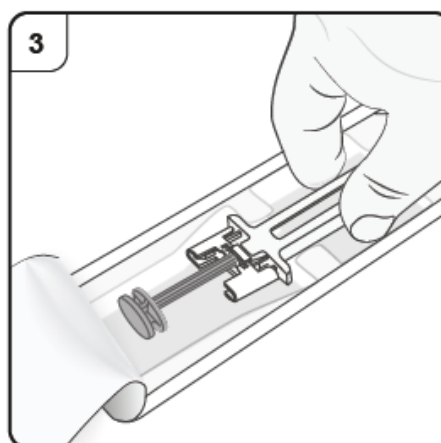
Trebat će Vam sljedeći pribor (koji nije priložen u kutiji lijeka):

- Alkoholni tupfer
- Pamučna vata ili gaza
- Spremnik za odlaganje oštih predmeta
- Flaster

Korak 3. Raspakiravanje

Povucite pokrov kako biste otvorili plastični podložak. Izvadite napunjenu štrcaljku držeći je za središnji dio kao što je prikazano.

Ne uklanjajte zatvarač igle dok niste spremni za ubrizgavanje.

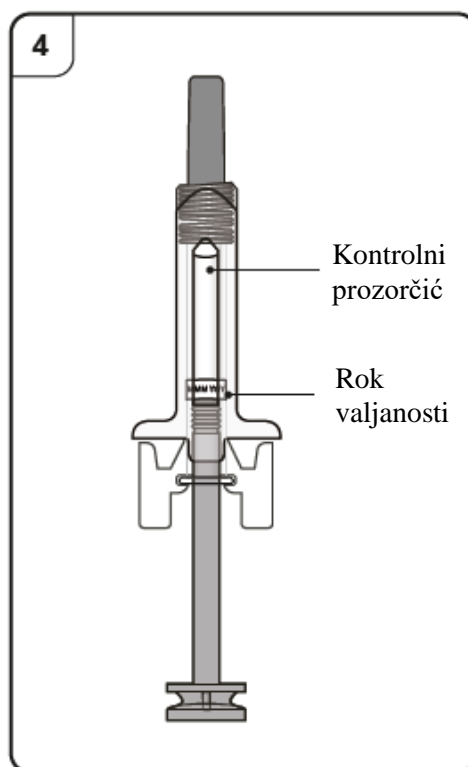


Korak 4. Pregledajte napunjenu štrcaljku

Pogledajte kroz kontrolni prozorčić napunjene štrcaljke. Tekućina koja je unutra trebala bi biti bistra do lagano zamućena. Boja može varirati od bezbojne do blijedo smečkastožute boje. Možda ćete vidjeti mjehuriće zraka u tekućini što je normalno. **Ne** pokušavajte ukloniti mjehuriće.

- **Ne** koristite napunjenu štrcaljku ako tekućina sadrži vidljive čestice ili ako je tekućina izrazito zamućena ili izrazito smeđe boje.
- **Ne** koristite napunjenu štrcaljku ako izgleda oštećeno ili ako je procurila.
- **Ne** koristite napunjenu štrcaljku nakon isteka roka valjanosti (EXP), koji je otisnut na naljepnici i kutiji napunjene štrcaljke.

U svim ovim slučajevima, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

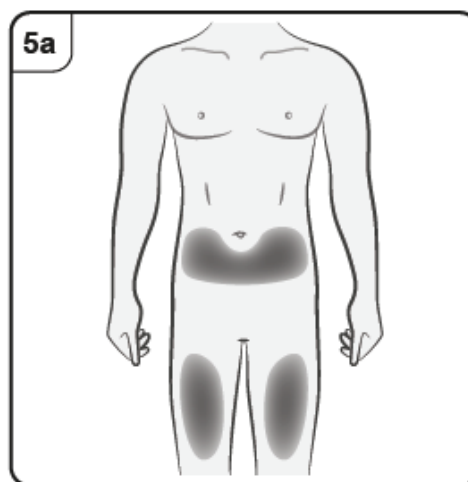


Korak 5. Odaberite mjesto injiciranja

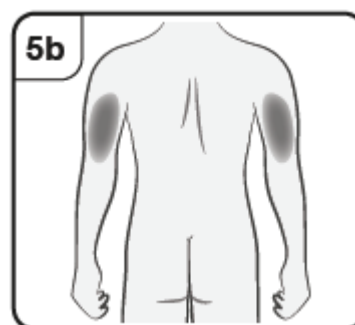
Trebali biste primjeniti injekciju u prednji dio bedara ili donji dio trbuha, ali ne u područje 5 cm oko pupka.

Nemojte ubrizgavati u kožu koja je osjetljiva, prekrivena modricama, crvena, ljuskava ili tvrda ili u područja s ožiljcima ili strijama.

Napomena: ako Vam je potrebno više od jedne napunjene štrcaljke da isporučite cjelokupnu dozu lijeka, pobrinite se da mjesta injiciranja budu udaljena najmanje 2 cm.



Ako njegovatelj, liječnik ili medicinska sestra daje injekciju, može se primjeniti i u vanjski dio nadlaktice.



Ubrizgavanje Xolaira

Korak 6. Čišćenje mjesta primjene injekcije

Operite ruke.

Očistite odabrano mjesto primjene injekcije alkoholnim tupferom. Pustite da se osuši prije primjene injekcije.

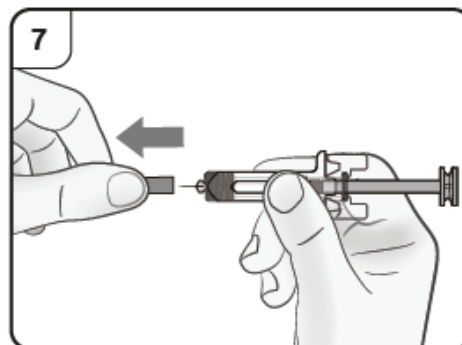
Ne dirajte i ne pušite na očišćeno područje prije primjene injekcije.

Korak 7. Skidanje zatvarača igle

Čvrsto povucite ravno kako biste uklonili zatvarač igle s napunjene štrcaljke. Možda ćete vidjeti kapljicu tekućine na vrhu igle. To je normalno.

Nemojte vraćati zatvarač natrag na iglu.

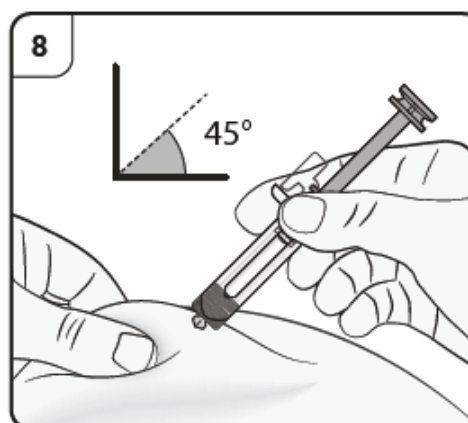
Bacite zatvarač igle.



Korak 8. Uvedite iglu

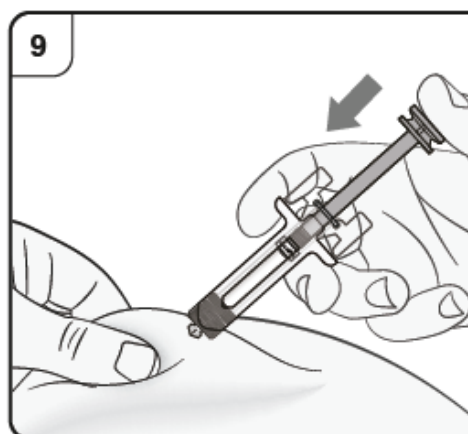
Nježno uhvatite nabor kože na mjestu primjene injekcije i držite nabor kože za vrijeme ubrizgavanja. Drugom rukom uvedite iglu u kožu pod kutem od otprilike 45 stupnjeva kako je pokazano.

Nemojte pritiskati klip dok uvodite iglu.



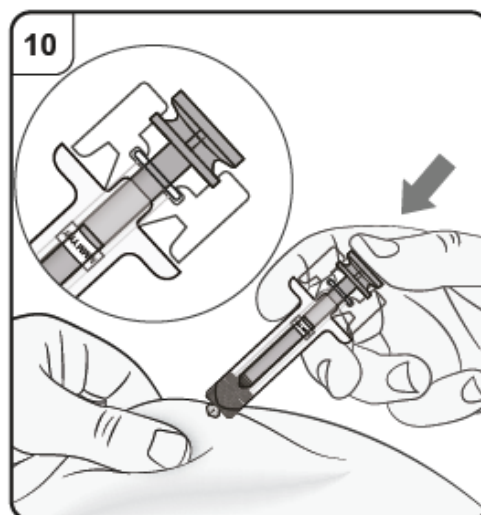
Korak 9. Početak ubrizgavanja

Nastavite držati nabor kože. Polako gurajte klip **dokle je moguće**. Ovo će omogućiti da se ubrizga cjelokupna doza.



Korak 10. Završetak ubrizgavanja

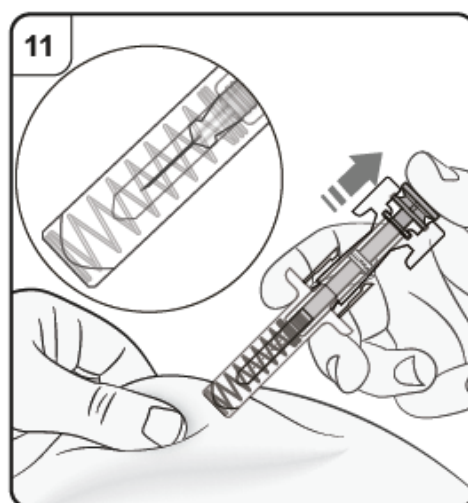
Provjerite je li glava klipa između krilaca sigurnosnog štita štrcaljke kako je prikazano. Ovo će omogućiti da se aktivira sigurnosni štitić koji će pokriti iglu nakon završetka ubrizgavanja.



Korak 11. Otpuštanje klipa

Držeći napunjenu štrcaljku na mjestu injiciranja, polako otpušajte klip sve dok sigurnosni štitić automatski ne prekrije iglu. Uklonite napunjenu štrcaljku s mjesta injiciranja i otpustite nabor kože.

Na mjestu injiciranja moglo bi biti malo krvi. Možete pritisnuti pamučnu vatu ili gazu na mjesto injiciranja dok se ne zaustavi krvarenje. **Ne trljajte** mjesto primjene. Ako je potrebno, mjesto primjene možete prekriti manjim flasterom.



Napomena: ako Vam je potrebno više od jedne napunjene štrcaljke da se isporuči cjelokupna doza, iskorištenu štrcaljku bacite kako je opisano u 12. koraku.

Ponovno ponovite sve od 2. koraka do 12. koraka za sve preostale napunjene štrcaljke potrebne za isporuku cjelokupne doze lijeka.

Primijenite injekcije odmah jednu za drugom.

Pazite da su mjesta injiciranja udaljena najmanje 2 cm.

Nakon primjene

Korak 12. Odlaganje štrcaljke

Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za odlaganje oštih predmeta (tj. spremnik otporan na probijanje koji se može zatvoriti, ili nešto slično) odmah nakon primjene.

Nemojte pokušavati vratiti zatvarač igle na štrcaljku.

Razgovarajte s Vašim liječnikom ili ljekarnikom o pravilnom odlaganju spremnika oštih predmeta. Možda postoje lokalni propisi za odlaganje.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Xolair 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

omalizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Xolair i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primijenite Xolair
3. Kako primjenjivati Xolair
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xolair
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xolair i za što se koristi

Xolair sadrži djelatnu tvar omalizumab. Omalizumab je sintetska bjelančevina koja je slična prirodnim bjelančevinama koje proizvodi ljudski organizam. Pripada skupini lijekova koji se zovu monoklonska protutijela.

Xolair se koristi za liječenje:

- alergijske astme
- kroničnog rinosinuitisa (upale nosa i sinusa) s nosnim polipima
- kronične spontane urtikarije (KSU)

Alergijska astma

Ovaj lijek se koristi za sprječavanje pogoršanja astme tako što kontrolira simptome teške alergijske astme u odraslih osoba, adolescenata i djece (u dobi od 6 i više godina) koji već uzimaju lijekove za astmu, ali čiji se simptomi astme ne mogu dobro kontrolirati lijekovima poput inhalacijskih kortikosteroida u visokim dozama i inhalacijskih beta-agonista.

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima

Ovaj lijek se koristi za liječenje kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima u odraslih osoba (u dobi od 18 i više godina) koji već primaju intranazalne kortikosteroide (kortikosteroide u spreju za nos), ali čiji se simptomi ne mogu dobro kontrolirati ovim lijekovima. Nosni polipi su male izrasline na sluznici nosa. Xolair pomaže u smanjivanju veličine polipa i ublažava simptome, uključujući začepljenje nosa, gubitak osjeta mirisa, sluz u stražnjem dijelu grla i curenje nosa.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Ovaj lijek se koristi za liječenje kronične spontane urtikarije u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 i više godina) koji već primaju antihistaminike, ali čiji simptomi kronične spontane urtikarije nisu dobro kontrolirani tim lijekovima.

Xolair djeluje tako što blokira tvar imunoglobulin E (IgE), koja se stvara u Vašem organizmu. IgE pridonosi jednoj vrsti upale koja igra ključnu ulogu u pojavi alergijske astme, kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima i kronične spontane urtikarije.

2. Što morate znati prije nego primijenite Xolair

Ne primjenjujte Xolair

- ako ste alergični na omalizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični na bilo koji sastojak lijeka Xolair, obavijestite svog liječnika jer u tom slučaju ne smijete primijeniti Xolair.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Xolair:

- ako imate probleme s bubrezima ili jetrom.
- ako imate poremećaj u kojem Vaš vlastiti imunološki sustav napada dijelove Vašeg tijela (autoimuna bolest).
- ako putujete u područje gdje su parazitske infekcije česte - Xolair može oslabiti Vašu otpornost prema takvim infekcijama.
- ako ste prethodno imali tešku alergijsku reakciju (anafilaksiju), primjerice zbog lijeka, uboda insekta ili hrane.

Xolair ne liječi simptome akutne astme, poput iznenadnog napadaja astme. Stoga se Xolair ne smije primjenjivati za liječenje takvih simptoma.

Xolair nije namijenjen za sprječavanje ili liječenje drugih alergijskih stanja, poput iznenadnih alergijskih reakcija, sindroma hiperimunoglobulinemije E (nasljedni imunološki poremećaj), aspergiloze (gljivična bolest pluća), alergije na hranu, alergijskog kožnog osipa ili peludne hunjavice jer Xolair nije bio ispitivan u ovim uvjetima.

Pripazite na znakove alergijskih reakcija i drugih ozbiljnih nuspojava

Xolair bi mogao uzrokovati ozbiljne nuspojave. Morate paziti na znakove tih stanja dok uzimate Xolair. Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove koji ukazuju na tešku alergijsku reakciju ili druge ozbiljne nuspojave. Takvi su znakovi navedeni pod „Ozbiljne nuspojave” u dijelu 4.

Važno je da vas Vaš liječnik nauči kako prepoznati rane simptome teških alergijskih reakcija te kako ih zbrinuti ako se pojave, prije nego što sami ubrizgate Xolair ili prije nego što Vam netko tko nije zdravstveni radnik da injekciju Xolaira (vidjeti dio 3., „Kako primjenjivati Xolair”). Većina teških alergijskih reakcija javlja se uz prve 3 doze Xolaira.

Djeca i adolescenti

Alergijska astma

Xolair se ne preporučuje za djecu mlađu od 6 godina. Njegova primjena u djece mlađe od 6 godina nije bila ispitivana.

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima

Xolair se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina. Njegova primjena u bolesnika mlađih od 18 godina nije bila ispitivana.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Xolair se ne preporučuje za djecu mlađu od 12 godina. Njegova primjena u djece mlađe od 12 godina nije bila ispitivana.

Drugi lijekovi i Xolair

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ovo je posebno važno ako uzimate:

- lijekove za liječenje infekcije uzrokovane parazitima, budući da Xolair može smanjiti učinak tih lijekova,
- inhalacijske kortikosteroide i druge lijekove za alergijsku astmu.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će Vam objasniti prednosti i moguće rizike primjene ovog lijeka tijekom trudnoće.

Ako zatrudnite tijekom liječenja Xolairom, o tome odmah obavijestite svog liječnika.

Xolair može prijeći u majčino mlijeko. Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Mala je vjerojatnost da će Xolair utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako primjenjivati Xolair

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kako se primjenjuje Xolair

Xolair se primjenjuje kao injekcija pod kožu (to se naziva supkutanom injekcijom).

Ubrizgavanje Xolaira

- Vi i Vaš liječnik odlučit ćete trebate li sami ubrizgavati Xolair. Prve 3 doze uvijek daje zdravstveni radnik ili se daju pod njegovim nadzorom (vidjeti dio 2).
- Važno je da budete odgovarajuće podučeni u ubrizgavanju lijeka prije nego što si ga sami ubrizgate.
- Njegovatelj (primjerice roditelj) također Vam može dati Vašu injekciju Xolaira nakon što je primio/la odgovarajuću poduku.

Za detaljne upute za ubrizgavanje Xolaira, vidjeti „Upute za uporabu Xolair napunjene brizgalice” na kraju ove upute.

Poduka za prepoznavanje ozbiljnih alergijskih reakcija

Isto tako je važno da si ne ubrizgavate Xolair sami dok Vas liječnik ili medicinska sestra nisu podučili:

- kako prepoznati rane znakove i simptome ozbiljnih alergijskih reakcija.
- što učiniti ako se pojave simptomi.

Za više informacija o ranim znakovima i simptomima ozbiljnih alergijskih reakcija, vidjeti dio 4.

Koliko Xolaira ćete primijeniti

Alergijska astma i kronični rinosinuzitis s nosnim polipima

Liječnik će odlučiti koliko Xolaira trebate primiti i koliko često će Vam biti potreban. To će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini i o rezultatima krvne pretrage kojom se mjeri količina IgE-a u Vašoj krvi, a koja se provodi prije početka liječenja.

Bit će Vam potrebna jedna do tri injekcije. Injekcije će Vam biti potrebne svaka dva ili svaka četiri tjedna.

Tijekom liječenja Xolairom morate nastaviti s primjenom lijekova za astmu i/ili nosne polipe koje ste i dotada koristili. Nemojte prestati koristiti niti jedan lijek za astmu i/ili nosne polipe bez dogovora sa svojim liječnikom.

Ublažavanje simptoma ne mora nastupiti odmah nakon početka liječenja Xolairom. U bolesnika s nosnim polipima učinci su opaženi 4 tjedna nakon početka liječenja. U bolesnika s astmom, za puni učinak obično treba između 12 i 16 tjedana.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Bit će Vam potrebne dvije injekcije od 150 mg ili jedna injekcija od 300 mg svaka četiri tjedna.

Tijekom liječenja Xolairom nastavite uzimati lijek za kroničnu spontanu urtikariju koji ste i dotada koristili. Nemojte prestati koristiti niti jedan lijek za astmu bez dogovora sa svojim liječnikom.

Primjena u djece i adolescenata

Alergijska astma

Xolair se može primjenjivati u djece i adolescenata u dobi od 6 i više godina, koji već uzimaju lijekove za astmu, ali čiji se simptomi astme ne mogu dobro kontrolirati lijekovima poput inhalacijskih kortikosteroida u visokim dozama i inhalacijskih beta-agonista. Liječnik će izračunati koliko Xolaira Vaše dijete treba primiti i koliko često. To će ovisiti o tjelesnoj težini djeteta te o rezultatima krvne pretrage kojom se mjeri količina IgE u njegovoj/njezinoj krvi a koja se izvodi prije početka liječenja.

Od djece (u dobi od 6 do 11 godina) se ne očekuje da sami primjenjuju Xolair. Međutim, ako to liječnik smatra primjerenim, njegovatelj im može dati injekciju Xolaira nakon odgovarajuće poduke.

Xolair napunjene brizgalice nisu namijenjene djeci mlađoj od 12 godina. Xolair 75 mg napunjena štrcaljka i Xolair 150 mg napunjena štrcaljka ili Xolair prašak i otapalo za otopinu za injekciju mogu se koristiti u djece u dobi od 6 - 11 godina s alergijskom astmom.

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima

Xolair se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Xolair se može primjenjivati u adolescenata u dobi od 12 i više godina koji već primaju antihistaminike, ali čiji simptomi kronične spontane urtikarije nisu dobro kontrolirani tim lijekovima. Doza za adolescente u dobi od 12 godina nadalje jednaka je kao i za odrasle.

Ako ste zaboravili primijeniti Xolair

Ako ste propustili planirani termin, čim prije obavijestite svog liječnika ili bolnicu kako biste dogovorili novi termin.

Ako ste zaboravili sami si dati dozu Xolaira, ubrizgajte dozu čim se sjetite. Zatim razgovarajte sa svojim liječnikom o tome kada trebate ubrizgati sljedeću dozu.

Ako prestanete primjenjivati Xolair

Nemojte prestati liječenje Xolairom osim ako Vas tako nije uputio Vaš liječnik. Privremeni ili trajni prekid liječenja Xolairom može izazvati povratak simptoma.

Međutim, ako se liječite zbog kronične spontane urtikarije, liječnik Vam može povremeno prekinuti liječenje Xolairom kako bi se mogli procijeniti Vaši simptomi. Slijedite upute svog liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave koje uzrokuje Xolair obično su blage do umjereno jake, ali ponekad mogu biti ozbiljne.

Ozbiljne nuspojave:

Odmah zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koje znakove sljedećih nuspojava:

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi)

- Teške alergijske reakcije (uključujući anafilaksiju). Simptomi mogu uključivati osip, svrbež kože ili koprivnjaču, oticanje lica, usana, jezika, grkljana (glasnica), dušnika ili drugih dijelova tijela, ubrzane otkucaje srca, omaglicu i ošamućenost, smetenost, nedostatak zraka, piskanje u prsima ili smetnje disanja, plavilo kože ili usana, kolaps i gubitak svijesti. Ako ste ranije imali tešku alergijsku reakciju (anafilaksija) koja nije bila povezana sa Xolairom, u Vas može postojati veći rizik od razvoja teške alergijske reakcije nakon primjene Xolaira.
- Sistemski eritemski lupus (SLE). Simptomi mogu uključivati bol u mišićima, bol i oticanje zglobova, osip, vrućicu, gubitak težine i umor.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Churg-Straussov sindrom ili hipereozinofilni sindrom. Simptomi mogu uključivati jedno ili više od sljedećeg: oticanje, bol ili osip oko krvnih ili limfnih žila, visoka razina određene vrste bijelih krvnih stanica (značajna eozinofilija), pogoršanje problema s disanjem, začepljenje nosa, problemi sa srcem, bol, utrnulost, trnci u rukama i nogama.
- Snižen broj trombocita u krvi sa znakovima poput krvarenja ili lakšeg nastanka modrica nego uobičajeno.
- Serumna bolest. Simptomi mogu uključivati jedno ili više od sljedećeg: bolovi u zglobovima sa ili bez oticanja ili ukočenosti, osip, vrućica, oticanje limfnih čvorova, bolovi u mišićima.

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi)

- vrućicu (u djece)

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 ljudi)

- reakcije na mjestu primjene injekcije, uključujući bol, oticanje, svrbež i crvenilo
- bol u gornjem dijelu trbuha
- glavobolju (vrlo često u djece)
- infekciju gornjeg dijela dišnog sustava, kao što je upala ždrijela i obična prehlada
- osjećaj pritiska ili boli u obrazima i čelu (sinusitis, sinusna glavobolja)
- bol u zglobovima (artralgija)
- omaglicu

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 ljudi)

- pospanost ili umor
- žmarce ili utrnulost u rukama ili stopalima
- nesvjesticu, sniženi krvni tlak pri sjedanju ili ustajanju (posturalna hipotenzija), navale crvenila
- grlobolju, kašalj, akutne probleme s disanjem
- mučninu, proljev, probavne smetnje
- svrbež, urtikariju, osip, pojačanu osjetljivost kože na sunce
- povećanje tjelesne težine
- simptome nalik gripi
- oticanje ruku

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi)

- parazitske infekcije

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- bolove u mišićima i oticanje zglobova
- gubitak kose

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Xolair

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Kutija koja sadrži napunjenu štrcaljku može se čuvati do ukupno 48 sati na sobnoj temperaturi (25°C) prije uporabe.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.
- Nemojte upotrijebiti lijek ako je pakiranje oštećeno ili ako primijetite znakove otvaranja.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xolair sadrži

- Djelatna tvar je omalizumab.
 - Jedna brizgalica s 1 ml otopine sadrži 150 mg omalizumaba.
 - Jedna brizgalica s 2 ml otopine sadrži 300 mg omalizumaba.
- Drugi sastojci su argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbata 20 i voda za injekcije.

Kako Xolair izgleda i sadržaj pakiranja

Xolair otopina za injekciju dolazi kao bistra do lagano opalescentna, bezbojna do blijedo smeđkasto-žute boje otopina u napunjenoj brizgalici.

Xolair 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici isporučuje se u pakiranjima koja sadrže 1 napunjenu brizgalicu i višestrukim pakiranjima koja sadrže 3 (3 x 1) or 6 (6 x 1) napunjenih brizgalica.

Xolair 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici isporučuje se u pakiranjima koja sadrže 1 napunjenu brizgalicu i višestrukim pakiranjima koja sadrže 3 (3 x 1) or 6 (6 x 1) napunjenih brizgalica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

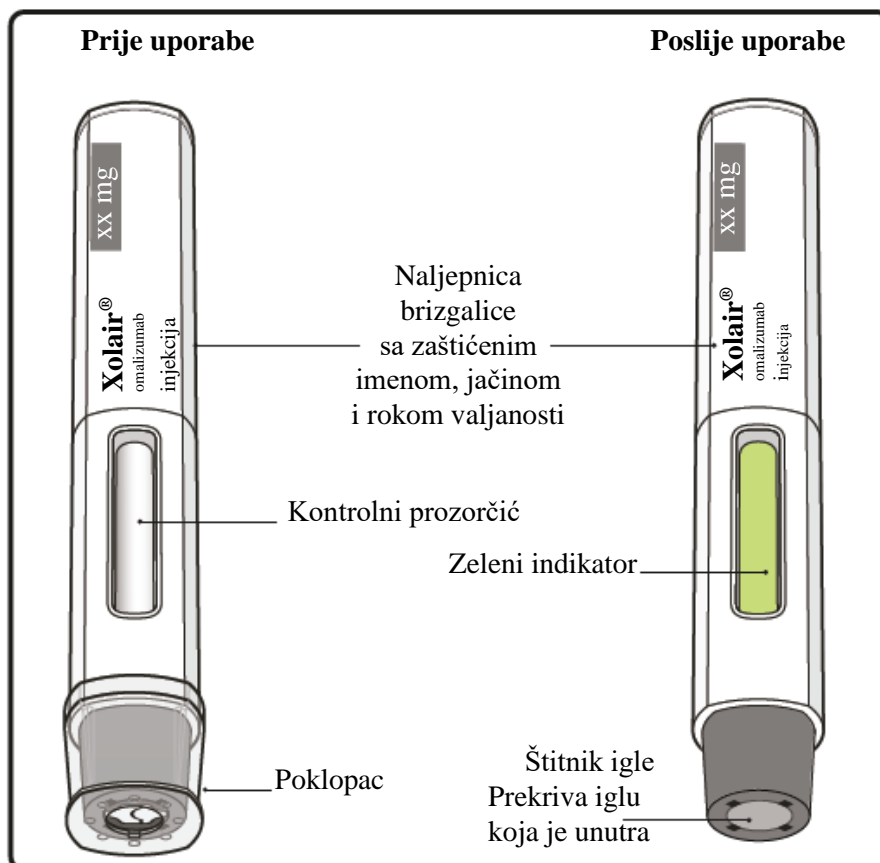
UPUTE ZA UPORABU XOLAIR NAPUNJENE BRIZGALICE

Ove "Upute za uporabu" sadrže informacije kako ubrizgati Xolair.

Ako Vaš liječnik utvrdi da Vi ili Vaš njegovatelj možete primjenjivati injekcije Xolaira kod kuće, pobrinite se da Vama ili Vašem njegovatelju liječnik ili medicinska sestra pokaže kako pripremiti i primijeniti Xolair brizgalicu prije nego što je upotrijebite prvi put.

Ova Xolair brizgalica namijenjena je za bolesnike u dobi od 12 godina i starije.

Budite sigurni da ste pročitali i razumjeli ove "Upute za uporabu" prije primjene Xolair brizgalice. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja.



Važne informacije koje trebate znati prije ubrizgavanja Xolaira

- Xolair je samo za supkutanu injekciju (ubrizgajte izravno u masni sloj ispod kože).
- **Nemojte** koristiti brizgalicu ako je naljepnica za evidenciju otvaranja na vanjskoj kutiji oštećena.
- **Nemojte** koristiti ako je brizgalica pala nakon uklanjanja poklopca.
- **Nemojte** injicirati ako je brizgalica bila izvan hladnjaka dulje od sveukupno 48 sati. Bacite je (vidi korak 13) i koristite novu brizgalicu za svoju injekciju.
- **Nemojte** dirati ili gurati štitnik igle jer se možete ozljediti. Dodirivanje ili guranje štitnika igle može uzrokovati ubodnu ozljedu iglom.
- **Ne** pokušavajte ponovno upotrijebiti ili rastaviti brizgalicu.
- **Ne** pokušavajte ponovno pričvrstiti poklopac nakon što ga skinete.

Čuvanje Xolaira

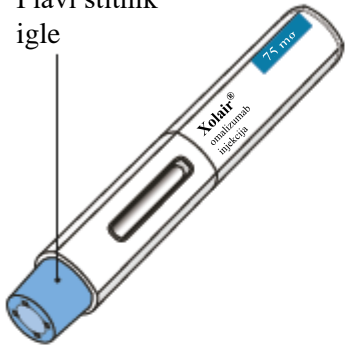
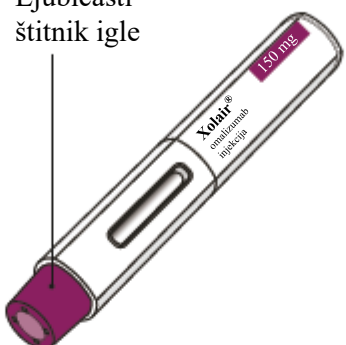
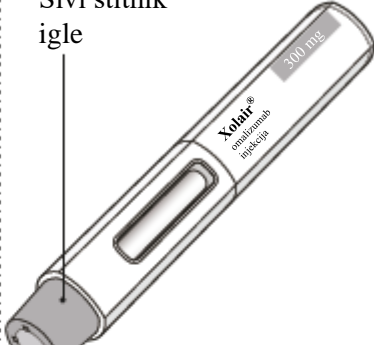













- Čuvajte u hladnjaku (2°C do 8°C). Kutija koja sadrži brizgalicu može se čuvati do ukupno 48 sati na sobnoj temperaturi (25°C) prije uporabe.
- **Ne** zamrzavati.
- Čuvajte brizgalicu u njejoj originalnoj kutiji dok ne budete spremni za uporabu. To je radi zaštite od svjetlosti.
- Čuvajte brizgalicu izvan pogleda i dohvata djece.

TABLICA DOZIRANJA

Xolair brizgalice dostupne su u 3 jačine (jedna brizgalica u svakoj kutiji). Ove upute treba koristiti za sve 3 jačine brizgalica.

Ovisno o dozi koju Vam je propisao Vaš liječnik, možda ćete morati odabrati jednu ili više brizgalica i ubrizgati njihove sadržaje kako bi primili cjelokupnu dozu lijeka. Tablica doziranja u nastavku pokazuje kombinacije brizgalica potrebnih za isporuku cijele doze.

Obratite se svom liječniku ako imate pitanja vezano uz tablicu doziranja.

		Xolair 75 mg brizgalica s plavim štitnikom igle	Xolair 150 mg brizgalica s ljubičastim štitnikom igle	Xolair 300 mg brizgalica sa sivim štitnikom igle
		 <p>Plavi štitnik igle</p>	 <p>Ljubičasti štitnik igle</p>	 <p>Sivi štitnik igle</p>
Doza	Broj brizgalica potrebnih za dozu	Plava 75 mg	Ljubičasta 150 mg	Siva 300 mg
75 mg	1 plava			
150 mg	1 ljubičasta			
225 mg	1 plava + 1 ljubičasta			
300 mg	1 siva			
375 mg	1 plava + 1 siva			
450 mg	1 ljubičasta + 1 siva			
525 mg	1 plava + 1 ljubičasta + 1 siva			
600 mg	1 siva + 1 siva			

Pripreme za primjenu Xolaira

Korak 1. Postizanje sobne temperature

Iz hladnjaka izvadite kutiju s napunjenom brizgalicom **i ostavite je neotvorenu kako bi postigla sobnu temperaturu (najmanje 30 minuta).**

Napomena: ako trebate više od jedne brizgalice (jedna brizgalica po kutiji) za isporuku cijele doze (pogledajte Tablicu doziranja) izvadite sve kutije iz hladnjaka u isto vrijeme.

Korak 2. Priprema pribora

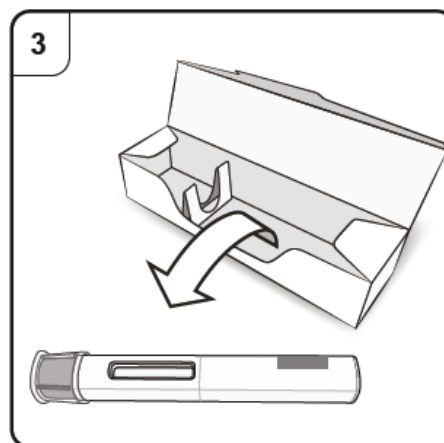
Trebat će Vam sljedeći pribor (koji nije priložen u kutiji lijeka):

- Alkoholni tupfer
- Pamučna vata ili gaza
- Spremnik za odlaganje oštrih predmeta
- Flaster

Korak 3. Raspakiravanje

Izvadite brizgalicu iz kutije.

Ne skidajte poklopac dok niste spremni za ubrizgavanje.



Korak 4. Pregledajte brizgalicu

Pogledajte kroz kontrolni prozorčić brizgalice. Tekućina koja je unutra trebala bi biti bistra do lagano zamućena. Boja može varirati od bezbojne do blijedo smečkastožute boje. Možda ćete vidjeti mjehuriće zraka u tekućini što je normalno.

- **Ne** koristite brizgalicu ako tekućina sadrži vidljive čestice ili ako je tekućina izrazito zamućena ili izrazito smeđe boje.
- **Ne** koristite brizgalicu ako je izgleda oštećeno.
- **Ne** koristite brizgalicu nakon isteka roka valjanosti (EXP), koji je otisnut na naljepnici i kutiji brizgalice.

U svim ovim slučajevima, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

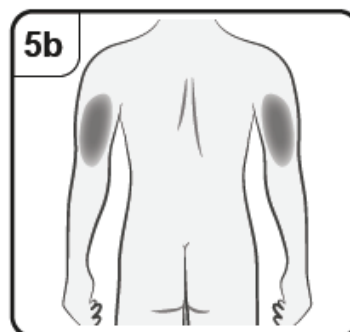
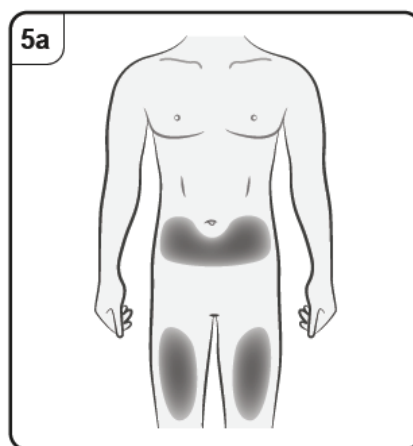
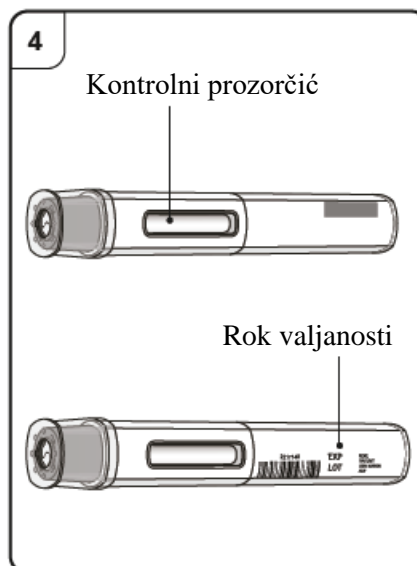
Korak 5. Odabertite mjesto primjene

Trebali biste primjeniti injekciju u prednji dio bedara ili donji dio trbuha, ali ne u područje 5 cm oko pupka.

Nemojte ubrizgavati u kožu koja je osjetljiva, prekrivena modricama, crvena, ljuskava ili tvrda ili u područja s ožiljcima ili strijama.

Napomena: ako Vam je potrebno više od jedne brizgalice da isporučite cjelokupnu dozu lijeka, pobrinite se da mjesta injiciranja budu udaljena najmanje 2 cm.

Ako njegovatelj, liječnik ili medicinska sestra daje injekciju, može se primjeniti i u vanjski dio nadlaktice.



Ubrizgavanje Xolaira

Korak 6. Čišćenje mjesta primjene injekcije

Operite ruke.

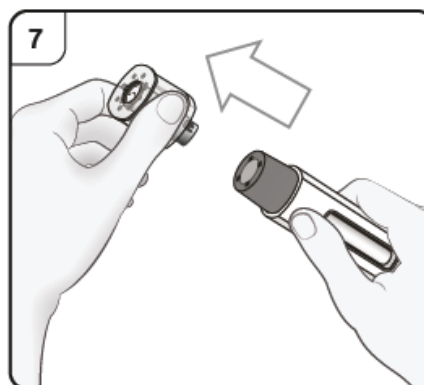
Očistite odabrano mjesto primjene injekcije alkoholnim tupferom. Pustite da se osuši prije primjene injekcije.

Ne dirajte i ne pušite na očišćeno područje prije primjene injekcije.

Korak 7. Skidanje poklopca

Skinite poklopac povlačeći ga ravno u smjeru strelice.

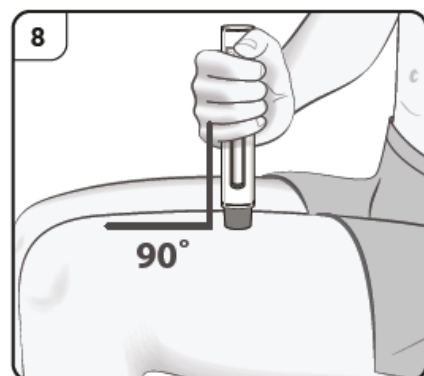
Nemojte vraćati poklopac natrag na brizgalicu. Bacite poklopac.



Korak 8. Položaj brizgalice

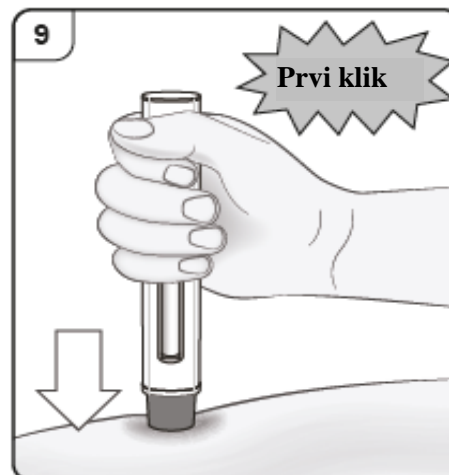
Udobno držite brizgalicu tako da je **štitnikom igle naslonjena izravno na kožu**.

Brizgalice bi trebala biti pod kutem od 90° u odnosu na kožu kao što je prikazano.



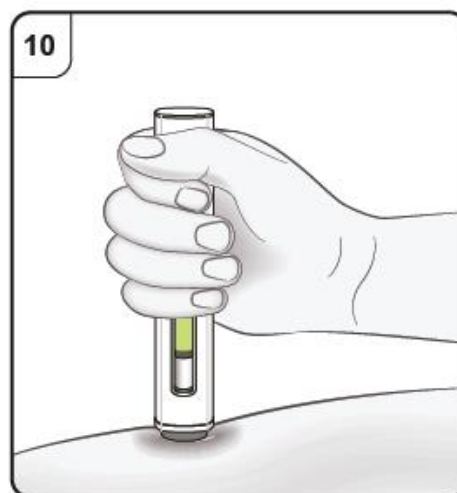
Korak 9. Početak injekcije

Pritisnite brizgalicu na kožu i držite je čvrsto tako. Pazite da čujete **prvi klik** koji označava da je injekcija započela.



Korak 10. Pratite ubrizgavanje

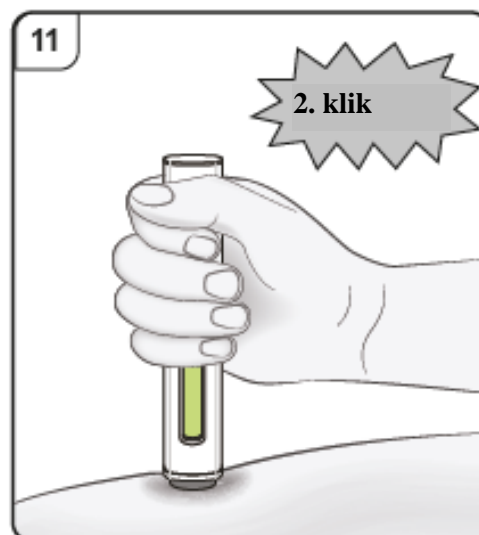
Nastavite držati brizgalicu čvrsto pritisnutu na kožu. Zeleni indikator pokazuje napredovanje injekcije.



Korak 11. Završetak ubrizgavanja

Poslušajte **2. klik**. On označava da je injekcija **skoro** gotova.

Nastavite držati brizgalicu na mjestu dok se zeleni indikator ne prestane pomicati kako biste bili sigurni da je ubrizgavanje završeno. Uklonite brizgalicu s kože. Igla se automatski prekrije štitnikom igle. Ubrizgavanje je sad završeno.



Nakon ubrizgavanja

Korak 12. Provjerite zeleni indikator

Ako zeleni indikator nije u potpunosti ispunio kontrolni prozorčić, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

Na mjestu primjene moglo bi biti malo krvi.

Možete pritisnuti pamučnu vatu ili gazu na mjesto primjene dok se ne zaustavi krvarenje.

Ne trljajte mjesto primjene. Ako je potrebno, mjesto primjene možete prekriti manjim flasterom.

Napomena: ako Vam je potrebno više od jedne brizgalice da se isporuči cjelokupna doza lijeka, iskorištenu brizgalicu bacite kako je opisano u 13. koraku.

Ponovno ponovite sve od 2. koraka do 13. koraka za sve preostale brizgalice potrebne za isporuku cjelokupne doze lijeka.

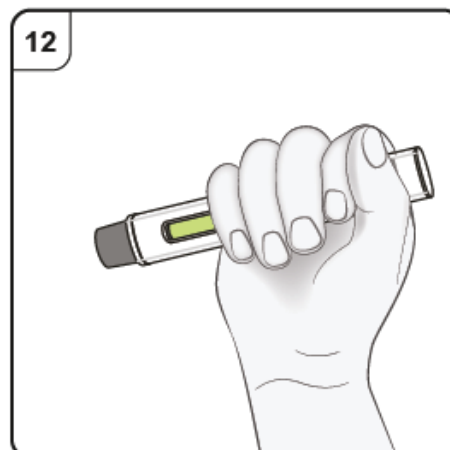
Primijenite injekcije odmah jednu za drugom.

Pazite da su mjesta injiciranja udaljena najmanje 2 cm.

Korak 13. Odlaganje brizgalice

Odložite upotrijebljenu brizgalicu u spremnik za odlaganje oštih predmeta (tj. spremnik otporan na probijanje koji se može zatvoriti, ili nešto slično) odmah nakon primjene.

Razgovarajte s Vašim liječnikom ili ljekarnikom o pravilnom odlaganju spremnika oštih predmeta. Možda postoje lokalni propisi za odlaganje.



Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Xolair 75 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju omalizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Xolair i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Xolair
3. Kako primjenjivati Xolair
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xolair
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xolair i za što se koristi

Xolair sadrži djelatnu tvar omalizumab. Omalizumab je sintetska bjelančevina koja je slična prirodnim bjelančevinama koje proizvodi ljudski organizam. Pripada skupini lijekova koji se zovu monoklonska protutijela.

Xolair se koristi za liječenje:

- alergijske astme
- kroničnog rinosinuitisa (upale nosa i sinusa) s nosnim polipima

Alergijska astma

Ovaj lijek se koristi za sprječavanje pogoršanja astme tako što kontrolira simptome teške alergijske astme u odraslih osoba, adolescenata i djece (u dobi od 6 i više godina) koji već uzimaju lijekove za astmu, ali čiji se simptomi astme ne mogu dobro kontrolirati lijekovima poput inhalacijskih kortikosteroida u visokim dozama i inhalacijskih beta agonista.

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima

Ovaj lijek se koristi za liječenje kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima u odraslih osoba (u dobi od 18 i više godina) koji već primaju intranazalne kortikosteroide (kortikosteroide u spreju za nos), ali čiji se simptomi ne mogu dobro kontrolirati ovim lijekovima. Nosni polipi su male izrasline na sluznici nosa. Xolair pomaže u smanjivanju veličine polipa i ublažava simptome, uključujući začepljenje nosa, gubitak osjeta mirisa, sluz u stražnjem dijelu grla i curenje nosa.

Xolair djeluje tako što blokira tvar imunoglobulin E (IgE), koja se stvara u Vašem organizmu. IgE pridonosi jednoj vrsti upale koja igra ključnu ulogu u pojavi alergijske astme i kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima.

2. Što morate znati prije nego primite Xolair

Ne smijete primati Xolair

- ako ste alergični na omalizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
Ako mislite da biste mogli biti alergični na bilo koju pomoćnu tvar Xolaira, obavijestite svog liječnika jer u tom slučaju ne smijete primiti Xolair.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego Vam primijeni Xolair:

- ako imate probleme s bubrežima ili jetrom.
- ako imate poremećaj u kojem Vaš vlastiti imunološki sustav napada dijelove Vašeg tijela (autoimuna bolest).
- ako putujete u područje gdje su parazitske infekcije česte - Xolair može oslabiti Vašu otpornost prema takvim infekcijama.
- ako ste prethodno imali tešku alergijsku reakciju (anafilaksiju), primjerice zbog lijeka, uboda insekta ili hrane.

Xolair ne liječi simptome akutne astme, poput iznenadnog napadaja astme. Stoga se Xolair ne smije primjenjivati za liječenje takvih simptoma.

Xolair nije namijenjen za sprječavanje ili liječenje drugih alergijskih stanja, poput iznenadnih alergijskih reakcija, sindroma hiperimunoglobulinemije E (nasljedni imunološki poremećaj), aspergiloze (gljivična bolest pluća), alergije na hranu, alergijskog kožnog osipa ili peludne hunjavice jer Xolair nije bio ispitivan u ovim uvjetima.

Pripazite na znakove alergijskih reakcija i drugih ozbiljnih nuspojava

Xolair bi mogao uzrokovati ozbiljne nuspojave. Morate paziti na znakove tih stanja dok uzimate Xolair. Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove koji ukazuju na moguću ozbiljnu nuspojavu. Takvi su znakovi navedeni pod „Ozbiljne nuspojave” u dijelu 4. Većina teških alergijskih reakcija javlja se uz prve 3 doze Xolaira.

Djeca i adolescenti

Alergijska astma

Xolair se ne preporučuje za djecu mlađu od 6 godina. Njegova primjena u djece mlađe od 6 godina nije bila ispitivana.

Kronični rinosinuzitis s nosnim polipima

Xolair se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina. Njegova primjena u bolesnika mlađih od 18 godina nije bila ispitivana.

Drugi lijekovi i Xolair

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ovo je posebno važno ako uzimate:

- lijekove za liječenje infekcije uzrokovane parazitima, budući da Xolair može smanjiti učinak tih lijekova,
- inhalacijske kortikosteroide i druge lijekove za alergijsku astmu.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će Vam objasniti prednosti i moguće rizike primjene ovog lijeka tijekom trudnoće.

Ako zatrudnite tijekom liječenja Xolairom, o tome odmah obavijestite svog liječnika.

Xolair može prijeći u majčino mlijeko. Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Mala je vjerojatnost da će Xolair utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako primati Xolair

Upute o primjeni Xolaira navedene su u dijelu „Informacije za zdravstvene radnike“.

Liječnik ili medicinska sestra će Vam Xolair dati injekcijom neposredno ispod kože (supkutano).

Pažljivo se pridržavajte svih uputa svog liječnika ili medicinske sestre.

Koliko Xolaira ćete primati

Vaš liječnik će odlučiti koliko Xolaira trebate primiti i koliko često. To će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini i o rezultatima krvne pretrage kojom se mjeri količina IgE-a u Vašoj krvi, a koja se provodi prije početka liječenja.

Dobiti ćete jednu do četiri injekcije, svaka dva ili svaka četiri tjedna.

Tijekom liječenja Xolairom morate nastaviti s primjenom lijekova za astmu i/ili nosne polipe koje ste i dotada koristili. Nemojte prestati koristiti niti jedan lijek za astmu i/ili nosne polipe bez dogovora sa svojim liječnikom.

Ublažavanje simptoma ne mora nastupiti odmah nakon početka liječenja Xolairom. U bolesnika s nosnim polipima, učinci su opaženi 4 tjedna nakon početka liječenja. U bolesnika s astmom, za puni učinak obično treba između 12 i 16 tjedana.

Primjena u djece i adolescenata

Alergijska astma

Xolair se može davati djeci i adolescentima u dobi od 6 i više godina, koji već uzimaju lijekove za astmu, ali čiji se simptomi astme ne mogu dobro kontrolirati lijekovima poput inhalacijskih kortikosteroida u visokim dozama i inhalacijskih beta-agonista. Liječnik će izračunati koliko Xolaira Vaše dijete treba primiti i koliko često. To će ovisiti o tjelesnoj težini djeteta te o rezultatima krvne pretrage kojom se mjeri količina IgE u njegovoj/njezinoj krvi a koja se izvodi prije početka liječenja.

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima

Xolair se ne smije davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina.

Ako ste zaboravili primijeniti Xolair

Javite se svom liječniku ili u bolnicu čim prije, kako biste ponovno dogovorili termin.

Ako prestanete primjenjivati Xolair

Nemojte prestati liječenje Xolairom osim ako Vas tako nije uputio Vaš liječnik. Privremeni ili trajni prekid liječenja Xolairom može izazvati povratak simptoma.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave koje uzrokuje Xolair obično su blage do umjereno jake, ali ponekad mogu biti ozbiljne.

Ozbiljne nuspojave:

Odmah zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koje znakove sljedećih nuspojava:

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi)

- Teške alergijske reakcije (uključujući anafilaksiju). Simptomi mogu uključivati osip, svrbež kože ili koprivnjaču, oticanje lica, usana, jezika, grkljana (glasnica), dušnika ili drugih dijelova tijela, ubrzane otkucaje srca, omaglicu i ošamućenost, smetenost, nedostatak zraka, piskanje u prsima ili smetnje disanja, plavilo kože ili usana, kolaps i gubitak svijesti. Ako ste ranije imali tešku alergijsku reakciju (anafilaksija) koja nije bila povezana sa Xolairom, u Vas može postojati veći rizik od razvoja teške alergijske reakcije nakon primjene Xolaira.
- Sistemski eritemski lupus (SLE). Simptomi mogu uključivati bol u mišićima, bol i oticanje zglobova, osip, vrućicu, gubitak težine i umor.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Churg-Straussov sindrom ili hipereozinofilni sindrom. Simptomi mogu uključivati jedno ili više od sljedećeg: oticanje, bol ili osip oko krvnih ili limfnih žila, visoka razina određene vrste bijelih krvnih stanica (značajna eozinofilija), pogoršanje problema s disanjem, začepljenje nosa, problemi sa srcem, bol, utrnulost, trnci u rukama i nogama.
- Snižen broj trombocita u krvi sa znakovima poput krvarenja ili lakšeg nastanka modrica nego uobičajeno.
- Serumna bolest. Simptomi mogu uključivati jedno ili više od sljedećeg: bolovi u zglobovima sa ili bez oticanja ili ukočenosti, osip, vrućica, oticanje limfnih čvorova, bolovi u mišićima.

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi)

- vrućicu (u djece)

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 ljudi)

- reakcije na mjestu primjene injekcije, uključujući bol, oticanje, svrbež i crvenilo
- bol u gornjem dijelu trbuha
- glavobolju (vrlo često u djece)
- omaglicu
- bol u zglobovima (artralgija)

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 ljudi)

- pospanost ili umor
- žmarce ili utrnulost u rukama ili stopalima
- nesvjesticu, sniženi krvni tlak pri sjedanju ili ustajanju (posturalna hipotenzija), navale crvenila
- grlobolju, kašalj, akutne probleme s disanjem
- mučninu, proljev, probavne smetnje
- svrbež, urtikariju, osip, pojačanu osjetljivost kože na sunce
- povećanje tjelesne težine
- simptome nalik gripi
- oticanje ruku

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi)

- parazitske infekcije

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- bolove u mišićima i oticanje zglobova
- gubitak kose

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Xolair

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xolair sadrži

- Djelatna tvar je omalizumab. Jedna bočica sadrži 75 mg omalizumaba. Nakon pripreme otopine, jedna bočica sadrži 125 mg/ml omalizumaba (75 mg u 0,6 ml).
- Drugi sastojci su saharoza, histidin, histidinklorid hidrat i polisorbit 20.

Kako Xolair izgleda i sadržaj pakiranja

Xolair 75 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju dolazi kao bijeli do bjelkasti prašak u maloju staklenoj bočici zajedno s ampulom koja sadrži 2 ml vode za injekcije. Prašak se priprema u vodi prije primjene injekcije od strane liječnika ili medicinske sestre.

Xolair je dostupan u pakiranju koje sadrži jednu bočicu s praškom za otopinu za injekciju i jednu ampulu s 2 ml vode za injekcije.

Xolair je također dostupan u bočicama sa 150 mg omalizumaba.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Liofiliziranom lijeku potrebno je 15-20 minuta da se otopi, premda u nekim slučajevima to može trajati duže. Potpuno rekonstituirani lijek je bistar do lagano opalescentan, bezbojan do blijedo smeđkasto-žute boje i može imati malo mjehurića ili pjene oko rubova bočice. Zbog viskoznosti rekonstituiranog lijeka potrebno je osigurati da se izvuče sav lijek iz bočice prije istiskivanja zraka ili suviška otopine iz štrcaljke, kako bi se dobilo 0,6 ml.

Za pripremu bočice sa 75 mg Xolaira za supkutanu primjenu molimo slijedite navedene upute:

1. U štrcaljku opremljenu s iglom velikog promjera od 18 G izvući 0,9 ml vode za injekcije iz ampule.
2. U uspravno postavljenu bočicu na ravnoj površini uvesti iglu i standardnim aseptičkim postupkom prenijeti vodu za injekcije u bočicu koja sadrži liofilizirani prašak, usmjeravajući vodu za injekcije izravno na prašak.
3. Držeći bočicu u uspravnom položaju, snažno ju vrtjeti (ne tresti) približno 1 minutu, da se prašak jednolično navlaži.
4. Da se olakša otapanje nakon završetka postupka iz točke 3, nježno vrtjeti bočicu 5-10 sekundi približno svakih 5 minuta, da se otope sve preostale krute čestice.

Potrebno je napomenuti da u nekim slučajevima može biti potrebno više od 20 minuta da se prašak potpuno otopi. U tom slučaju ponavljajte postupak iz točke 4 sve dok u otopini više ne bude vidljivih, gelu sličnih čestica.

Kada je lijek potpuno otopljen, u otopini ne smije biti vidljivih gelu sličnih čestica. Manji mjehurići ili pjena oko rubova bočice su česti. Rekonstituirani lijek će biti bistar do lagano opalescentan, bezbojan do blijedo smeđkasto-žute boje. Ako su prisutne krute čestice, lijek se ne smije koristiti.

5. Preokrenuti bočicu na najmanje 15 sekundi, kako bi se otopina spustila prema čepu. Koristeći novu štrcaljku od 3 ml opremljenu s iglom velikog promjera od 18 G, uvesti iglu u preokrenutu bočicu. Pri uvlačenju otopine u štrcaljku, potrebno je držati bočicu u preokrenutom položaju te postaviti vršak igle pri samom dnu otopine u bočici. Prije vađenja igle iz bočice povući klip sasvim natrag do kraja tijela štrcaljke, kako bi se izvukla sva otopina iz preokrenute bočice.
6. Zamijeniti iglu od 18 G s iglom od 25 G za supkutanu injekciju.
7. Istisnuti zrak, velike mjehuriće i suvišak otopine, da se dobije potrebna doza od 0,6 ml. Tanki sloj malih mjehurića smije zaostati na vrhu otopine u štrcaljki. Budući da je otopina slabo viskozna, za primjenu otopine putem supkutane injekcije može biti potrebno 5-10 sekundi.

Bočica osigurava dozu od 0,6 ml (75 mg) Xolaira.

8. Injekcije se primjenjuju supkutano u deltoidno područje nadlaktice, donji dio trbuha (ali ne područje 5 centimetara oko pupka) ili bedro.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Xolair 150 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju omalizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Xolair i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Xolair
3. Kako primjenjivati Xolair
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xolair
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xolair i za što se koristi

Xolair sadrži djelatnu tvar omalizumab. Omalizumab je sintetska bjelančevina koja je slična prirodnim bjelančevinama koje proizvodi ljudski organizam. Pripada skupini lijekova koji se zovu monoklonska protutijela.

Xolair se koristi za liječenje:

- alergijske astme
- kroničnog rinosinuitisa (upale nosa i sinusa) s nosnim polipima
- kronične spontane urtikarije (KSU)

Alergijska astma

Ovaj lijek se koristi za sprječavanje pogoršanja astme tako što kontrolira simptome teške alergijske astme u odraslih osoba, adolescenata i djece (u dobi od 6 i više godina) koji već uzimaju lijekove za astmu, ali čiji se simptomi astme ne mogu dobro kontrolirati lijekovima poput inhalacijskih kortikosteroida u visokim dozama i inhalacijskih beta-agonista.

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima

Ovaj lijek se koristi za liječenje kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima u odraslih osoba (u dobi od 18 i više godina) koji već primaju intranazalne kortikosteroide (kortikosteroide u spreju za nos), ali čiji simptomi se ne mogu dobro kontrolirati ovim lijekovima. Nosni polipi su male izrasline na sluznici nosa. Xolair pomaže u smanjivanju veličine polipa i ublažava simptome, uključujući začepljenje nosa, gubitak osjeta mirisa, sluz u stražnjem dijelu grla i curenje nosa.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Ovaj lijek se koristi za liječenje kronične spontane urtikarije u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 i više godina) koji već primaju antihistaminike, ali čiji simptomi kronične spontane urtikarije nisu dobro kontrolirani tim lijekovima.

Xolair djeluje tako što blokira tvar imunoglobulin E (IgE), koja se stvara u Vašem organizmu. IgE pridonosi jednoj vrsti upale koja igra ključnu ulogu u pojavi alergijske astme, kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima i kronične spontane urtikarije.

2. Što morate znati prije nego primite Xolair

Ne smijete primati Xolair

- ako ste alergični na omalizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
Ako mislite da biste mogli biti alergični na bilo koju pomoćnu tvar Xolaira, obavijestite svog liječnika jer u tom slučaju ne smijete primiti Xolair.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego Vam primijeni Xolair:

- ako imate probleme s bubrezima ili jetrom.
- ako imate poremećaj u kojem Vaš vlastiti imunološki sustav napada dijelove Vašeg tijela (autoimuna bolest).
- ako putujete u područje gdje su parazitske infekcije česte - Xolair može oslabiti Vašu otpornost prema takvim infekcijama.
- ako ste prethodno imali tešku alergijsku reakciju (anafilaksiju), primjerice zbog lijeka, uboda insekta ili hrane.

Xolair ne liječi simptome akutne astme, poput iznenadnog napadaja astme. Stoga se Xolair ne smije primjenjivati za liječenje takvih simptoma.

Xolair nije namijenjen za sprječavanje ili liječenje drugih alergijskih stanja, poput iznenadnih alergijskih reakcija, sindroma hiperimunoglobulinemije E (nasljedni imunološki poremećaj), aspergiloze (gljivična bolest pluća), alergije na hranu, alergijskog kožnog osipa ili peludne hunjavice jer Xolair nije bio ispitivan u ovim uvjetima.

Pripazite na znakove alergijskih reakcija i drugih ozbiljnih nuspojava

Xolair bi mogao uzrokovati ozbiljne nuspojave. Morate paziti na znakove tih stanja dok uzimate Xolair. Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove koji ukazuju na moguću ozbiljnu nuspojavu. Takvi su znakovi navedeni pod „Ozbiljne nuspojave” u dijelu 4. Većina teških alergijskih reakcija javlja se uz prve 3 doze Xolaira.

Djeca i adolescenti

Alergijska astma

Xolair se ne preporučuje za djecu mlađu od 6 godina. Njegova primjena u djece mlađe od 6 godina nije bila ispitivana.

Kronični rinosinuzitis s nosnim polipima

Xolair se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina. Njegova primjena u bolesnika mlađih od 18 godina nije bila ispitivana.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Xolair se ne preporučuje za djecu mlađu od 12 godina. Njegova primjena u djece mlađe od 12 godina nije bila ispitivana.

Drugi lijekovi i Xolair

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ovo je posebno važno ako uzimate:

- lijekove za liječenje infekcije uzrokovane parazitima, budući da Xolair može smanjiti učinak tih lijekova,
- inhalacijske kortikosteroide i druge lijekove za alergijsku astmu.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će Vam objasniti prednosti i moguće rizike primjene ovog lijeka tijekom trudnoće.

Ako zatrudnite tijekom liječenja Xolairom, o tome odmah obavijestite svog liječnika.

Xolair može prijeći u majčino mlijeko. Ako dojite ili planirate dobiti, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Mala je vjerojatnost da će Xolair utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako primati Xolair

Upute o primjeni Xolaira navedene su u dijelu „Informacije za zdravstvene radnike“.

Liječnik ili medicinska sestra će Vam Xolair dati injekcijom neposredno ispod kože (supkutano).

Pažljivo se pridržavajte svih uputa svog liječnika ili medicinske sestre.

Koliko Xolaira ćete primati

Alergijska astma i kronični rinosinusitis s nosnim polipima

Liječnik će odlučiti koliko Xolaira trebate primiti i koliko često. To će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini i o rezultatima krvne pretrage kojom se mjeri količina IgE-a u Vašoj krvi, a koja se provodi prije početka liječenja.

Dobiti ćete jednu do četiri injekcije, svaka dva ili svaka četiri tjedna.

Tijekom liječenja Xolairom morate nastaviti s primjenom lijekova za astmu i/ili nosne polipe koje ste i dotada koristili. Nemojte prestati koristiti niti jedan lijek za astmu i/ili nosne polipe bez dogovora sa svojim liječnikom.

Ublažavanje simptoma ne mora nastupiti odmah nakon početka liječenja Xolairom. U bolesnika s nosnim polipima učinci su opaženi 4 tjedna nakon početka liječenja. U bolesnika s astmom, za puni učinak obično treba između 12 i 16 tjedana.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Dobit ćete dvije injekcije od 150 mg svaka četiri tjedna.

Tijekom liječenja Xolairom nastavite uzimati lijek za kroničnu spontanu urtikariju koji ste i dotada koristili. Nemojte prestati koristiti niti jedan lijek za astmu bez dogovora sa svojim liječnikom.

Primjena u djece i adolescenata

Alergijska astma

Xolair se može davati djeci i adolescentima u dobi od 6 i više godina, koji već uzimaju lijekove za astmu, ali čiji se simptomi astme ne mogu dobro kontrolirati lijekovima poput inhalacijskih kortikosteroida u visokim dozama i inhalacijskih beta-agonista. Liječnik će izračunati koliko Xolaira Vaše dijete treba primiti i koliko često. To će ovisiti o tjelesnoj težini djeteta te o rezultatima krvne pretrage kojom se mjeri količina IgE u njegovoj/njezinoj krvi a koja se izvodi prije početka liječenja.

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima

Xolair se ne smije davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Xolair se može primjenjivati u adolescenata u dobi od 12 i više godina koji već primaju antihistaminike, ali čiji simptomi kronične spontane urtikarije nisu dobro kontrolirani tim lijekovima. Doza za adolescente u dobi od 12 godina nadalje jednaka je kao i za odrasle.

Ako ste zaboravili primijeniti Xolair

Javite se svom liječniku ili u bolnicu čim prije, kako biste ponovno dogovorili termin.

Ako prestanete primjenjivati Xolair

Nemojte prestati liječenje Xolairom osim ako Vas tako nije uputio Vaš liječnik. Privremeni ili trajni prekid liječenja Xolairom može izazvati povratak simptoma.

Međutim, ako se liječite zbog kronične spontane urtikarije, liječnik Vam može povremeno prekinuti liječenje Xolairom kako bi se mogli procijeniti Vaši simptomi. Slijedite upute svog liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave koje uzrokuje Xolair obično su blage do umjereno jake, ali ponekad mogu biti ozbiljne.

Ozbiljne nuspojave:

Odmah zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koje znakove sljedećih nuspojava:

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi)

- Teške alergijske reakcije (uključujući anafilaksiju). Simptomi mogu uključivati osip, svrbež kože ili koprivnjaču, oticanje lica, usana, jezika, grkljana (glasnica), dušnika ili drugih dijelova tijela, ubrzane otkucaje srca, omaglicu i ošamućenost, smetenost, nedostatak zraka, piskanje u prsima ili smetnje disanja, plavilo kože ili usana, kolaps i gubitak svijesti. Ako ste ranije imali tešku alergijsku reakciju (anafilaksija) koja nije bila povezana sa Xolairom, u Vas može postojati veći rizik od razvoja teške alergijske reakcije nakon primjene Xolaira.
- Sistemski eritemski lupus (SLE). Simptomi mogu uključivati bol u mišićima, bol i oticanje zglobova, osip, vrućicu, gubitak težine i umor.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Churg-Straussov sindrom ili hipereozinofilni sindrom. Simptomi mogu uključivati jedno ili više od sljedećeg: oticanje, bol ili osip oko krvnih ili limfnih žila, visoka razina određene vrste bijelih krvnih stanica (značajna eozinofilija), pogoršanje problema s disanjem, začepljenje nosa, problemi sa srcem, bol, utrnulost, trnci u rukama i nogama.
- Snižen broj trombocita u krvi sa znakovima poput krvarenja ili lakšeg nastanka modrica nego uobičajeno.
- Serumska bolest. Simptomi mogu uključivati jedno ili više od sljedećeg: bolovi u zglobovima sa ili bez oticanja ili ukočenosti, osip, vrućica, oticanje limfnih čvorova, bolovi u mišićima.

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi)

- vrućicu (u djece)

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 ljudi)

- reakcije na mjestu primjene injekcije, uključujući bol, oticanje, svrbež i crvenilo
- bol u gornjem dijelu trbuha
- glavobolju (vrlo često u djece)
- infekciju gornjeg dijela dišnog sustava, kao što je upala ždrijela i obična prehlada
- osjećaj pritiska ili boli u obrazima i čelu (sinusitis, sinusna glavobolja)
- bol u zglobovima (artralgija)
- omaglicu

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 ljudi)

- pospanost ili umor
- žmarce ili utrnulost u rukama ili stopalima
- nesvjesticu, sniženi krvni tlak pri sjedanju ili ustajanju (posturalna hipotenzija), navale crvenila
- grlobolju, kašalj, akutne probleme s disanjem
- mučninu, proljev, probavne smetnje
- svrbež, urtikariju, osip, pojačanu osjetljivost kože na sunce
- povećanje tjelesne težine
- simptome nalik gripi
- oticanje ruku

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi)

- parazitske infekcije

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- bolove u mišićima i oticanje zglobova
- gubitak kose

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Xolair

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xolair sadrži

- Djelatna tvar je omalizumab. Jedna bočica sadrži 150 mg omalizumaba. Nakon pripreme otopine, jedna bočica sadrži 125 mg/ml omalizumaba (150 mg u 1,2 ml).
- Drugi sastojci su saharoza, histidin, histidinklorid hidrat i polisorbit 20.

Kako Xolair izgleda i sadržaj pakiranja

Xolair 150 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju dolazi kao bijeli do bjelkasti prašak u maloj staklenoj bočici zajedno s ampulom koja sadrži 2 ml vode za injekcije. Prašak se priprema u vodi prije primjene injekcije od strane liječnika ili medicinske sestre.

Xolair 150 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 bočicu praška i 1 ampulu vode za injekcije, i u višestrukim pakiranjima koja sadrže 4 (4 x 1) bočice praška i 4 (4 x 1) ampule vode za injekcije ili 10 (10 x 1) bočica praška i 10 (10 x 1) ampula vode za injekcije.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Xolair je također dostupan u bočicama sa 75 mg omalizumaba.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57
Ljubljana, 1526
Slovenija

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Liofiliziranom lijeku potrebno je 15-20 minuta da se otopi, premda u nekim slučajevima to može trajati duže. Potpuno rekonstituirani lijek je bistar do lagano opalescentan, bezbojan do blijedo smeđkasto-žute boje i može imati malo mjehurića ili pjene oko rubova bočice. Zbog viskoznosti rekonstituiranog lijeka potrebno je osigurati da se izvuče sav lijek iz bočice prije istiskivanja zraka ili suviška otopine iz štrcaljke, kako bi se dobilo 1,2 ml.

Za pripremu bočice sa 150 mg Xolaira za supkutanu primjenu molimo slijedite navedene upute:

1. U štrcaljku opremljenu s iglom velikog promjera od 18 G izvući 1,4 ml vode za injekcije iz ampule.
2. U uspravno postavljenu bočicu na ravnoj površini uvesti iglu i standardnim aseptičkim postupkom prenijeti vodu za injekcije u bočicu koja sadrži liofilizirani prašak, usmjeravajući vodu za injekcije izravno na prašak.
3. Držeći bočicu u uspravnom položaju, snažno ju vrtjeti (ne tresti) približno 1 minutu, da se prašak jednolično navlaži.
4. Da se olakša otapanje nakon završetka postupka iz točke 3, nježno vrtjeti bočicu 5-10 sekundi približno svakih 5 minuta, da se otope sve preostale krute čestice.

Potrebno je napomenuti da u nekim slučajevima može biti potrebno više od 20 minuta da se prašak potpuno otopi. U tom slučaju ponavljajte postupak iz točke 4 sve dok u otopini više ne bude vidljivih, gelu sličnih čestica.

Kada je lijek potpuno otopljen, u otopini ne smije biti vidljivih, gelu sličnih čestica. Manji mjehurići ili pjena oko rubova bočice su česti. Rekonstituirani lijek će biti bistar do lagano opalescentan, bezbojan do blijedo smeđkasto-žute boje. Ako su prisutne krute čestice, lijek se ne smije koristiti.

5. Preokrenuti bočicu na najmanje 15 sekundi, kako bi se otopina spustila prema čepu. Koristeći novu štrcaljku od 3 ml opremljenu s iglom velikog promjera od 18 G, uvesti iglu u preokrenutu bočicu. Pri uvlačenju otopine u štrcaljku, potrebno je držati bočicu u preokrenutom položaju te postaviti vršak igle pri samom dnu otopine u bočici. Prije vađenja igle iz bočice povući klip sasvim natrag do kraja tijela štrcaljke, kako bi se izvukla sva otopina iz preokrenute bočice.
6. Zamijeniti iglu od 18 G s iglom od 25 G za supkutanu injekciju.
7. Istisnuti zrak, velike mjehuriće i suvišak otopine, da se dobije potrebna doza od 1,2 ml. Tanki sloj malih mjehurića smije zaostati na vrhu otopine u štrcaljki. Budući da je otopina slabo viskozna, za primjenu otopine putem supkutane injekcije može biti potrebno 5-10 sekundi.

Bočica osigurava dozu od 1,2 ml (150 mg) Xolaira. Za dozu od 75 mg, izvući 0,6 ml u štrcaljku, a preostalu otopinu odbaciti.

8. Injekcije se primjenjuju supkutano u deltoidno područje nadlaktice, donji dio trbuha (ali ne područje 5 centimetara oko pupka) ili bedro.