

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 75 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Xolair 75 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Xolair 75 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 75 mg de omalizumab* em 0,5 ml de solução.

Xolair 75 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia contém 75 mg de omalizumab* em 0,5 ml de solução.

*Omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, produzido em linhas celulares de mamíferos de ovário de hamster Chinês por tecnologia de DNA recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

Solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-acastanhado pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Asma alérgica

Xolair é indicado em adultos, adolescentes e crianças (6 a <12 anos de idade).

O tratamento com Xolair só deve ser considerado para doentes com asma mediada pela IgE (imunoglobulina E) devidamente estabelecida (ver secção 4.2).

Adultos e adolescentes (12 anos de idade e mais velhos)

Xolair é indicado em terapêutica complementar para melhorar o controlo da asma em doentes com asma alérgica grave persistente, que revelem um teste cutâneo positivo ou reatividade *in-vitro* ao aeroalergeno perenial, que tenham a função pulmonar reduzida ($FEV_1 < 80\%$) assim como sintomas frequentes diurnos e despertares noturnos, e que tenham tido múltiplas exacerbações graves asmáticas documentadas apesar de medicados com doses diárias elevadas de corticosteroides inalados e um agonista beta-2 de longa duração inalado.

Crianças (6 a <12 anos de idade)

Xolair é indicado em terapêutica complementar para melhorar o controlo da asma em doentes com asma alérgica grave persistente, que revelem um teste cutâneo positivo ou reatividade *in-vitro* ao aeroalergeno perenial e sintomas diurnos frequentes ou despertares noturnos, e que tenham tido múltiplas exacerbações graves asmáticas documentadas apesar de medicados com doses diárias elevadas de corticosteroides inalados e um agonista beta-2 de longa ação inalado.

Rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

Xolair é indicado como terapêutica complementar aos corticosteroides intranasais (CIN) para o tratamento de adultos (18 anos de idade e mais velhos) com RSCcPN grave, para os quais a terapêutica com CIN não proporciona um controlo adequado da doença.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por médicos experientes no diagnóstico e tratamento da asma grave persistente ou rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN).

Posologia

A posologia para a asma alérgica e para a RSCcPN segue os mesmos princípios posológicos. A dose apropriada e a frequência de utilização de omalizumab para estas condições são determinadas pela IgE (UI/ml) de base, medida antes do início do tratamento, conjuntamente com o peso corporal (kg). Antes da administração da dose inicial, os doentes devem ter determinado os seus níveis de IgE, por qualquer ensaio de soro comercial de IgE total, para a determinação da sua dosagem. Com base nestas medidas, podem ser necessários 75 a 600 mg de omalizumab em 1 a 4 injeções por cada administração.

Doentes com asma alérgica e níveis basais de IgE menores que 76 UI/ml tiveram menores probabilidades de sentir benefícios (ver secção 5.1). Antes de iniciar o tratamento os médicos prescritores devem assegurar-se que os doentes adultos e adolescentes com IgE abaixo de 76 UI/ml e crianças (6 a <12 anos de idade) com IgE abaixo de 200 UI/ml tenham reatividade *in-vitro* (RAST) inequívoca a um alérgeno perenial.

Veja na tabela 1 os valores de conversão de dose e nas tabelas 2 e 3 os planos de determinação de dose.

Os doentes cujos níveis de IgE basal ou peso corporal em quilogramas estejam fora dos limites da tabela de doses não devem utilizar omalizumab.

A dose máxima recomendada é de 600 mg de omalizumab cada duas semanas.

Tabela 1 Conversão da dose em número de seringas/canetas pré-cheias*, número de injeções e volume total de injeção para cada administração**

Dose (mg)	Número de seringas/canetas*			Número de injeções	Volume total de injeção (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 seringa pré-cheia e todas as dosagens de Xolair caneta pré-cheia não se destinam a serem utilizadas em doentes com idade <12 anos.

**Esta tabela representa o número mínimo de injeções para os doentes, no entanto existem outras combinações possíveis de dosagem utilizando a seringa/caneta para se obter a dose desejada.

Tabela 2 ADMINISTRAÇÃO CADA 4 SEMANAS. Doses de omalizumab (miligramas por dose) administradas por injeção subcutânea cada 4 semanas

IgE Basal (IU/ml)	Peso corporal (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	ADMINISTRAÇÃO CADA 2 SEMANAS VER TABELA 3									
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										
>1100										

*Pesos corporais abaixo de 30 kg não foram estudados nos ensaios principais para RSCcPN.

Tabela 3 ADMINISTRAÇÃO CADA 2 SEMANAS. Doses de omalizumab (miligramas por dose) administradas por injeção subcutânea cada 2 semanas

IgE Basal (IU/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRAÇÃO CADA 4 SEMANAS VER TABELA 2									
>100-200										375
>200-300								450	525	525
>300-400						375	375	525	600	600
>400-500					375	450	450	600		
>500-600		225			375	450	450	525		
>600-700	225	225	300	375	450	450	525	600		
>700-800	225	225	300	375	450	525	600			
>800-900	225	300	375	450	525	600				
>900-1 000	225	300	375	450	600					
>1 000-1 100	300	300	450	525	600	Dados insuficientes para recomendar uma dose				
>1 100-1 200	300	375	450	525						
>1 200-1 300	300	375	525	600						
>1 300-1 500										

*Pesos corporais abaixo de 30 kg não foram estudados nos ensaios principais para RSCcPN.

Duração do tratamento, monitorização e ajuste de dose

Asma alérgica

Xolair destina-se a tratamento de longa duração. Os ensaios clínicos demonstraram que demora pelo menos 12-16 semanas até que o tratamento mostre eficácia. Os doentes devem ser avaliados pelo seu médico 16 semanas após o início do tratamento, para verificar a eficácia do mesmo, antes de serem administradas mais injeções. A decisão de continuar o tratamento após as 16 semanas, ou em ocasiões subsequentes, deve ser baseada na observação de uma melhoria marcada no controlo geral da asma (ver secção 5.1, Avaliação geral médica da eficácia do tratamento).

Rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

Em ensaios clínicos para RSCcPN, foram observadas alterações de polipose nasal e no de congestão nasal às 4 semanas. A necessidade de continuação da terapêutica deve ser reavaliada periodicamente com base na gravidade da doença e no nível de controlo de sintomas do doente.

Asma alérgica e rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

A descontinuação do tratamento resulta geralmente no regresso a níveis elevados de IgE livre e sintomas associados. Os níveis de IgE total são elevados durante o tratamento e mantêm-se elevados até um ano após a sua descontinuação. Assim, o teste repetido de níveis de IgE durante o tratamento não deve ser utilizado como guia para a determinação da dose. A determinação da dose, após as interrupções de tratamento que durem menos de um ano, deve ser baseada em níveis séricos de IgE obtidos aquando da determinação da dose inicial. Os níveis séricos de IgE total podem ser avaliados novamente para determinação da dose se o tratamento tiver sido interrompido por um ano ou mais.

As doses devem ser ajustadas para alterações significativas de peso corporal (ver tabelas 2 e 3).

Populações especiais

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Os dados disponíveis sobre a utilização de omalizumab em doentes com mais de 65 anos são limitados, mas não existe evidência de que os doentes idosos necessitem de uma dose diferente da recomendada em doentes adultos mais jovens.

Compromisso renal ou hepático

Não existem estudos sobre o efeito do compromisso das funções hepática ou renal na farmacocinética de omalizumab. Uma vez que a depuração do omalizumab, em doses clínicas, é dominada pelo sistema reticuloendotelial (SRE), é improvável que seja alterada por compromisso renal ou hepático. Enquanto não existem recomendações particulares de ajuste de dose para estes doentes, omalizumab deve ser administrado com precaução (ver secção 4.4).

População pediátrica

Na asma alérgica, a segurança e eficácia de omalizumab em doentes com idade inferior a 6 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Na RSCcPN, a segurança e eficácia de omalizumab em doentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Apenas para administração subcutânea. Omalizumab não pode ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

Xolair 300 mg seringa pré-cheia e todas as dosagens de Xolair caneta pré-cheia não se destinam a serem utilizadas em doentes com idade <12 anos. Xolair 75 mg seringa pré-cheia e Xolair 150 mg seringa pré-cheia podem ser utilizadas em crianças com idade compreendida entre os 6 e os 11 anos de idade com asma alérgica.

Se for necessária mais do que uma injeção para se obter uma determinada dose, as injeções devem ser divididas em dois ou mais locais de injeção (Tabela 1).

Os doentes sem história conhecida de anafilaxia podem autoinjetar Xolair ou serem injetados por um cuidador a partir da 4ª dose, se o médico determinar que é apropriado (ver secção 4.4). O doente ou o cuidador deve ter sido treinado na técnica de injeção correta e no reconhecimento dos primeiros sinais e sintomas de reações alérgicas graves.

Os doentes ou cuidadores devem ser instruídos a injetar a quantidade total de Xolair de acordo com as instruções de utilização fornecidas no folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registados.

Gerais

Omalizumab não é indicado para o tratamento de exacerbações asmáticas agudas, broncospasmos agudos e estado de mal asmático.

Omalizumab não foi estudado em doentes com síndrome de hiperimmunoglobulina E ou aspergilose broncopulmonar alérgica ou para a prevenção de reações anafiláticas, incluindo aquelas provocadas por alergia a alimentos, dermatite atópica ou rinite alérgica. Omalizumab não está indicado para o tratamento destas condições.

A terapêutica com omalizumab não foi estudada em doentes com doenças autoimunes, condições mediadas por imuno-complexos ou compromisso renal ou hepático pré-existente (ver secção 4.2). Recomenda-se precaução especial quando administrar omalizumab a esta população de doentes.

Não é recomendada a descontinuação abrupta de corticosteroides sistémicos ou inalados após o início da terapia com omalizumab na asma alérgica ou RSCcPN. A diminuição da dose de corticosteroides deverá ser realizada sob supervisão direta de um médico e poderá ter que ser efetuada gradualmente.

Doenças do sistema imunitário

Reações alérgicas de tipo I

Podem ocorrer reações alérgicas de tipo I locais ou sistémicas, incluindo anafilaxia e choque anafilático, aquando da utilização de omalizumab, mesmo após tratamento prolongado. Porém, a maioria destas reações ocorreram durante as primeiras 2 horas após a primeira e subsequentes administrações de omalizumab. No entanto, algumas iniciaram-se após as 2 horas e até mesmo após as 24 horas que seguiram à injeção. A maioria das reações anafiláticas ocorreram nas primeiras 3 doses de omalizumab. Portanto, as primeiras 3 doses devem ser administradas por ou sob a supervisão de um profissional de saúde. História de anafilaxia não relacionada com omalizumab pode ser um fator de risco para anafilaxia após a administração de omalizumab. Assim, para doentes com história conhecida de anafilaxia, omalizumab deve ser administrado por um profissional de saúde que deve ter sempre disponível medicamentos para o tratamento das reações anafiláticas para utilização imediata após a administração de omalizumab. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave, a administração de omalizumab deve ser descontinuada imediatamente e iniciada terapia apropriada. Os doentes devem ser informados de que tais reações são possíveis e de que devem procurar de imediato assistência médica se ocorrerem reações alérgicas.

Em ensaios clínicos foram detetados anticorpos para o omalizumab num número reduzido de doentes (ver secção 4.8). A relevância clínica destes anticorpos anti-omalizumab não é bem entendida.

Doença do soro

Foram observados casos de doença do soro e reações tipo-doença do soro, que são reações alérgicas retardadas tipo III, em doentes tratados com anticorpos monoclonais humanizados, incluindo o omalizumab. O mecanismo fisiopatológico sugerido inclui formação e deposição de imunocomplexos devido ao desenvolvimento de anticorpos contra o omalizumab. O início surge tipicamente 1-5 dias após a administração da primeira injeção ou injeções subsequentes, e também após tratamento de longa duração. Os sintomas sugestivos de doença do soro incluem artrite/artralgias, erupções cutâneas (urticária ou outras formas), febre e linfadenopatia. Os anti-histamínicos e os corticosteroides podem ser úteis na prevenção e tratamento desta doença, e os doentes devem ser advertidos para notificarem quaisquer sintomas suspeitos.

Síndrome de Churg-Strauss e síndrome hipereosinofílica

Os doentes com asma grave podem raramente apresentar síndrome sistémico hipereosinofílico ou vasculite granulomatosa eosinofílica alérgica (síndrome de Churg-Strauss), sendo ambos habitualmente tratados com corticosteroides sistémicos.

Em casos raros, os doentes em terapia com medicamentos antiasmáticos, incluindo omalizumab, podem apresentar ou desenvolver eosinofilia sistémica e vasculite. Estes acontecimentos estão habitualmente associados à redução da terapêutica com corticosteroides orais.

Nestes doentes, os médicos devem estar alerta para o desenvolvimento de eosinofilia marcada, *rash* vasculítico, agravamento dos sintomas pulmonares, anomalias dos seios paranasais, complicações cardíacas e/ou neuropatia.

Deve ser considerada a descontinuação do omalizumab em todos os casos graves com as perturbações do sistema imunitário acima mencionadas.

Infeções parasitárias (helmínticas)

A IgE pode estar envolvido na resposta imunológica a algumas infeções helmínticas. Um estudo, controlado por placebo, mostrou que doentes com alto risco crónico de infeções helmínticas têm uma taxa de infeção ligeiramente aumentada com o omalizumab, embora o decurso, gravidade e resposta ao tratamento da infeção não tenham sido alterados. A taxa de infeção helmíntica no programa clínico total, que não foi desenhado para detetar estas infeções, foi menor que 1 em 1.000 doentes. No entanto, deve ser garantido cuidado a doentes com alto risco de infeção helmíntica, em particular quando em viagem a áreas onde as infeções helmínticas são endémicas. Se os doentes não responderem ao tratamento anti-helmíntico recomendado, deve ser considerada a descontinuação de omalizumab.

Indivíduos com sensibilidade ao látex (seringa pré-cheia)

A tampa removível da agulha desta seringa pré-cheia contém um derivado do látex de borracha natural. Até à data, não foi detetado qualquer látex de borracha natural na tampa removível da agulha. No entanto, a utilização de Xolair solução injetável em seringas pré-cheias não foi estudada em indivíduos sensíveis ao látex; logo, existe um potencial risco para reações de hipersensibilidade que não pode ser completamente excluído.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Omalizumab pode, indiretamente, reduzir a eficácia de medicamentos para o tratamento de helmintíases ou outras infeções parasitárias, dado que a IgE pode estar envolvida na resposta imunológica a algumas infeções helmínticas (ver secção 4.4).

As enzimas do citocromo P450, bombas de efluxo e mecanismos de ligação proteica não estão envolvidos na depuração de omalizumab, assim existe um potencial de interação medicamentosa pequeno. Não foram realizados estudos de interação medicamentosa ou vacinas com omalizumab. Não existe nenhuma razão farmacológica para esperar que a medicação normalmente prescrita para o tratamento da asma ou RSCcPN vá interagir com omalizumab.

Asma alérgica

Omalizumab foi frequentemente utilizado em ensaios clínicos conjuntamente com corticosteroides orais e inalados, agonistas beta de longa e curta duração inalados, modificadores dos leucotrienos, teofilinas e antihistamínicos orais. Não existiu nenhuma indicação que a segurança de omalizumab tenha sido alterada com estes medicamentos antiasmáticos de uso comum. Existe informação limitada sobre a utilização de omalizumab em associação com a imunoterapia específica (terapia de hipossensibilização). Num ensaio clínico em que omalizumab foi coadministrado com imunoterapia, a segurança e eficácia de omalizumab em associação com imunoterapia específica não foram diferentes das observadas com omalizumab isoladamente.

Rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

Omalizumab foi utilizado em estudos clínicos conjuntamente com um *spray* de mometasona intranasal, de acordo com o protocolo. Outros medicamentos concomitantes frequentemente utilizados incluíram outros corticosteroides intranasais, broncodilatadores, antihistamínicos, antagonistas dos recetores dos leucotrienos, adrenérgicos/simpaticomiméticos e anestésicos locais nasais. Não houve indicação de que a segurança de omalizumab tenha sido alterada pela utilização concomitante destes outros medicamentos habitualmente utilizados.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma quantidade moderada de dados em mulheres grávidas (entre 300-1.000 resultados de gravidez) baseada em registos de gravidez e notificações espontâneas pós-comercialização, indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal. Um estudo prospetivo de registo de gravidez (EXPECT) em 250 mulheres grávidas com asma expostas a omalizumab mostrou que a prevalência de anomalias congénitas *major* foi semelhante (8,1% vs. 8,9%) entre doentes envolvidos no EXPECT e os com doença correspondente (asma moderada a grave). A interpretação dos dados pode ser influenciada por limitações metodológicas do estudo, incluindo o número reduzido da amostra e o desenho de estudo não aleatorizado.

O omalizumab atravessa a barreira da placenta. Contudo, os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O omalizumab tem sido associado a um decréscimo, dependente da idade, de plaquetas sanguíneas em primatas não humanos, com sensibilidade relativa acrescida em animais juvenis (ver secção 5.3).

Se clinicamente necessário, a utilização de omalizumab pode ser considerada durante a gravidez.

Amamentação

As imunoglobulinas G (IgGs) encontram-se presentes no leite humano e como tal é espetável que o omalizumab se encontre presente no leite humano. Os dados disponíveis em primatas não humanos mostraram excreção de omalizumab no leite (ver secção 5.3).

O estudo EXPECT, com 154 crianças que tinham sido expostas a omalizumab durante a gravidez e durante a amamentação não revelou efeitos adversos no lactente. A interpretação dos dados pode ser influenciada por limitações metodológicas do estudo, incluindo o número reduzido da amostra e o desenho de estudo não aleatorizado.

As proteínas G da imunoglobulina, quando administradas oralmente, sofrem proteólise intestinal e apresentam baixa biodisponibilidade. Não são esperados efeitos sobre os recém-nascidos e lactentes. Consequentemente, se clinicamente necessário, a utilização de omalizumab pode ser considerada durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados de fertilidade humana para o omalizumab. Em estudos não clínicos de fertilidade especificamente desenhados em primatas não-humanos, incluindo estudos de acasalamento, não foi observada diminuição da fertilidade masculina ou feminina após administração repetida de doses de omalizumab até 75 mg/kg. Adicionalmente, não foram observados efeitos genotóxicos num estudo não clínico separado de genotoxicidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de omalizumab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Asma alérgica e rinosinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

Resumo do perfil de segurança

Durante os ensaios clínicos na asma alérgica em adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais, os efeitos indesejáveis observados mais frequentemente foram cefaleias e reações no local de injeção, incluindo dor, inchaço, eritema e prurido. Em ensaios clínicos em crianças com idades entre 6 e <12 anos de idade, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleias, pirexia e dor abdominal superior. A maioria dos efeitos foram ligeiros a moderados em gravidade. Em ensaios clínicos em doentes com idade ≥ 18 anos com RSCcPN, as reações adversas mais frequentemente reportadas foram cefaleias, tonturas, artralguas, dor abdominal superior e reações no local da injeção.

Resumo tabelado das reações adversas

A tabela 4 lista as reações adversas verificadas nos estudos clínicos, na população total de segurança de asma alérgica e RSCcPN tratada com Xolair, de acordo com o sistema MedDRA de classes de sistemas de órgãos e frequência. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As categorias de frequência são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raros ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) e muito raros ($< 1/10\ 000$). As reações notificadas no âmbito da experiência após comercialização estão listadas com frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4 Reações adversas na asma alérgica e RSCcPN

Infeções e infestações	
Pouco frequentes	Faringite
Raros	Infeções parasitárias
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Desconhecido	Trombocitopenia idiopática, incluindo casos graves
Doenças do sistema imunitário	
Raros	Reações anafiláticas, outras condições alérgicas graves, desenvolvimento de anticorpos antiomalizumab
Desconhecidos	Doenças séricas, que podem incluir febre e linfadenopatia
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Cefaleias*
Pouco frequentes	Síncope, parestesias, sonolência, tonturas#
Vasculopatias	
Pouco frequentes	Hipotensão postural, rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes	Broncospasmo alérgico, tosse
Raros	Edema da laringe
Desconhecido	Vasculite granulomatosa alérgica (i.e. síndrome de Churg-Strauss)
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Dor abdominal superior**.#
Pouco frequentes	Sinais e sintomas de dispepsia, diarreia, náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes	Fotosensibilidade, urticária, erupções cutâneas, prurido
Raros	Angioedema
Desconhecido	Alopécia
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	Artralgias†
Raros	Lúpus eritematoso sistêmico (LES)
Desconhecido	Mialgias, edema das articulações
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Pirexia**
Frequentes	Reações no local da injeção tais como inchaço, eritema, dor, prurido
Pouco frequentes	Condição com características similares à gripe, inchaço nos braços, aumento de peso, fadiga

*: Muito frequentes em crianças com 6 a <12 anos de idade

** : Em crianças com 6 a <12 anos de idade

: Frequentes nos ensaios na polipose nasal

† : Desconhecido nos ensaios na asma alérgica

Descrição das reações adversas selecionadas

Doenças do sistema imunitário

Para mais informação, ver secção 4.4.

Anafilaxia

As reações anafiláticas foram raras no âmbito dos ensaios clínicos. No entanto, considerando os dados de pós-comercialização após pesquisa cumulativa na base de dados de segurança obtiveram-se 898 casos de anafilaxia. Com base numa exposição estimada de 566 923 doentes tratados por ano verificou-se uma taxa de notificação de aproximadamente 0,20%.

Episódios Tromboembólicos Arteriais (ETA)

Em ensaios clínicos controlados e durante a análise interina de um estudo observacional, observou-se um desequilíbrio numérico quanto a ETA. A definição de objetivo composto ETA incluiu acidente vascular cerebral (AVC), crise isquémica transitória, enfarte do miocárdio, angina instável e morte cardiovascular (incluindo morte por causa desconhecida. Na análise final do estudo observacional, a taxa de ETA por 1 000 doentes anos foi de 7,52 (115/15 286 doentes ano) para os doentes tratados com Xolair e de 5,12 (51/9 963 doentes ano) para os doentes controlo. Numa análise multivariada para controlo dos fatores de risco cardiovasculares iniciais disponíveis, a taxa de risco foi de 1,32 (intervalo de confiança 95% 0,91-1,91). Numa análise separada de ensaios clínicos agrupados, que incluiu todos os ensaios clínicos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, com duração igual ou superior a 8 semanas, a taxa de ETA por 1 000 doentes ano foi de 2,69 (5/1 856 doentes ano) para os doentes tratados com Xolair e 2,38 (4/1 680 doentes ano) para os doentes com placebo (razão de incidências 1,13; intervalo de confiança 95% 0,24-5,71).

Plaquetas

Poucos doentes tiveram, nos ensaios clínicos, contagens abaixo do menor limite estabelecido em laboratório. Foram notificados casos isolados de trombocitopenia idiopática, incluindo casos graves, no período de pós-marketing.

Infeções Parasitárias

Um estudo, controlado por placebo, mostrou que doentes com alto risco crónico de infeções helmínticas têm uma taxa de infeção ligeiramente aumentada com o omalizumab, embora o decurso, gravidade e resposta ao tratamento da infeção não tenham sido alterados.

Lúpus eritematoso sistémico

Foram reportados em ensaio clínico e pós-comercialização casos de lúpus eritematoso sistémico (LES) em doentes com asma grave e UCE. A patogénese do LES não está bem compreendida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foi determinada a dose máxima tolerada de Xolair. Foram administradas doses intravenosas unitárias de 4 000 mg em doentes, sem evidência de toxicidade limitativa da dose. A dose cumulativa mais elevada administrada em doentes foi 44 000 mg num período de 20 semanas e esta dose não resultou em efeitos agudos tóxicos.

Se se suspeitar de uma sobredosagem, o doente deve ser monitorizado para quaisquer sinais e sintomas anormais. Deve ser procurado e instituído tratamento médico conforme apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para doenças respiratórias obstrutivas, outros antiastmáticos para uso sistêmico, código ATC: R03DX05

Mecanismo de ação

O omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado derivado de DNA recombinante que se liga seletivamente à imunoglobulina E humana (IgE) e impede a ligação da IgE ao recetor FcεRI (recetor de elevada afinidade para a IgE) nos basófilos e mastócitos, reduzindo assim a quantidade de IgE livre que está disponível para despoletar a cascata alérgica. O anticorpo é uma IgG1, k que contém regiões de estrutura humana aliadas a regiões complementares determinantes de um anticorpo original de murino que se ligam à IgE.

O tratamento de indivíduos com omalizumab provoca uma marcada diminuição (*down-regulation*) dos recetores FcεRI nos basófilos. Omalizumab inibe a inflamação mediada pela IgE, como evidenciado pela diminuição dos eosinófilos no sangue e tecidos e pela redução de mediadores inflamatórios, incluindo a IL-4, IL-5 e IL-13 por células inatas, adaptativas e não imunitárias.

Efeitos farmacodinâmicos

Asma alérgica

A libertação *in-vitro* de histamina de basófilos isolados de indivíduos em tratamento com omalizumab foi reduzida em 90% após a estimulação com um alérgeno, quando comparada com os valores antes do tratamento.

Nos ensaios clínicos em doentes com asma alérgica, os níveis de IgE livres no soro foram reduzidos de uma forma dose-dependente numa hora após a administração da primeira dose, e mantidos entre doses. Um ano após a descontinuação da administração de omalizumab os níveis de IgE voltaram aos obtidos previamente ao tratamento, sem recidiva nos níveis de IgE após o *washout* do fármaco.

Rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

Em ensaios clínicos em doentes com RSCcPN, o tratamento com omalizumab levou a uma redução na IgE livre sérica (aprox. 95%) e um aumento nos níveis séricos de IgE total, numa escala semelhante à observada em doentes com asma alérgica. Os níveis séricos de IgE total aumentaram devido à formação de complexos omalizumab-IgE que têm uma taxa de eliminação mais lenta em comparação com a IgE livre.

Eficácia e segurança clínicas

Asma alérgica

Adultos e adolescentes ≥12 anos de idade

A eficácia e segurança de omalizumab foram demonstradas num estudo duplamente oculto, controlado por placebo de 28 semanas (estudo 1) envolvendo 419 asmáticos alérgicos graves, com idades compreendidas entre os 12-79 anos, que tinham função pulmonar reduzida (FEV₁ prevista de 40-80%) e controlo dos sintomas asmáticos muito deficiente, embora fossem tratados com doses elevadas de corticosteroides inalados e um beta agonista de longa duração. Doentes aptos experimentaram múltiplas exacerbações asmáticas, que requereram tratamento sistémico com corticosteroides, ou que tenham sido hospitalizados ou recorreram a uma unidade de emergência devido a exacerbações asmáticas graves, no ano anterior, apesar de estarem sujeitos a um tratamento contínuo com corticosteroides inalados de doses altas e um agonista beta-2 de longa duração. Omalizumab subcutâneo, ou placebo, foram administrados como terapêutica complementar a >1 000 microgramas de dipropionato de beclometasona (ou equivalente) concomitantemente com um beta2 agonista de longa duração. Foi permitida a utilização do corticosteroide oral, teofilina bem como terapias de manutenção com modificadores de leucotrienos (22%, 27% e 35% de doentes respetivamente).

A taxa de exacerbações asmáticas que requereram tratamento com quantidades elevadas de corticosteroides sistémicos foi o objetivo primário. O omalizumab reduziu a taxa de exacerbações asmáticas em 19% (p=0,153). Avaliações adicionais que mostraram significância estatística (p<0,05) com resultados positivos para omalizumab incluíram reduções nas exacerbações graves (em que a função pulmonar dos doentes foi reduzida abaixo de 60% do melhor nível pessoal e requereram corticosteroides sistémicos) e visitas de emergência relacionadas com asma (compreendendo hospitalizações, idas às urgências e visitas não planeadas ao médico assistente), e melhorias na avaliação geral médica da eficácia do tratamento, qualidade de vida relacionada com a asma (AQL), sintomas asmáticos e função pulmonar.

Numa análise de um subgrupo, doentes com níveis de IgE 76 UI/ml prévios ao tratamento têm maiores probabilidades de experimentar benefícios clínicos significativos com o omalizumab. No estudo 1 o omalizumab reduziu, nestes doentes, as exacerbações em 40% (p=0,002). Além deste facto, mais doentes da população que participou no programa global de omalizumab para a asma grave com níveis de IgE total ≥ 76 UI/ml teve respostas clínicas significativas. A tabela 5 inclui os resultados na população do estudo 1.

Tabela 5 Resultados do estudo 1

	População total do estudo 1	
	Omalizumab	Placebo N=210
Exacerbações asmáticas		
Taxa por período de 28 semanas	0,74	0,92
% redução, valor-p por rácio de taxa	19,4%, p = 0,153	
Exacerbações asmáticas graves		
Taxa por período de 28 semanas	0,24	0,48
% redução, valor-p por rácio de taxa	50,1%, p = 0,002	
Visitas às urgências		
Taxa por período de 28 semanas	0,24	0,43
% redução, valor-p por rácio de taxa	43,9%, p = 0,038	
Avaliação geral médica		
% respostas*	60,5%	42,8%
Valor de p**	<0,001	
Melhorias na AQL		
% de doentes com melhoria $\geq 0,5$	60,8%	47,8%
Valor de p	0,008	

* melhorias assinaláveis ou controlo completo

** valor de p para a distribuição geral da avaliação

O estudo 2 mostrou a eficácia e segurança de omalizumab numa população de 312 asmáticos alérgicos graves, que assemelhou a população no estudo 1. O tratamento com omalizumab neste estudo aberto levou a uma redução de 61% da taxa de exacerbações asmáticas clinicamente significativas, comparada apenas com a terapia utilizada atualmente.

Quatro grandes estudos de suporte controlados por placebo com durações de 28 a 52 semanas, em 1.722 adultos e adolescentes (estudo 3,4,5,6) verificaram a eficácia e segurança de omalizumab em doentes com asma grave persistente. A maioria dos doentes estavam inadequadamente controlados, mas estavam a receber menos terapia concomitante para a asma que os doentes nos estudos 1 e 2. Os estudos 3-5 utilizaram a exacerbação como objetivo primário, e o estudo 6 avaliou primeiro a quantidade de corticosteroides inalados.

Nos estudos 3, 4 e 5 os doentes tratados com omalizumab tiveram reduções nas taxas de exacerbação da asma de 37,5% ($p=0,027$), 40,3% ($p<0,001$) e 57,6% ($p<0,001$) respetivamente, comparadas com placebo.

No estudo 6, foi observada uma significativa quantidade de doentes no grupo omalizumab que puderam diminuir a sua dose de fluticasona até ≤ 500 microgramas/dia sem deterioração do controlo da asma (60,3%) comparados com o grupo placebo (45,8%, $p<0,05$).

Os valores de qualidade de vida foram medidos utilizando o *Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire*. Para todos os 6 estudos existiram melhorias estatisticamente significativas do valor de base de qualidade de vida para os doentes omalizumab *versus* o grupo placebo ou controlo.

Avaliação geral médica da eficácia do tratamento:

A avaliação geral médica foi realizada em cinco dos estudos acima descritos como uma avaliação geral do controlo da asma, realizado pelo médico assistente. O médico foi capaz de levar em conta o PEF (débito expiratório máximo), sintomas diurnos e noturnos, utilização de medicamento de emergência, espirometria e exacerbações. Em todos os cinco estudos foi estabelecido que uma proporção significativamente maior de doentes tratados com omalizumab conseguiu uma marcada melhoria ou controlo completo da sua asma, comparativamente com os doentes tratados com placebo.

Crianças com 6 a <12 anos de idade

O principal suporte para a segurança e eficácia de omalizumab no grupo etário dos 6 a <12 anos provém de um estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo (estudo 7).

O estudo 7 foi um estudo controlado por placebo que incluiu um subgrupo específico ($N=235$) de doentes conforme definido na atual indicação, que foram tratados com doses elevadas de corticosteroides inalados (equivalente a ≥ 500 $\mu\text{g}/\text{dia}$ de fluticasona) juntamente com um agonista beta de longa duração.

Uma exacerbação clinicamente significativa foi definida como um agravamento dos sintomas da asma avaliado clinicamente pelo investigador, requerendo duplicação da dose basal de corticosteroides inalados durante pelo menos 3 dias e/ou tratamento de recurso com corticosteroides sistémicos (orais ou intravenosos) durante pelo menos 3 dias.

Num subgrupo específico de doentes tratado com doses elevadas de corticosteroides inalados, o grupo omalizumab teve uma taxa de exacerbações da asma com significado clínico estatisticamente inferior à do grupo placebo. Às 24 semanas, as diferenças nas taxas de exacerbação entre grupos de tratamento representaram um decréscimo de 34% (rácio 0,662, $p = 0,047$) relativamente ao placebo para os doentes em omalizumab. No segundo período de tratamento de 28 semanas em dupla ocultação, a diferença nas taxas de exacerbação entre grupos de tratamento representaram um decréscimo de 63% (rácio 0,37, $p<0,001$) relativamente ao placebo para os doentes em omalizumab.

Durante o período de tratamento em dupla ocultação de 52 semanas (incluindo a fase fixa de 24 semanas com esteroides e a fase de 28 semanas de ajuste de esteroides), a diferença nas taxas de exacerbação entre os grupos de tratamento representou um decréscimo relativo de 50% (rácio 0,504, $p<0,001$) nas exacerbações para os doentes em omalizumab.

O grupo omalizumab apresentou maiores decréscimos na utilização de agonistas beta como medicamento de recurso do que o grupo placebo no final do período de tratamento de 52 semanas, ainda que a diferença entre grupos de tratamento não tenha sido estatisticamente significativa. Para a avaliação global da eficácia do tratamento no final do período de 52 semanas de tratamento em dupla ocultação no subgrupo de doentes graves com doses elevadas de corticosteroides inalados mais agonistas beta de longa duração, a proporção de doentes que classificou a eficácia do tratamento como “excelente” foi superior e as proporções que classificaram a eficácia do tratamento como “moderada” ou “má” diminuíram no grupo omalizumab comparativamente com o grupo placebo; a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$), enquanto não existiram diferenças entre os grupos omalizumab e placebo para as classificações subjetivas de Qualidade de Vida pelos doentes.

Rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

A segurança e eficácia de omalizumab foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, com dupla ocultação, controlados por placebo em doentes com RSCcPN (Tabela 7). Os doentes receberam omalizumab ou placebo por via subcutânea, a cada 2 ou 4 semanas (ver secção 4.2). Todos os doentes receberam terapêutica com mometasona intranasal ao longo do estudo. A cirurgia sino-nasal prévia ou a utilização prévia de corticosteroides sistémicos não foram requisitos necessários para a inclusão nos estudos. Os doentes receberam omalizumab ou placebo durante 24 semanas, seguidas por um período de seguimento de 4 semanas. As características demográficas e basais, incluindo comorbilidades alérgicas, estão descritas na Tabela 6.

Tabela 6 Características demográficas e basais dos estudos na polipose nasal

Parâmetro	Polipose nasal - estudo 1 N=138	Polipose nasal - estudo 2 N=127
Idade média (anos) (DP)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% Sexo masculino	63,8	65,4
Doentes com utilização de corticosteroides sistémicos no ano anterior (%)	18,8	26,0
Score de pólipos nasais por endoscopia bilateral (NPS): média (DP), intervalo 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Score de congestão nasal (NCS): média (DP), intervalo 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Score de perda de olfato: média (DP), intervalo 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Score total SNOT-22: média (DP) intervalo 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Eosinófilia (células/ μ l): média (DP)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
IgE total UI/ml: média (DP)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Asma (%)	53,6	60,6
Ligeira (%)	37,8	32,5
Moderada (%)	58,1	58,4
Grave (%)	4,1	9,1
Doença respiratória exacerbada pela aspirina (%)	19,6	35,4
Rinite alérgica	43,5	42,5

DP = desvio padrão; SNOT-22 = Questionário Sino-Nasal 22 (*Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire*); IgE = Imunoglobulina E; UI = unidades internacionais. Scores mais elevados de NPS, NCS e SNOT-22 indicam maior gravidade da doença.

Os objetivos co-primários foram o *score* de pólipos nasais por endoscopia bilateral (NPS) e a média dos *scores* de congestão nasal diária (NCS) à semana 24. Em ambos os estudos, 1 e 2, na polipose nasal, os doentes que receberam omalizumab apresentaram melhorias superiores estatisticamente significativas desde a *baseline* até à semana 24 no NPS e na média do NCS semanal, do que os doentes que receberam placebo. Os resultados dos estudos 1 e 2 na polipose nasal são apresentados na Tabela 7.

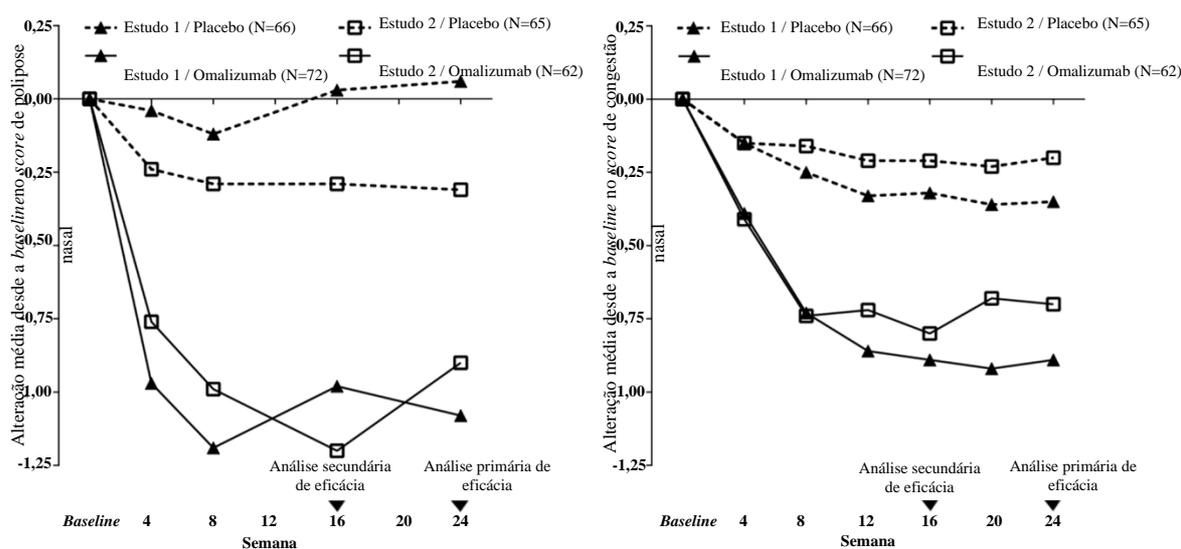
Tabela 7 Alterações nos *scores* clínicos desde os valores basais à semana 24, no estudo 1, na polipose nasal, estudo 2 na polipose nasal e dados agregados

	Polipose nasal estudo 1		Polipose nasal estudo 2		Polipose nasal resultados agregados	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
<i>Score</i> de polipose nasal						
<i>Baseline</i> média	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Alteração média dos mínimos quadrados (LS) à semana 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Diferença (95% IC)	-1.14 (-1,59; -0,69)		-0.59 (-1,05; -0,12)		-0,86 (-1,18; -0,54)	
Valor p	<0,0001		0,0140		<0,0001	
Média de 7 dias do <i>score</i> diário de congestão nasal						
<i>Baseline</i> média	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Alteração média de mínimos quadrados (LS) à semana 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Diferença (95% IC)	-0,55 (-0,84; -0,25)		-0,50 (-0,80; -0,19)		-0,52 (-0,73; -0,31)	
Valor p	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
<i>Baseline</i> média	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Alteração média de mínimos quadrados (LS) à semana 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Diferença (95% IC)	-1,91 (-2,85; -0,96)		-2,09 (-3,00; -1,18)		-1,98 (-2,63; -1,33)	
Valor p	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
<i>Baseline</i> média	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Alteração média de mínimos quadrados (LS) à semana 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Diferença (95% IC)	-16,12 (-21,86; -10,38)		-15,04 (-21,26; -8,82)		-15,36 (-19,57; -11,16)	
Valor p (MID = 8.9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

UPSIT						
Baseline média	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Alteração média de mínimos quadrados (LS) à semana 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Diferença (95% IC)	3,81 (1,38; 6,24)		3,86 (1,57; 6,15)		3,84 (2,17; 5,51)	
Valor p	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=mínimo quadrado (*least-square*); IC = intervalo de confiança; TNSS = *Score* de sintomas nasais total (*Total nasal symptom score*); SNOT-22 = Questionário Sino-Nasal 22 (*Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire*); UPSIT = Teste de identificação de odores da Universidade da Pensilvânia (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*); MID = diferença minimamente relevante (*minimal important difference*).

Figura 1 Alteração média desde a *baseline* no *score* de congestão nasal e alteração média desde a *baseline* no *score* de polipose nasal por grupo de tratamento nos estudos 1 e 2 na polipose nasal



Numa análise agregada pré-especificada da terapêutica de resgate (corticosteroides sistêmicos durante ≥ 3 dias consecutivos ou polipectomia nasal) durante o período de tratamento de 24 semanas, a proporção de doentes que necessitaram de terapêutica de resgate foi inferior no grupo omalizumab comparado com o grupo placebo (2,3% *versus* 6,2%, respetivamente). A razão de probabilidade (*odds-ratio*) de se ter usado terapêutica de resgate no grupo omalizumab comparado com placebo foi de 0,38 (95% IC: 0,10; 1,49). Não foram reportadas cirurgias sino-nasais em nenhum dos estudos.

A eficácia e segurança de longa duração de omalizumab em doentes com RSCcPN que tinham participado nos estudos 1 e 2 na polipose nasal foram avaliadas num estudo de extensão aberto. Os dados de eficácia deste estudo sugerem que o benefício clínico obtido à Semana 24 foi mantido até à Semana 52. Os dados de segurança foram globalmente consistentes com o perfil de segurança conhecido do omalizumab.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do omalizumab foi estudada com doentes adultos e adolescentes que sofrem de asma alérgica, assim como em doentes adultos com RSCcPN. As características farmacocinéticas gerais do omalizumab são semelhantes nestas populações de doentes.

Absorção

Após administração subcutânea, o omalizumab é absorvido com uma biodisponibilidade absoluta média de 62%. Após uma dose subcutânea única, em doentes adultos e adolescentes com asma, o omalizumab foi absorvido lentamente, chegando a concentrações máximas após uma média de 7-8 dias. A farmacocinética do omalizumab é linear com doses superiores a 0,5 mg/kg. Após a administração de múltiplas doses de omalizumab, as áreas sob a curva de tempo/concentração, desde o dia 0 ao dia 14 no estado estacionário, foram até 6 vezes maiores que aquelas após a primeira dose.

A administração de Xolair, fabricado como formulação liofilizada ou líquida, resultou em perfis de concentração sérica-tempo de omalizumab semelhantes.

Distribuição

In-vitro, o omalizumab forma complexos de tamanho limitado com as IgE. Não foram observados, *in-vitro* ou *in-vivo*, complexos precipitantes ou de peso molecular maiores que um milhão de Daltons. O volume de distribuição aparente, em doentes após a administração subcutânea, foi de 78 ± 32 ml/kg.

Eliminação

A depuração do omalizumab envolve os processos de eliminação das IgG, assim como processos de eliminação via ligações específicas ou formação de complexos com o seu ligando alvo, IgE. A eliminação hepática de IgG inclui a degradação no sistema reticuloendotelial e nas células endoteliais. A IgG intacta também é excretada na bÍlis. Em doentes com asma o tempo de semivida de eliminação do omalizumab rondou os 26 dias, com a depuração aparente média de $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dia. Além deste facto, quando se duplica o peso corporal, duplica também a depuração aparente.

Características das populações de doentes

Idade, Raça, Sexo, Índice de Massa Corporal

A farmacocinética da população de omalizumab foi analisada para avaliar os efeitos das características demográficas. A análise desta informação limitada sugere que não é necessário qualquer ajuste de dose para a idade (6-76 anos para doentes com asma alérgica; 18 a 75 anos para doentes com RSCcPN), raça/etnia, sexo ou Índice de Massa Corporal (ver secção 4.2).

Insuficiência hepática ou renal

Não existe informação de farmacocinética ou farmacodinâmica em doentes com insuficiência renal ou hepática (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A segurança do omalizumab foi estudada com o macaco *Cynomolgus*, uma vez que o omalizumab se liga à IgE do *Cynomolgus* e humana com a mesma afinidade. Foram detetados anticorpos ao omalizumab em alguns macacos após administração subcutânea repetida ou administração intravenosa. No entanto não foi observada nenhuma toxicidade aparente, como a doença mediada por imunocomplexos ou a citotoxicidade dependente do complemento. Não existiram evidências de uma resposta anafilática devido à desgranulação dos mastócitos em macacos *Cynomolgus*.

A administração crónica de omalizumab em doses até 250 mg/kg (pelo menos 14 vezes a dose máxima clínica recomendada em mg/kg, de acordo com a tabela posológica recomendada) foi bem tolerada em primatas não-humanos (animais adultos e jovens), com a exceção de diminuição de plaquetas sanguíneas dose dependente e idade dependente, com maior sensibilidade em animais jovens. A concentração sérica requerida para obter uma diminuição de 50% de plaquetas do valor de base num macaco *Cynomolgus* adulto foi aproximadamente 4 a 20 vezes mais elevada que a concentração clínica sérica máxima esperada. Adicionalmente, foram observadas nos locais de injeção hemorragias agudas e inflamações, nos macacos *Cynomolgus*.

Não foram conduzidos estudos padrão de carcinogenicidade com omalizumab.

Em estudos de reprodução com macacos *Cynomolgus*, doses subcutâneas até 75 mg/kg por semana (pelo menos 8 vezes a dose máxima clínica recomendada em mg/kg durante um período superior a 4 semanas) não mostraram toxicidade maternal, embriotoxicidade ou teratogenicidade quando administrada em toda a organogênese e não demonstraram efeitos adversos no crescimento fetal ou neonatal, quando administradas ao longo do período final da gestação, parto ou aleitamento.

O omalizumab é excretado no leite materno, nos macacos *Cynomolgus*. As concentrações de omalizumab presentes no leite foram 0,15% da concentração sérica materna.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloridrato de arginina
Cloridrato de histidina monohidratado
Histidina
Polissorbato 20
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

18 meses.

O produto pode ser mantido a 25°C por um total de 48 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Xolair 75 mg solução injetável em seringa pré-cheia (agulha inclusa de calibre 26, protecção azul da seringa)

Xolair 75 mg solução injetável em seringa pré-cheia é fornecido como 0,5 ml de solução numa seringa pré-cheia (vidro tipo I) com uma agulha inclusa de calibre 26 (aço inoxidável), êmbolo (tipo I) e tampa rígida da agulha.

Tamanhos de embalagens: embalagens contendo 1 seringa pré-cheia, e embalagens múltiplas contendo 4 (4 x 1) ou 10 (10 x 1) seringas pré-cheias.

Xolair 75 mg solução injetável em seringa pré-cheia (agulha inclusa de calibre 27, êmbolo azul)

Xolair 75 mg solução injetável em seringa pré-cheia é fornecido como 0,5 ml de solução numa seringa pré-cheia (vidro tipo I) com uma agulha inclusa de calibre 27 (aço inoxidável), êmbolo (tipo I), e tampa rígida da agulha.

Tamanhos de embalagens: embalagens contendo 1 seringa pré-cheia, e embalagens múltiplas contendo 3 (3 x 1) ou 6 (6 x 1) seringas pré-cheias.

Xolair 75 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Xolair 75 mg solução injetável em caneta pré-cheia é fornecido como 0,5 ml de solução numa caneta pré-cheia (vidro tipo I) com uma agulha inclusa de calibre 27 (aço inoxidável), êmbolo (tipo I), e tampa rígida da agulha.

Tamanhos de embalagens: embalagens contendo 1 caneta pré-cheia, e embalagens múltiplas contendo 3 (3 x 1) ou 6 (6 x 1) canetas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Seringa pré-cheia

A seringa pré-cheia de utilização única é para uso individual. Deve ser retirada do frigorífico 30 minutos antes da injeção, para que atinja a temperatura ambiente.

Caneta pré-cheia

A caneta pré-cheia de utilização única é para uso individual. Deve ser retirada do frigorífico 30 minutos antes da injeção, para que atinja a temperatura ambiente.

Instruções de eliminação

Coloque a seringa ou caneta usada imediatamente num recipiente de eliminação apropriado.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Xolair 75 mg solução injetável em seringa pré-cheia

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 solução injetável em caneta pré-cheia

EU/1/05/319/021

EU/1/05/319/022

EU/1/05/319/023

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de outubro de 2005

Data da última renovação: 22 de junho de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Xolair 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Xolair 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia
Xolair 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Xolair 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 150 mg de omalizumab* em 1 ml de solução.

Xolair 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 300 mg de omalizumab* em 2 ml de solução.

Xolair 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia contém 150 mg de omalizumab* em 1 ml de solução.

Xolair 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia contém 300 mg de omalizumab* em 2 ml de solução.

*Omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, produzido em linhas celulares de mamíferos de ovário de hamster Chinês por tecnologia de DNA recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

Solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-acastanhado pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Asma alérgica

Xolair é indicado em adultos, adolescentes e crianças (6 a <12 anos de idade).

O tratamento com Xolair só deve ser considerado para doentes com asma mediada pela IgE (imunoglobulina E) devidamente estabelecida (ver secção 4.2).

Adultos e adolescentes (12 anos de idade e mais velhos)

Xolair é indicado em terapêutica complementar para melhorar o controlo da asma em doentes com asma alérgica grave persistente, que revelem um teste cutâneo positivo ou reatividade *in-vitro* ao aeroalergeno perenial, que tenham a função pulmonar reduzida (FEV₁ <80%) assim como sintomas frequentes diurnos e despertares noturnos, e que tenham tido múltiplas exacerbações graves asmáticas documentadas apesar de medicados com doses diárias elevadas de corticosteroides inalados e um agonista beta-2 de longa duração inalado.

Crianças (6 a <12 anos de idade)

Xolair é indicado em terapêutica complementar para melhorar o controlo da asma em doentes com asma alérgica grave persistente, que revelem um teste cutâneo positivo ou reatividade *in-vitro* ao aerolergeno perenial e sintomas diurnos frequentes ou despertares noturnos, e que tenham tido múltiplas exacerbações graves asmáticas documentadas apesar de medicados com doses diárias elevadas de corticosteroides inalados e um agonista beta-2 de longa ação inalado.

Rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

Xolair é indicado como terapêutica complementar aos corticosteroides intranasais (CIN) para o tratamento de adultos (18 anos de idade e mais velhos) com RSCcPN grave, para os quais a terapêutica com CIN não proporciona um controlo adequado da doença.

Urticária crónica espontânea (UCE)

Xolair é indicado, em adição à terapêutica de manutenção, no tratamento da urticária crónica espontânea em doentes adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos) com resposta inadequada ao tratamento anti-histamínico H1.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por médicos experientes no diagnóstico e tratamento da asma grave persistente, rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN) ou urticária crónica espontânea.

Posologia

Asma alérgica e rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

A posologia para a asma alérgica e para a RSCcPN segue os mesmos princípios posológicos. A dose apropriada e a frequência de utilização de omalizumab para estas condições são determinadas pela IgE (UI/ml) de base, medida antes do início do tratamento, conjuntamente com o peso corporal (kg). Antes da administração da dose inicial, os doentes devem ter determinado os seus níveis de IgE, por qualquer ensaio de soro comercial de IgE total, para a determinação da sua dosagem. Com base nestas medidas, podem ser necessários 75 a 600 mg de omalizumab em 1 a 4 injeções por cada administração.

Doentes com asma alérgica e níveis basais de IgE menores que 76 UI/ml tiveram menores probabilidades de sentir benefícios (ver secção 5.1). Antes de iniciar o tratamento os médicos prescritores devem assegurar-se que os doentes adultos e adolescentes com IgE abaixo de 76 UI/ml e crianças (6 a <12 anos de idade) com IgE abaixo de 200 UI/ml tenham reatividade *in-vitro* (RAST) inequívoca a um alergeno perenial.

Veja na tabela 1 os valores de conversão de dose e nas tabelas 2 e 3 os planos de determinação de dose.

Os doentes cujos níveis de IgE basal ou peso corporal em quilogramas estejam fora dos limites da tabela de doses não devem utilizar omalizumab.

A dose máxima recomendada é de 600 mg de omalizumab cada duas semanas.

Tabela 1 Conversão da dose em número de seringas pré-cheias/canetas*, número de injeções e volume total de injeção para cada administração**

Dose (mg)	Número de seringas/canetas*			Número de injeções	Volume total de injeção (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 seringa pré-cheia e todas as dosagens de Xolair caneta pré-cheia não se destinam a serem utilizadas em doentes com idade <12 anos.

**Esta tabela representa o número mínimo de injeções para os doentes, no entanto existem outras combinações possíveis de dosagem utilizando a seringa/caneta para se obter a dose desejada.

Tabela 2 ADMINISTRAÇÃO CADA 4 SEMANAS. Doses de omalizumab (miligramas por dose) administradas por injeção subcutânea cada 4 semanas

IgE Basal (IU/ml)	Peso corporal (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										
>900-1 000										
>1 000-1 100										

ADMINISTRAÇÃO CADA 2 SEMANAS
VER TABELA 3

*Pesos corporais abaixo de 30 kg não foram estudados nos ensaios principais para RSCcPN.

Tabela 3 ADMINISTRAÇÃO CADA 2 SEMANAS. Doses de omalizumab (miligramas por dose) administradas por injeção subcutânea cada 2 semanas

IgE Basal (IU/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRAÇÃO CADA 4 SEMANAS VER TABELA 2									
>100-200										375
>200-300								450	525	525
>300-400						375	375	525	600	600
>400-500					375	450	450	600		
>500-600		225			375	450	450	525		
>600-700	225	225	300	375	450	450	525	600		
>700-800	225	225	300	375	450	525	600			
>800-900	225	300	375	450	525	600				
>900-1 000	225	300	375	450	600					
>1 000-1 100	300	300	450	525	600	Dados insuficientes para recomendar uma dose				
>1 100-1 200	300	375	450	525						
>1 200-1 300	300	375	525	600						
>1 300-1 500										

*Pesos corporais abaixo de 30 kg não foram estudados nos ensaios principais para RSCcPN.

Duração do tratamento, monitorização e ajuste de dose

Asma alérgica

Xolair destina-se a tratamento de longa duração. Os ensaios clínicos demonstraram que demora pelo menos 12-16 semanas até que o tratamento mostre eficácia. Os doentes devem ser avaliados pelo seu médico 16 semanas após o início do tratamento, para verificar a eficácia do mesmo, antes de serem administradas mais injeções. A decisão de continuar o tratamento após as 16 semanas, ou em ocasiões subsequentes, deve ser baseada na observação de uma melhoria marcada no controlo geral da asma (ver secção 5.1, Avaliação geral médica da eficácia do tratamento).

Rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

Em ensaios clínicos para RSCcPN, foram observadas alterações no *score* de polipose nasal e no *score* de congestão nasal às 4 semanas. A necessidade de continuação da terapêutica deve ser reavaliada periodicamente com base na gravidade da doença e no nível de controlo de sintomas do doente.

Asma alérgica e rinosinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

A descontinuação do tratamento resulta geralmente no regresso a níveis elevados de IgE livre e sintomas associados. Os níveis de IgE total são elevados durante o tratamento e mantêm-se elevados até um ano após a sua descontinuação. Assim, o teste repetido de níveis de IgE durante o tratamento não deve ser utilizado como guia para a determinação da dose. A determinação da dose, após as interrupções de tratamento que durem menos de um ano, deve ser baseada em níveis séricos de IgE obtidos aquando da determinação da dose inicial. Os níveis séricos de IgE total podem ser avaliados novamente para determinação da dose se o tratamento tiver sido interrompido por um ano ou mais.

As doses devem ser ajustadas para alterações significativas de peso corporal (ver tabelas 2 e 3).

Urticária crónica espontânea (UCE)

A dose recomendada é de 300 mg por injeção subcutânea administrada a cada 4 semanas. Cada dose de 300 mg é administrada como uma injeção subcutânea de 300 mg ou duas injeções subcutâneas de 150 mg.

Os médicos são aconselhados a reavaliar periodicamente a necessidade de manutenção do tratamento.

A experiência de ensaios clínicos com tratamento de longo prazo nesta indicação é descrita na secção 5.1.

Populações especiais

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Os dados disponíveis sobre a utilização de omalizumab em doentes com mais de 65 anos são limitados, mas não existe evidência de que os doentes idosos necessitem de uma dose diferente da recomendada em doentes adultos mais jovens.

Compromisso renal ou hepático

Não existem estudos sobre o efeito do compromisso das funções hepática ou renal na farmacocinética de omalizumab. Uma vez que a depuração do omalizumab, em doses clínicas, é dominada pelo sistema reticuloendotelial (SRE), é improvável que seja alterada por compromisso renal ou hepático. Enquanto não existem recomendações particulares de ajuste de dose para estes doentes, omalizumab deve ser administrado com precaução (ver secção 4.4).

População pediátrica

Na asma alérgica, a segurança e eficácia de Xolair em doentes com idade inferior a 6 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Na RSCcPN, a segurança e eficácia de omalizumab em doentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Na UCE, a segurança e a eficácia de omalizumab em doentes com idade inferior a 12 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Apenas para administração subcutânea. Omalizumab não pode ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

Xolair 300 mg seringa pré-cheia e todas as dosagens de Xolair caneta pré-cheia não se destinam a serem utilizadas em doentes com idade <12 anos. Xolair 75 mg seringa pré-cheia e Xolair 150 mg seringa pré-cheia podem ser utilizadas em crianças com idade compreendida entre os 6 e os 11 anos de idade com asma alérgica.

Se for necessária mais do que uma injeção para se obter uma determinada dose, as injeções devem ser divididas em dois ou mais locais de injeção (Tabela 1).

Os doentes sem história conhecida de anafilaxia podem autoinjetar Xolair ou serem injetados por um cuidador a partir da 4ª dose, se o médico determinar que é apropriado (ver secção 4.4). O doente ou o cuidador deve ter sido treinado na técnica de injeção correta e no reconhecimento dos primeiros sinais e sintomas de reações alérgicas graves.

Os doentes ou cuidadores devem ser instruídos a injetar a quantidade total de Xolair de acordo com as instruções para utilização fornecidas no folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registados.

Gerais

Omalizumab não é indicado para o tratamento de exacerbações asmáticas agudas, broncospasmos agudos e estado de mal asmático.

Omalizumab não foi estudado em doentes com síndrome de hiperimmunoglobulina E ou aspergilose broncopulmonar alérgica ou para a prevenção de reações anafiláticas, incluindo aquelas provocadas por alergia a alimentos, dermatite atópica ou rinite alérgica. Omalizumab não está indicado para o tratamento destas condições.

A terapêutica com omalizumab não foi estudada em doentes com doenças autoimunes, condições mediadas por imuno-complexos ou compromisso renal ou hepático pré-existente (ver secção 4.2). Recomenda-se precaução especial quando administrar omalizumab a esta população de doentes.

Não é recomendada a descontinuação abrupta de corticosteroides sistémicos ou inalados após o início da terapia com omalizumab na asma alérgica ou RSCcPN. A diminuição da dose de corticosteroides deverá ser realizada sob supervisão direta de um médico e poderá ter que ser efetuada gradualmente.

Doenças do sistema imunitário

Reações alérgicas de tipo I

Podem ocorrer reações alérgicas de tipo I locais ou sistémicas, incluindo anafilaxia e choque anafilático, aquando da utilização de omalizumab, mesmo após tratamento prolongado. Porém, a maioria destas reações ocorreram durante as primeiras 2 horas após a primeira e subsequentes administrações de omalizumab. No entanto, algumas iniciaram-se após as 2 horas e até mesmo após as 24 horas que seguiram à injeção. A maioria das reações anafiláticas ocorreram nas primeiras 3 doses de omalizumab. Portanto, as primeiras 3 doses devem ser administradas por ou sob a supervisão de um profissional de saúde. História de anafilaxia não relacionada com omalizumab pode ser um fator de risco para anafilaxia após a administração de omalizumab. Assim, para doentes com história conhecida de anafilaxia, omalizumab deve ser administrado por um profissional de saúde que deve ter sempre disponível medicamentos para o tratamento das reações anafiláticas para utilização imediata após a administração de omalizumab. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave, a administração de omalizumab deve ser descontinuada imediatamente e iniciada terapia apropriada. Os doentes devem ser informados de que tais reações são possíveis e de que devem procurar de imediato assistência médica se ocorrerem reações alérgicas.

Em ensaios clínicos foram detetados anticorpos para o omalizumab num número reduzido de doentes (ver secção 4.8). A relevância clínica destes anticorpos anti-omalizumab não é bem entendida.

Doença do soro

Foram observados casos de doença do soro e reações tipo-doença do soro, que são reações alérgicas retardadas tipo III, em doentes tratados com anticorpos monoclonais humanizados, incluindo o omalizumab. O mecanismo fisiopatológico sugerido inclui formação e deposição de imunocomplexos devido ao desenvolvimento de anticorpos contra o omalizumab. O início surge tipicamente 1-5 dias após a administração da primeira injeção ou injeções subsequentes, e também após tratamento de longa duração. Os sintomas sugestivos de doença do soro incluem artrite/artralgias, erupções cutâneas (urticária ou outras formas), febre e linfadenopatia. Os anti-histamínicos e os corticosteroides podem ser úteis na prevenção e tratamento desta doença, e os doentes devem ser advertidos para notificarem quaisquer sintomas suspeitos.

Síndrome de Churg-Strauss e síndrome hipereosinofílica

Os doentes com asma grave podem raramente apresentar síndrome sistémico hipereosinofílico ou vasculite granulomatosa eosinofílica alérgica (síndrome de Churg-Strauss), sendo ambos habitualmente tratados com corticosteroides sistémicos.

Em casos raros, os doentes em terapia com medicamentos antiasmáticos, incluindo omalizumab, podem apresentar ou desenvolver eosinofilia sistémica e vasculite. Estes acontecimentos estão habitualmente associados à redução da terapêutica com corticosteroides orais.

Nestes doentes, os médicos devem estar alerta para o desenvolvimento de eosinofilia marcada, *rash* vasculítico, agravamento dos sintomas pulmonares, anomalias dos seios paranasais, complicações cardíacas e/ou neuropatia.

Deve ser considerada a descontinuação do omalizumab em todos os casos graves com as perturbações do sistema imunitário acima mencionadas.

Infeções parasitárias (helmínticas)

A IgE pode estar envolvido na resposta imunológica a algumas infeções helmínticas. Um estudo, controlado por placebo em doentes alérgicos, mostrou que doentes com alto risco crónico de infeções helmínticas têm uma taxa de infeção ligeiramente aumentada com o omalizumab, embora o decurso, gravidade e resposta ao tratamento da infeção não tenham sido alterados. A taxa de infeção helmíntica no programa clínico total, que não foi desenhado para detetar estas infeções, foi menor que 1 em 1 000 doentes. No entanto, deve ser garantido cuidado a doentes com alto risco de infeção helmíntica, em particular quando em viagem a áreas onde as infeções helmínticas são endémicas. Se os doentes não responderem ao tratamento anti-helmíntico recomendado, deve ser considerada a descontinuação de omalizumab.

Indivíduos com sensibilidade ao látex (seringa pré-cheia)

A tampa removível da agulha desta seringa pré-cheia contém um derivado do látex de borracha natural. Até à data, não foi detetado qualquer látex de borracha natural na tampa removível da agulha. No entanto, a utilização de Xolair solução injetável em seringas pré-cheias não foi estudada em indivíduos sensíveis ao látex; logo, existe um potencial risco para reações de hipersensibilidade que não pode ser completamente excluído.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Omalizumab pode, indiretamente, reduzir a eficácia de medicamentos para o tratamento de helmintíases ou outras infeções parasitárias, dado que a IgE pode estar envolvida na resposta imunológica a algumas infeções helmínticas (ver secção 4.4).

As enzimas do citocromo P450, bombas de efluxo e mecanismos de ligação proteica não estão envolvidos na depuração de omalizumab, assim existe um potencial de interação medicamentosa pequeno. Não foram realizados estudos de interação medicamentosa ou vacinas com omalizumab. Não existe nenhuma razão farmacológica para esperar que a medicação normalmente prescrita para o tratamento da asma, RSCcPN ou UCE vá interagir com omalizumab.

Asma alérgica

Omalizumab foi frequentemente utilizado em ensaios clínicos conjuntamente com corticosteroides orais e inalados, agonistas beta de longa e curta duração inalados, modificadores dos leucotrienos, teofilinas e antihistamínicos orais. Não existiu nenhuma indicação que a segurança de omalizumab tenha sido alterada com estes medicamentos antiasmáticos de uso comum. Existe informação limitada sobre a utilização de omalizumab em associação com a imunoterapia específica (terapia de hipossensibilização). Num ensaio clínico em que omalizumab foi coadministrado com imunoterapia, a segurança e eficácia de omalizumab em associação com imunoterapia específica não foram diferentes das observadas com omalizumab isoladamente.

Rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

Em estudos clínicos, omalizumab foi utilizado conjuntamente com um spray de mometasona intranasal, de acordo com o protocolo. Outros medicamentos concomitantes frequentemente utilizados incluíram outros corticosteroides intranasais, broncodilatadores, antihistamínicos, antagonistas dos recetores dos leucotrienos, adrenérgicos/simpaticomiméticos e anestésicos locais nasais. Não houve indicação de que a segurança de omalizumab tenha sido alterada pela utilização concomitante destes outros medicamentos habitualmente utilizados.

Urticária crónica espontânea (UCE)

Em ensaios clínicos na UCE, omalizumab foi utilizado conjuntamente com antihistamínicos (anti-H1, anti-H2) e antagonistas dos recetores dos leucotrienos (LTRAs). Não existe evidência que a segurança de omalizumab tenha alterado quando utilizado com estes medicamentos em relação ao seu perfil de segurança conhecido na asma alérgica. Adicionalmente, uma análise farmacocinética da população não mostrou um efeito relevante dos antihistamínicos H2 e LTRAs na farmacocinética de omalizumab (ver secção 5.2).

População pediátrica

Os ensaios clínicos na UCE incluíram alguns doentes com idades entre 12 e 17 anos a utilizar omalizumab em combinação com antihistamínicos (anti-H1, anti-H2) e LTRAs. Não foram efetuados estudos em crianças com idade inferior a 12 anos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma quantidade moderada de dados em mulheres grávidas (entre 300-1 000 resultados de gravidez) baseada em registos de gravidez e notificações espontâneas pós-comercialização, indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal. Um estudo prospetivo de registo de gravidez (EXPECT) em 250 mulheres grávidas com asma expostas a omalizumab mostrou que a prevalência de anomalias congénitas *major* foi semelhante (8,1% vs. 8,9%) entre doentes envolvidos no EXPECT e os com doença correspondente (asma moderada a grave). A interpretação dos dados pode ser influenciada por limitações metodológicas do estudo, incluindo o número reduzido da amostra e o desenho de estudo não aleatorizado.

O omalizumab atravessa a barreira da placenta. Contudo, os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O omalizumab tem sido associado a um decréscimo, dependente da idade, de plaquetas sanguíneas em primatas não humanos, com sensibilidade relativa acrescida em animais juvenis (ver secção 5.3).

Se clinicamente necessário, a utilização de omalizumab pode ser considerada durante a gravidez.

Amamentação

As imunoglobulinas G (IgGs) encontram-se presentes no leite humano e como tal é espetável que o omalizumab se encontre presente no leite humano. Os dados disponíveis em primatas não humanos mostraram excreção de omalizumab no leite (ver secção 5.3).

O estudo EXPECT, com 154 crianças que tinham sido expostas a omalizumab durante a gravidez e durante a amamentação não revelou efeitos adversos no lactente. A interpretação dos dados pode ser influenciada por limitações metodológicas do estudo, incluindo o número reduzido da amostra e o desenho de estudo não aleatorizado.

As proteínas G da imunoglobulina, quando administradas oralmente, sofrem proteólise intestinal e apresentam baixa biodisponibilidade. Não são esperados efeitos sobre os recém-nascidos e lactentes. Consequentemente, se clinicamente necessário, a utilização de omalizumab pode ser considerada durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados de fertilidade humana para o omalizumab. Em estudos não clínicos de fertilidade especificamente desenhados em primatas não-humanos, incluindo estudos de acasalamento, não foi observada diminuição da fertilidade masculina ou feminina após administração repetida de doses de omalizumab até 75 mg/kg. Adicionalmente, não foram observados efeitos genotóxicos num estudo não clínico separado de genotoxicidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de omalizumab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Asma alérgica e rinosinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

Resumo do perfil de segurança

Durante os ensaios clínicos na asma alérgica em adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais, os efeitos indesejáveis observados mais frequentemente foram cefaleias e reações no local de injeção, incluindo dor, inchaço, eritema, prurido. Em ensaios clínicos em crianças com idades entre 6 e <12 anos de idade, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleias, pirexia e dor abdominal superior. A maioria dos efeitos foram ligeiros a moderados em gravidade. Em ensaios clínicos em doentes com idade ≥ 18 anos com RSCcPN, as reações adversas mais frequentemente reportadas foram cefaleias, tonturas, artralguas, dor abdominal superior e reações no local da injeção.

Resumo tabelado das reações adversas

A tabela 4 lista as reações adversas verificadas nos estudos clínicos, na população total de segurança de asma alérgica e RSCcPN tratada com Xolair, de acordo com o sistema MedDRA de classes de sistemas de órgãos e frequência. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As categorias de frequência são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($> 1/10000$, $< 1/1000$) e muito raros ($< 1/10000$). As reações notificadas no âmbito da experiência após comercialização estão listadas com frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4 Reações adversas na asma alérgica e RSCcPN

Infeções e infestações	
Pouco frequentes	Faringite
Raros	Infeções parasitárias
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Desconhecido	Trombocitopenia idiopática, incluindo casos graves
Doenças do sistema imunitário	
Raros	Reações anafiláticas, outras condições alérgicas graves, desenvolvimento de anticorpos antiomalizumab
Desconhecidos	Doenças séricas, que podem incluir febre e linfadenopatia
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Cefaleias*
Pouco frequentes	Síncope, parestesias, sonolência, tonturas#
Vasculopatias	
Pouco frequentes	Hipotensão postural, rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes	Broncospasmo alérgico, tosse
Raros	Edema da laringe
Desconhecido	Vasculite granulomatosa alérgica (i.e. síndrome de Churg-Strauss)
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Dor abdominal superior** #
Pouco frequentes	Sinais e sintomas de dispepsia, diarreia, náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes	Fotosensibilidade, urticária, erupções cutâneas, prurido
Raros	Angioedema
Desconhecido	Alopécia
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	Artralgias†
Raros	Lúpus eritematoso sistêmico (LES)
Desconhecido	Mialgias, edema das articulações
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Pirexia**
Frequentes	Reações no local da injeção tais como inchaço, eritema, dor, prurido
Pouco frequentes	Condição com características similares à gripe, inchaço nos braços, aumento de peso, fadiga

*: Muito frequentes em crianças com 6 a <12 anos de idade

** : Em crianças com 6 a <12 anos de idade

: Frequentes nos ensaios na polipose nasal

† : Desconhecido nos ensaios na asma alérgica

Urticária crónica espontânea

Resumo do perfil de segurança

A segurança e a tolerabilidade de omalizumab foram estudadas nas doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg administradas a cada 4 semanas em 975 doentes com UCE, dos quais 242 receberam placebo. No total, 733 doentes foram tratados com omalizumab durante 12 semanas e 490 doentes durante 24 semanas. Destes, 412 doentes foram tratados durante 12 semanas e 333 doentes foram tratados durante 24 semanas na dosagem de 300 mg.

Resumo tabelado das reações adversas

Uma tabela diferente (Tabela 5) mostra as reações adversas para a indicação na UCE resultantes das diferenças na dose e populações de tratamento (com fatores de risco significativamente diferentes, comorbilidades, medicamentos concomitantes e idades (por ex: ensaios clínicos na asma incluíram crianças entre os 6-12 anos de idade)).

A tabela 5 lista as reações adversas (acontecimentos que ocorrem em $\geq 1\%$ dos doentes em qualquer grupo de tratamento e $\geq 2\%$ mais frequentemente em qualquer grupo de tratamento de omalizumab do que com placebo (após revisão médica)) notificadas com 300 mg no conjunto dos três ensaios clínicos de fase III. As reações adversas apresentadas encontram-se divididas em 2 grupos: as que foram identificadas nos períodos de tratamento da semana 12 e da semana 24.

As reações adversas estão listadas de acordo com o sistema MedDRA de classes de sistemas de órgãos. Dentro de cada sistema de órgãos, as reações adversas estão ordenadas pela frequência, com as reações mais frequentes listadas primeiro. A correspondente categoria de frequência para cada reação adversa baseia-se na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raros ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 5 Reações adversas do conjunto de dados de segurança na UCE (do dia 1 até à semana 24) na dose de 300 mg de omalizumab

Semana 12	Conjunto de estudos Omalizumab 1,2 e 3		Categoria de frequência
	Placebo N=242	300 mg N=412	
Infeções e infestações			
Sinusite	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Frequentes
Doenças do sistema nervoso			
Cefaleias	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Artralgias	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Reação no local de injeção*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Frequentes

Semana 24	Conjunto de estudos Omalizumab 1 e 3		Categoria de frequência
	Placebo N=163	300 mg N=333	
Infeções e infestações			
Infeção no trato respiratório superior	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Frequentes

* Apesar de não mostrar uma diferença de 2% para placebo, as reações no local de injeção foram incluídas dado que em todos os casos foi avaliada a relação de causalidade em relação ao tratamento em estudo.

Num estudo de 48 semanas, 81 doentes com UCE receberam omalizumab 300 mg a cada 4 semanas (ver secção 5.1). O perfil de segurança do uso prolongado foi semelhante ao perfil de segurança observado em estudos de 24 semanas em UCE.

Descrição das reações adversas selecionadas

Doenças do sistema imunitário

Para mais informação, ver secção 4.4.

Anafilaxia

As reações anafiláticas foram raras no âmbito dos ensaios clínicos. No entanto, considerando os dados de pós-comercialização após pesquisa cumulativa na base de dados de segurança obtiveram-se 898 casos de anafilaxia. Com base numa exposição estimada de 566 923 doentes tratados por ano verificou-se uma taxa de notificação de aproximadamente 0,20%.

Episódios Tromboembólicos Arteriais (ETA)

Em ensaios clínicos controlados e durante a análise interina de um estudo observacional, observou-se um desequilíbrio numérico quanto a ETA. A definição de objetivo composto ETA incluiu acidente vascular cerebral (AVC), crise isquémica transitória, enfarte do miocárdio, angina instável e morte cardiovascular (incluindo morte por causa desconhecida. Na análise final do estudo observacional, a taxa de ETA por 1 000 doentes anos foi de 7,52 (115/15 286 doentes ano) para os doentes tratados com Xolair e de 5,12 (51/9 963 doentes ano) para os doentes controlo. Numa análise multivariada para controlo dos fatores de risco cardiovasculares iniciais disponíveis, a taxa de risco foi de 1,32 (intervalo de confiança 95% 0,91-1,91). Numa análise separada de ensaios clínicos agrupados, que incluiu todos os ensaios clínicos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, com duração igual ou superior a 8 semanas, a taxa de ETA por 1 000 doentes ano foi de 2,69 (5/1 856 doentes ano) para os doentes tratados com Xolair e 2,38 (4/1 680 doentes ano) para os doentes com placebo (razão de incidências 1,13; intervalo de confiança 95% 0,24-5,71).

Plaquetas

Poucos doentes tiveram, nos ensaios clínicos, contagens abaixo do menor limite estabelecido em laboratório. Foram notificados casos isolados de trombocitopenia idiopática, incluindo casos graves, no período de pós-marketing.

Infeções Parasitárias

Um estudo, controlado por placebo, mostrou que doentes alérgicos com alto risco crónico de infeções helmínticas têm uma taxa de infeção ligeiramente aumentada com o omalizumab, embora o decurso, gravidade e resposta ao tratamento da infeção não tenham sido alterados (ver secção 4.4).

Lúpus eritematoso sistémico

Foram reportados em ensaio clínico e pós-comercialização casos de lúpus eritematoso sistémico (LES) em doentes com asma grave e UCE. A patogénese do LES não está bem compreendida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foi determinada a dose máxima tolerada de Xolair. Foram administradas doses intravenosas unitárias de 4 000 mg em doentes, sem evidência de toxicidade limitativa da dose. A dose cumulativa mais elevada administrada em doentes foi 44 000 mg num período de 20 semanas e esta dose não resultou em efeitos agudos tóxicos.

Se se suspeitar de uma sobredosagem, o doente deve ser monitorizado para quaisquer sinais e sintomas anormais. Deve ser procurado e instituído tratamento médico conforme apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para doenças respiratórias obstrutivas, outros antiasmáticos para uso sistêmico, código ATC: R03DX05

Asma alérgica e rinosinusite crônica com polipose nasal (RSCcPN)

Mecanismo de ação

O omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado derivado de DNA recombinante que se liga seletivamente à imunoglobulina E humana (IgE) e impede a ligação da IgE ao recetor FcεRI (recetor de elevada afinidade para a IgE) nos basófilos e mastócitos, reduzindo assim a quantidade de IgE livre que está disponível para despoletar a cascata alérgica. O anticorpo é uma IgG1, k que contém regiões de estrutura humana aliadas a regiões complementares determinantes de um anticorpo original de murino que se ligam à IgE.

O tratamento de indivíduos com omalizumab provoca uma marcada diminuição (*down-regulation*) dos recetores FcεRI nos basófilos. Omalizumab inibe a inflamação mediada pela IgE, como evidenciado pela diminuição dos eosinófilos no sangue e tecidos e pela redução de mediadores inflamatórios, incluindo a IL-4, IL-5 e IL-13 por células inatas, adaptativas e não imunitárias.

Efeitos farmacodinâmicos

Asma alérgica

A libertação *in-vitro* de histamina de basófilos isolados de indivíduos em tratamento com omalizumab foi reduzida em 90% após a estimulação com um alérgeno, quando comparada com os valores antes do tratamento.

Nos ensaios clínicos em doentes com asma alérgica, os níveis de IgE livres no soro foram reduzidos de uma forma dose-dependente numa hora após a administração da primeira dose, e mantidos entre doses. Um ano após a descontinuação da administração de omalizumab os níveis de IgE voltaram aos obtidos previamente ao tratamento, sem recidiva nos níveis de IgE após o *washout* do fármaco.

Rinosinusite crônica com polipose nasal (RSCcPN)

Em ensaios clínicos em doentes com RSCcPN, o tratamento com omalizumab levou a uma redução na IgE livre sérica (aprox. 95%) e um aumento nos níveis séricos de IgE total, numa escala semelhante à observada em doentes com asma alérgica. Os níveis séricos de IgE total aumentaram devido à formação de complexos omalizumab-IgE que têm uma taxa de eliminação mais lenta em comparação com a IgE livre.

Urticária crónica espontânea (UCE)

Mecanismo de ação

O omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado derivado de DNA recombinante que se liga seletivamente à imunoglobulina E humana (IgE) e diminui os níveis de IgE livre. O anticorpo é uma IgG1, k que contém regiões de estrutura humana aliadas a regiões complementares determinantes de um anticorpo original de murino que se ligam à IgE. Subsequentemente, os recetores IgE (FcεRI) baixam a regulação nas células. Não se encontra totalmente esclarecido como este fato resulta numa melhoria dos sintomas na UCE.

Efeitos farmacodinâmicos

Nos ensaios clínicos em doentes com UCE, a supressão máxima de IgE livre foi observada 3 dias após a primeira dose subcutânea. Após administração repetida a cada 4 semanas, os níveis de IgE livre sérica pré-dose permaneceram estáveis entre as 12 e as 24 semanas de tratamento. Após descontinuação de omalizumab, os níveis de IgE livre aumentaram para os níveis pré-tratamento ao longo de 16 semanas de um período de seguimento sem tratamento.

Eficácia e segurança clínicas

Asma alérgica

Adultos e adolescentes ≥ 12 anos de idade

A eficácia e segurança de omalizumab foram demonstradas num estudo duplamente oculto, controlado por placebo de 28 semanas (estudo 1) envolvendo 419 asmáticos alérgicos graves, com idades compreendidas entre os 12-79 anos, que tinham função pulmonar reduzida (FEV₁ prevista de 40-80%) e controlo dos sintomas asmáticos muito deficiente, embora fossem tratados com doses elevadas de corticosteroides inalados e um beta agonista de longa duração. Doentes aptos experimentaram múltiplas exacerbações asmáticas, que requereram tratamento sistémico com corticosteroides, ou que tenham sido hospitalizados ou recorreram a uma unidade de emergência devido a exacerbações asmáticas graves, no ano anterior, apesar de estarem sujeitos a um tratamento contínuo com corticosteroides inalados de doses altas e um agonista beta-2 de longa duração. Omalizumab subcutâneo, ou placebo, foram administrados como terapêutica complementar a >1 000 microgramas de dipropionato de beclometasona (ou equivalente) concomitantemente com um beta2 agonista de longa duração. Foi permitida a utilização do corticosteroide oral, teofilina bem como terapias de manutenção com modificadores de leucotrienos (22%, 27% e 35% de doentes respetivamente).

A taxa de exacerbações asmáticas que requereram tratamento com quantidades elevadas de corticosteroides sistémicos foi o objetivo primário. O omalizumab reduziu a taxa de exacerbações asmáticas em 19% (p=0,153). Avaliações adicionais que mostraram significância estatística (p<0,05) com resultados positivos para omalizumab incluíram reduções nas exacerbações graves (em que a função pulmonar dos doentes foi reduzida abaixo de 60% do melhor nível pessoal e requereram corticosteroides sistémicos) e visitas de emergência relacionadas com asma (compreendendo hospitalizações, idas às urgências e visitas não planeadas ao médico assistente), e melhorias na avaliação geral médica da eficácia do tratamento, qualidade de vida relacionada com a asma (AQL), sintomas asmáticos e função pulmonar.

Numa análise de um subgrupo, doentes com níveis de IgE ≥ 76 UI/ml prévios ao tratamento têm maiores probabilidades de experimentar benefícios clínicos significativos com o omalizumab. No estudo 1 o omalizumab reduziu, nestes doentes, as exacerbações em 40% (p=0,002). Além deste facto, mais doentes da população que participou no programa global de omalizumab para a asma grave com níveis de IgE total ≥ 76 UI/ml teve respostas clínicas significativas. A tabela 6 inclui os resultados na população do estudo 1.

Tabela 6 Resultados do estudo 1

	População total do estudo 1	
	Omalizumab N=209	Placebo N=210
Exacerbações asmáticas		
Taxa por período de 28 semanas	0,74	0,92
% redução, valor-p por rácio de taxa	19,4%, p = 0,153	
Exacerbações asmáticas graves		
Taxa por período de 28 semanas	0,24	0,48
% redução, valor-p por rácio de taxa	50,1%, p = 0,002	
Visitas às urgências		
Taxa por período de 28 semanas	0,24	0,43
% redução, valor-p por rácio de taxa	43,9%, p = 0,038	
Avaliação geral médica		
% respostas*	60,5%	42,8%
Valor de p**	<0,001	
Melhorias na AQL		
% de doentes com melhoria $\geq 0,5$	60,8%	47,8%
Valor de p	0,008	

* melhorias assinaláveis ou controlo completo

** valor de p para a distribuição geral da avaliação

O estudo 2 mostrou a eficácia e segurança de omalizumab numa população de 312 asmáticos alérgicos graves, que assemelhou a população no estudo 1. O tratamento com omalizumab neste estudo aberto levou a uma redução de 61% da taxa de exacerbações asmáticas clinicamente significativas, comparada apenas com a terapia utilizada atualmente.

Quatro grandes estudos de suporte controlados por placebo com durações de 28 a 52 semanas, em 1.722 adultos e adolescentes (estudo 3,4,5,6) verificaram a eficácia e segurança de omalizumab em doentes com asma grave persistente. A maioria dos doentes estavam inadequadamente controlados, mas estavam a receber menos terapia concomitante para a asma que os doentes nos estudos 1 e 2. Os estudos 3-5 utilizaram a exacerbação como objetivo primário, e o estudo 6 avaliou primeiro a quantidade de corticosteroides inalados.

Nos estudos 3, 4 e 5 os doentes tratados com omalizumab tiveram reduções nas taxas de exacerbação da asma de 37,5% (p=0,027), 40,3% (p<0,001) e 57,6% (p<0,001) respetivamente, comparadas com placebo.

No estudo 6, foi observada uma significativa quantidade de doentes no grupo omalizumab que puderam diminuir a sua dose de fluticasona até ≤ 500 microgramas/dia sem deterioração do controlo da asma (60,3%) comparados com o grupo placebo (45,8%, p<0,05).

Os valores de qualidade de vida foram medidos utilizando o *Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire*. Para todos os 6 estudos existiram melhorias estatisticamente significativas do valor de base de qualidade de vida para os doentes omalizumab *versus* o grupo placebo ou controlo.

Avaliação geral médica da eficácia do tratamento:

A avaliação geral médica foi realizada em cinco dos estudos acima descritos como uma avaliação geral do controlo da asma, realizado pelo médico assistente. O médico foi capaz de levar em conta o PEF (débito expiratório máximo), sintomas diurnos e noturnos, utilização de medicamento de emergência, espirometria e exacerbações. Em todos os cinco estudos foi estabelecido que uma proporção significativamente maior de doentes tratados com omalizumab conseguiu uma marcada melhoria ou controlo completo da sua asma, comparativamente com os doentes tratados com placebo.

Crianças com 6 a <12 anos de idade

O principal suporte para a segurança e eficácia de omalizumab no grupo etário dos 6 a <12 anos provém de um estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo (estudo 7).

O estudo 7 foi um estudo controlado por placebo que incluiu um subgrupo específico (N=235) de doentes conforme definido na atual indicação, que foram tratados com doses elevadas de corticosteroides inalados (equivalente a ≥ 500 $\mu\text{g}/\text{dia}$ de fluticasona) juntamente com um agonista beta de longa duração.

Uma exacerbação clinicamente significativa foi definida como um agravamento dos sintomas da asma avaliado clinicamente pelo investigador, requerendo duplicação da dose basal de corticosteroides inalados durante pelo menos 3 dias e/ou tratamento de recurso com corticosteroides sistémicos (orais ou intravenosos) durante pelo menos 3 dias.

Num subgrupo específico de doentes tratado com doses elevadas de corticosteroides inalados, o grupo omalizumab teve uma taxa de exacerbações da asma com significado clínico estatisticamente inferior à do grupo placebo. Às 24 semanas, as diferenças nas taxas de exacerbação entre grupos de tratamento representaram um decréscimo de 34% (rácio 0,662, $p = 0,047$) relativamente ao placebo para os doentes em omalizumab. No segundo período de tratamento de 28 semanas em dupla ocultação, a diferença nas taxas de exacerbação entre grupos de tratamento representaram um decréscimo de 63% (rácio 0,37, $p < 0,001$) relativamente ao placebo para os doentes em omalizumab.

Durante o período de tratamento em dupla ocultação de 52 semanas (incluindo a fase fixa de 24 semanas com esteroides e a fase de 28 semanas de ajuste de esteroides), a diferença nas taxas de exacerbação entre os grupos de tratamento representou um decréscimo relativo de 50% (rácio 0,504, $p < 0,001$) nas exacerbações para os doentes em omalizumab.

O grupo omalizumab apresentou maiores decréscimos na utilização de agonistas beta como medicamento de recurso do que o grupo placebo no final do período de tratamento de 52 semanas, ainda que a diferença entre grupos de tratamento não tenha sido estatisticamente significativa. Para a avaliação global da eficácia do tratamento no final do período de 52 semanas de tratamento em dupla ocultação no subgrupo de doentes graves com doses elevadas de corticosteroides inalados mais agonistas beta de longa duração, a proporção de doentes que classificou a eficácia do tratamento como “excelente” foi superior e as proporções que classificaram a eficácia do tratamento como “moderada” ou “má” diminuíram no grupo omalizumab comparativamente com o grupo placebo; a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$), enquanto não existiram diferenças entre os grupos omalizumab e placebo para as classificações subjetivas de Qualidade de Vida pelos doentes.

Rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

A segurança e eficácia de omalizumab foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, com dupla ocultação, controlados por placebo em doentes com RSCcPN (Tabela 8). Os doentes receberam omalizumab ou placebo por via subcutânea, a cada 2 ou 4 semanas (ver secção 4.2). Todos os doentes receberam terapêutica com mometasona intranasal ao longo do estudo. A cirurgia sino-nasal prévia ou a utilização prévia de corticosteroides sistémicos não foram requisitos necessários para a inclusão nos estudos. Os doentes receberam omalizumab ou placebo durante 24 semanas, seguidas por um período de seguimento de 4 semanas. As características demográficas e basais, incluindo comorbilidades alérgicas, estão descritas na Tabela 7.

Tabela 7 Características demográficas e basais dos estudos na polipose nasal

Parâmetro	Polipose nasal - estudo 1 N=138	Polipose nasal - estudo 2 N=127
Idade média (anos) (DP)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% Sexo masculino	63,8	65,4
Doentes com utilização de corticosteroides sistémicos no ano anterior (%)	18,8	26,0
Score de pólipos nasais por endoscopia bilateral (NPS): média (DP), intervalo 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Score de congestão nasal (NCS): média (DP), intervalo 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Score de perda de olfato: média (DP), intervalo 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Score total SNOT-22: média (DP) intervalo 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Eosinófilia (células/ μ l): média (DP)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
IgE total UI/ml: média (DP)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Asma (%)	53,6	60,6
Ligeira (%)	37,8	32,5
Moderada (%)	58,1	58,4
Grave (%)	4,1	9,1
Doença respiratória exacerbada pela aspirina (%)	19,6	35,4
Rinite alérgica	43,5	42,5

DP = desvio padrão; SNOT-22 = Questionário Sino-Nasal 22 (*Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire*); IgE = Imunoglobulina E; UI = unidades internacionais. Scores mais elevados de NPS, NCS e SNOT-22 indicam maior gravidade da doença.

Os objetivos co-primários foram o *score* de pólipos nasais por endoscopia bilateral (NPS) e a média dos *scores* de congestão nasal diária (NCS) à semana 24. Em ambos os estudos, 1 e 2, na polipose nasal, os doentes que receberam omalizumab apresentaram melhorias superiores estatisticamente significativas desde a *baseline* até à semana 24 no NPS e na média do NCS semanal, do que os doentes que receberam placebo. Os resultados dos estudos 1 e 2 na polipose nasal são apresentados na Tabela 8.

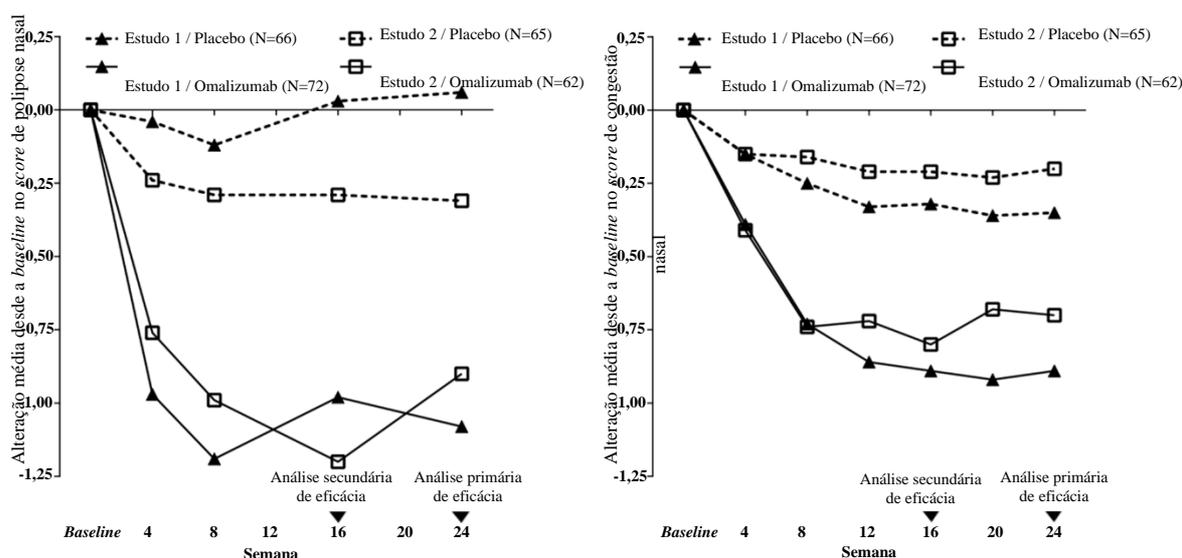
Tabela 8 Alterações nos *scores* clínicos desde os valores basais à semana 24, no estudo 1, na polipose nasal, estudo 2 na polipose nasal e dados agregados

	Polipose nasal estudo 1		Polipose nasal estudo 2		Polipose nasal resultados agregados	
	Placebo	Omalizum ab	Placebo	Omalizum ab	Placebo	Omalizum ab
N	66	72	65	62	131	134
<i>Score</i> de polipose nasal						
<i>Baseline</i> média	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Alteração média dos mínimos quadrados (LS) à semana 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Diferença (95% IC)	-1.14 (-1,59; -0,69)		-0.59 (-1,05; -0,12)		-0,86 (-1,18; -0,54)	
Valor p	<0,0001		0,0140		<0,0001	
Média de 7 dias do <i>score</i> diário de congestão nasal						
<i>Baseline</i> média	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Alteração média de mínimos quadrados (LS) à semana 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Diferença (95% IC)	-0,55 (-0,84; -0,25)		-0,50 (-0,80; -0,19)		-0,52 (-0,73; -0,31)	
Valor p	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
<i>Baseline</i> média	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Alteração média de mínimos quadrados (LS) à semana 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Diferença (95% IC)	-1,91 (-2,85; -0,96)		-2,09 (-3,00; -1,18)		-1,98 (-2,63; -1,33)	
Valor p	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
<i>Baseline</i> média	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Alteração média de mínimos quadrados (LS) à semana 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Diferença (95% IC)	-16,12 (-21,86; -10,38)		-15,04 (-21,26; -8,82)		-15,36 (-19,57; -11,16)	
Valor p	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
(MID = 8.9)						

UPSIT						
Baseline média	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Alteração média de mínimos quadrados (LS) à semana 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Diferença (95% IC)	3,81 (1,38; 6,24)		3,86 (1,57; 6,15)		3,84 (2,17; 5,51)	
Valor p	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=mínimo quadrado (*least-square*); IC = intervalo de confiança; TNSS = *Score* de sintomas nasais total (*Total nasal symptom score*); SNOT-22 = Questionário Sino-Nasal 22 (*Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire*); UPSIT = Teste de identificação de odores da Universidade da Pensilvânia (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*); MID = diferença minimamente relevante (*minimal important difference*).

Figura 1 Alteração média desde a *baseline* no *score* de congestão nasal e alteração média desde a *baseline* no *score* de polipose nasal por grupo de tratamento nos estudos 1 e 2 na polipose nasal



Numa análise agregada pré-especificada da terapêutica de resgate (corticosteroides sistêmicos durante ≥ 3 dias consecutivos ou polipectomia nasal) durante o período de tratamento de 24 semanas, a proporção de doentes que necessitaram de terapêutica de resgate foi inferior no grupo omalizumab comparado com o grupo placebo (2,3% *versus* 6,2%, respetivamente). A razão de probabilidade (*odds-ratio*) de ter usado terapêutica de resgate no grupo omalizumab comparado com placebo foi 0,38 (95% IC: 0,10; 1,49). Não foram reportadas cirurgias sino-nasais em nenhum dos estudos.

A eficácia e segurança de longa duração de omalizumab em doentes com RSCcPN que tinham participado nos estudos 1 e 2 na polipose nasal foram avaliadas num estudo de extensão aberto. Os dados de eficácia deste estudo sugerem que o benefício clínico obtido à Semana 24 foi mantido até à Semana 52. Os dados de segurança foram globalmente consistentes com o perfil de segurança conhecido do omalizumab.

Urticária crónica espontânea (UCE)

A eficácia e segurança de omalizumab foi demonstrada em dois estudos Fase III aleatorizados, controlados com placebo (estudos 1 e 2) em doentes com UCE que permaneceram sintomáticos apesar da terapêutica com antihistamínicos H1 na dose aprovada. Um terceiro estudo (estudo 3) avaliou principalmente a segurança de omalizumab em doentes com UCE que permaneceram sintomáticos apesar do tratamento com terapêutica antihistamínica H1 em dose até quatro vezes a dose aprovada e antihistamínico H2 e/ou tratamento LTRA. Os três ensaios envolveram 975 doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 75 anos de idade (média de idades 42,3 anos; 39 doentes 12-17 anos, 54 doentes ≥ 65 anos, 259 homens e 716 mulheres). Todos os doentes tinham que ter um controlo inadequado dos sintomas, avaliado por uma pontuação de atividade semanal de urticária (UAS7, intervalo 0-42) de ≥ 16 , e uma pontuação de gravidade semanal de prurido (que é um componente da UAS7, intervalo 0-21) de ≥ 8 para os 7 dias prévios à aleatorização, apesar de terem utilizado um antihistamínico anteriormente durante pelo menos 2 semanas.

Nos estudos 1 e 2, os doentes tiveram uma média de pontuação de gravidade semanal de prurido entre 13,7 e 14,5 no valor de base e uma média na pontuação UAS7 de 29,5 e 31,7 respetivamente. Os doentes no estudo 3 de segurança tiveram uma média na pontuação de gravidade semanal de prurido de 13,8 e uma pontuação UAS7 de 31,2 no valor de base. Ao longo dos 3 ensaios, os doentes reportaram ter recebido uma média de 4 a 6 medicamentos (incluindo antihistamínicos H1) para os sintomas UCE antes do início do ensaio. Os doentes receberam omalizumab nas dosagens de 75 mg, 150 mg ou 300 mg ou placebo por injeção subcutânea a cada 4 semanas durante 24 semanas e 12 semanas nos estudos 1 e 2, respetivamente, e 300 mg ou placebo por injeção subcutânea a cada 4 semanas durante 24 semanas no estudo 3. Todos os estudos tiveram um período de seguimento de 16 semanas sem tratamento.

O objetivo primário foi a alteração do valor de base para a semana 12 na pontuação de gravidade semanal de prurido. Omalizumab na dosagem de 300 mg reduziu a pontuação de gravidade semanal de prurido em 8,55 a 9,77 ($p < 0,0001$) comparado com uma redução de 3,63 a 5,14 para placebo (ver Tabela 9). Resultados estatisticamente significativos foram ainda observados nas taxas de resposta para $UAS7 \leq 6$ (na semana 12) que foram superiores para os grupos de tratamento com a dosagem de 300 mg, intervalo desde 52-66% ($p < 0,0001$) comparado a 11-19% para os grupos de placebo, e resposta completa ($UAS7=0$) foi atingida em 34-44% ($p < 0,0001$) dos doentes tratados com 300 mg comparado com 5-9% dos doentes dos grupos de placebo. Os doentes nos grupos de tratamento de 300 mg atingiram a maior proporção média de dias sem angioedema desde a semana 4 à semana 12, (91,0-96,1%; $p < 0,001$) comparado aos grupos de placebo (88,1-89,2%). A alteração média do valor de base para a semana 12 no DLQI global para os grupos de tratamento na dosagem de 300 mg foi maior ($p < 0,001$) do que para placebo demonstrando uma melhoria no intervalo desde 9,7-10,3 pontos comparado com 5,1-6,1 pontos para os grupos de placebo correspondentes.

Tabela 9 Alteração do valor de base para a semana 12 na pontuação de gravidade semanal de prurido, estudos 1, 2 e 3 (população mITT*)

	Placebo	Omalizumab 300 mg
Estudo 1		
N	80	81
Média (SD)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Diferença na média dos mínimos quadrados vs. placebo ¹	-	-5,80
IC 95% para diferença valor-p vs. placebo ²	-	-7,49;-4,10 <0,0001
Estudo 2		
N	79	79
Média (SD)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Diferença na média dos mínimos quadrados vs. placebo ¹	-	-4,81
IC 95% para diferença valor-p vs. placebo ²	-	-6,49;-3,13 <0,0001
Estudo 3		
N	83	252
Média (SD)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Diferença na média dos mínimos quadrados vs. placebo ¹	-	-4,52
IC 95% para diferença valor-p vs. placebo ²	-	-5,97;-3,08 <0,0001

*População intenção de tratar modificada (mITT): inclui todos os doentes que foram aleatorizados e receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo.

BOCF (Última observação realizada transportada para observação seguinte) foi utilizada para atribuir dados em falta.

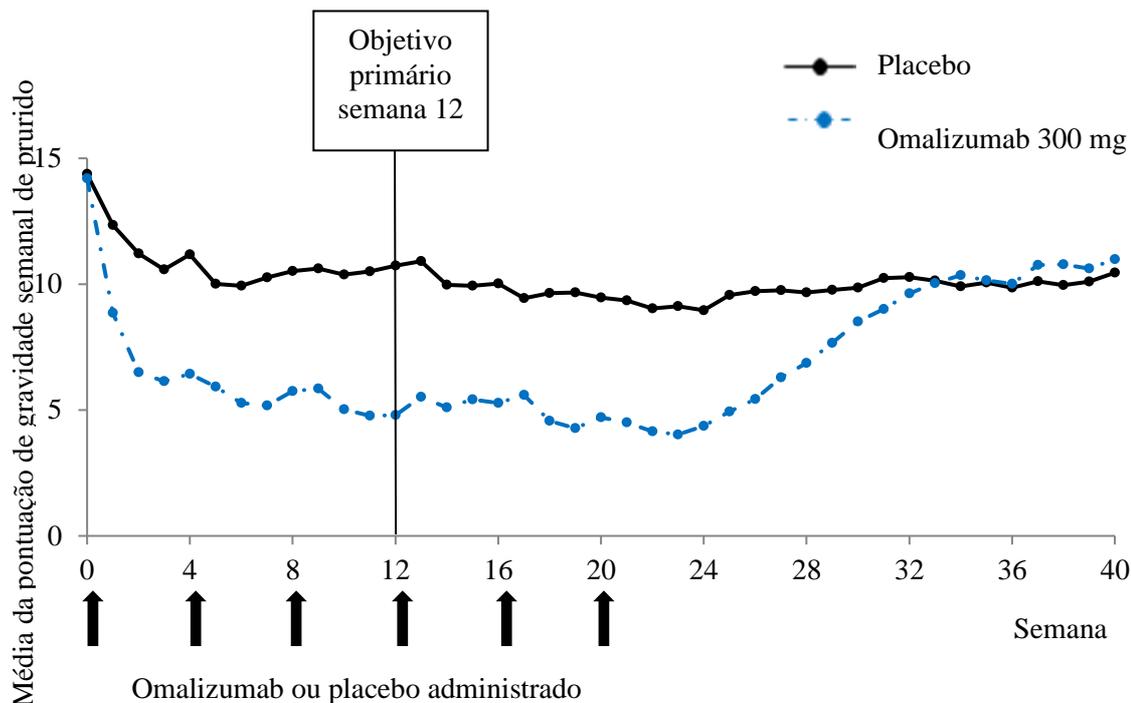
¹ A média dos mínimos quadrados foi estimada utilizando o modelo ANCOVA. Os estratos foram a pontuação de gravidade semanal de prurido no valor de base (<13 vs. ≥13) e o peso no valor de base (<80 kg vs. ≥80 kg).

² valor-p deriva do teste-t de ANCOVA.

A Figura 2 mostra a média da pontuação de gravidade semanal de prurido ao longo do tempo no estudo 1. A média das pontuações de gravidade semanal de prurido diminuiu significativamente com um efeito máximo cerca da semana 12 que foi mantido ao longo do período de 24 semanas de tratamento. Os resultados foram semelhantes no estudo 3.

Em todos os 3 estudos, a média da pontuação de gravidade semanal de prurido aumentou gradualmente durante o período de seguimento de 16 semanas sem tratamento, consistente com sintoma de recorrência. Os valores médios no final do período de seguimento foram semelhantes aos do grupo de placebo, mas inferiores aos valores de base médios respetivos.

Figura 2 Média da pontuação de gravidade semanal de prurido, estudo 1 (população mITT)



BOCF= última observação realizada transportada para observação seguinte; mITT=população intenção de tratar modificada

A magnitude dos resultados de eficácia observados à semana 24 de tratamento foi comparável ao observado na semana 12:

Para a dose de 300 mg, nos estudos 1 e 3, a redução média desde o valor de base na pontuação de gravidade semanal de prurido foi de 9,8 e 8,6, a proporção de doentes com $UAS7 \leq 6$ foi 61,7% e 55,6% e a proporção de doentes com resposta completa ($UAS7=0$) foi 48,1% e 42,5%, respetivamente, (todas $p < 0,0001$, quando comparado a placebo).

Os dados de ensaios clínicos em adolescentes (12 a 17 anos) incluíram um total de 39 doentes, dos quais 11 receberam a dosagem de 300 mg. Os resultados para a dosagem de 300 mg estão disponíveis para 9 doentes na semana 12 e 6 doentes na semana 24, e mostram uma magnitude de resposta semelhante para o tratamento com omalizumab em comparação com a população adulta. A média da alteração do valor de base na pontuação de gravidade semanal de prurido mostra uma redução de 8,25 na semana 12 e de 8,95 na semana 24. As taxas de resposta são: 33% na semana 12 e 67% na semana 24 para $UAS7=0$, e 56% na semana 12 e 67% na semana 24 para $UAS7 \leq 6$.

Num estudo de 48 semanas, 206 doentes com idade entre 12 e 75 anos foram incluídos num período de tratamento aberto de 24 semanas com omalizumab 300 mg a cada 4 semanas. Os doentes que responderam ao tratamento neste período aberto foram aleatorizados para receberem omalizumab 300 mg (81 doentes) ou placebo (53 doentes) a cada 4 semanas por mais 24 semanas.

Dos doentes que permaneceram em tratamento com omalizumab durante 48 semanas, 21% apresentaram declínio clínico (pontuação $UAS7 \geq 12$ durante pelo menos 2 semanas consecutivas após a aleatorização entre as semanas 24 e 48), *versus* 60,4% dos doentes tratados com placebo na semana 48 (diferença -39,4%, $p < 0,0001$, IC 95%: -54,5%, -22,5%).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do omalizumab foi estudada com doentes adultos e adolescentes que sofrem de asma alérgica assim como em doentes adultos com RSCcPN e doentes adultos e adolescentes com UCE. As características farmacocinéticas gerais de omalizumab são semelhantes nestas populações de doentes.

Absorção

Após administração subcutânea, o omalizumab é absorvido com uma biodisponibilidade absoluta média de 62%. Após uma dose subcutânea única, em doentes adultos e adolescentes com asma ou UCE, o omalizumab foi absorvido lentamente, chegando a concentrações máximas após uma média de 6-8 dias. Em doentes com asma, após a administração de múltiplas doses de omalizumab, as áreas sob a curva de tempo/concentração, desde o dia 0 ao dia 14 no estado estacionário, foram até 6 vezes maiores que aquelas após a primeira dose.

A farmacocinética de omalizumab é linear para doses superiores a 0,5 mg/kg. Após doses de 75 mg, 150 mg ou 300 mg a cada 4 semanas em doentes com UCE, as concentrações séricas de omalizumab aumentaram proporcionalmente com o nível da dose.

A administração de Xolair, fabricado como formulação liofilizada ou líquida, resultou em perfis de concentração sérica-tempo de omalizumab semelhantes.

Distribuição

In-vitro, o omalizumab forma complexos de tamanho limitado com as IgE. Não foram observados, *in-vitro* ou *in-vivo*, complexos precipitantes ou de peso molecular maiores que um milhão de Daltons. Com base na farmacocinética das populações, a distribuição de omalizumab foi semelhante nos doentes com asma alérgica e doentes com UCE. O volume de distribuição aparente, em doentes com asma após a administração subcutânea, foi de 78 ± 32 ml/kg.

Eliminação

A depuração do omalizumab envolve os processos de eliminação das IgG, assim como processos de eliminação via ligações específicas ou formação de complexos com o seu ligando alvo, IgE. A eliminação hepática de IgG inclui a degradação no sistema reticuloendotelial e nas células endoteliais. A IgG intacta também é excretada na biliar. Em doentes com asma o tempo de semivida de eliminação do omalizumab rondou os 26 dias, com a depuração aparente média de $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dia. A duplicação do peso corporal aproximadamente duplica a depuração aparente. Em doentes com UCE, com base em simulações farmacocinéticas na população, a eliminação de semivida de omalizumab sérico no estado estacionário é em média 24 dias e a depuração aparente no estado estacionário para um doente de 80 kg de peso foi 3,0 ml/kg/dia.

Características das populações de doentes

Idade, Raça, Sexo, Índice de Massa Corporal

Doentes com asma alérgica e rinosinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

A farmacocinética da população de omalizumab foi analisada para avaliar os efeitos das características demográficas. A análise desta informação limitada sugere que não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com asma para a idade (6-76 anos para doentes com asma alérgica; 18 a 75 anos para doentes com RSCcPN), raça/etnia, sexo ou índice de massa corporal (ver secção 4.2).

Doentes com UCE

Os efeitos das características demográficas e outros fatores na exposição omalizumab foram avaliados com base na farmacocinética da população. Além disso, os efeitos das covariáveis foram avaliados através da análise da relação entre as concentrações de omalizumab e as respostas clínicas. Estas análises sugerem que não são necessários ajustes de doses em doentes com UCE para idade (12-75 anos), raça/etnia, género, peso corporal, índice de massa corporal, valor de base IgE, autoanticorpos anti-FcεRI ou uso concomitante de anitistamínicos ou LTRAs.

Insuficiência hepática ou renal

Não existe informação de farmacocinética ou farmacodinâmica em doentes com asma alérgica ou UCE com insuficiência renal ou hepática (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A segurança do omalizumab foi estudada com o macaco *Cynomolgus*, uma vez que o omalizumab se liga à IgE do *Cynomolgus* e humana com a mesma afinidade. Foram detetados anticorpos ao omalizumab em alguns macacos após administração subcutânea repetida ou administração intravenosa. No entanto não foi observada nenhuma toxicidade aparente, como a doença mediada por imunocomplexos ou a citotoxicidade dependente do complemento. Não existiram evidências de uma resposta anafilática devido à desgranulação dos mastócitos em macacos *Cynomolgus*.

A administração crónica de omalizumab em doses até 250 mg/kg (pelo menos 14 vezes a dose máxima clínica recomendada em mg/kg, de acordo com a tabela posológica recomendada) foi bem tolerada em primatas não-humanos (animais adultos e jovens), com a exceção de diminuição de plaquetas sanguíneas dose dependente e idade dependente, com maior sensibilidade em animais jovens. A concentração sérica requerida para obter uma diminuição de 50% de plaquetas do valor de base num macaco *Cynomolgus* adulto foi aproximadamente 4 a 20 vezes mais elevada que a concentração clínica sérica máxima esperada. Adicionalmente, foram observadas nos locais de injeção hemorragias agudas e inflamações, nos macacos *Cynomolgus*.

Não foram conduzidos estudos padrão de carcinogenicidade com omalizumab.

Em estudos de reprodução com macacos *Cynomolgus*, doses subcutâneas até 75 mg/kg por semana (pelo menos 8 vezes a dose máxima clínica recomendada em mg/kg durante um período superior a 4 semanas) não mostraram toxicidade maternal, embriotoxicidade ou teratogenicidade quando administrada em toda a organogénese e não demonstraram efeitos adversos no crescimento fetal ou neonatal, quando administradas ao longo do período final da gestação, parto ou aleitamento.

O omalizumab é excretado no leite materno, nos macacos *Cynomolgus*. As concentrações de omalizumab presentes no leite foram 0,15% da concentração sérica materna.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloridrato de arginina
Cloridrato de histidina monohidratado
Histidina
Polissorbato 20
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

18 meses.

O produto pode ser mantido a 25°C por um total de 48 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Xolair 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia (agulha inclusa de calibre 26, protecção roxa da seringa)

Xolair 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia é fornecido como 1 ml de solução numa seringa pré-cheia (vidro tipo I) com uma agulha inclusa de calibre 26 (aço inoxidável), êmbolo (tipo I) e tampa rígida da agulha.

Tamanhos de embalagens: embalagens contendo 1 seringa pré-cheia, e embalagens múltiplas contendo 4 (4 x 1); 6 (6 x 1) seringas pré-cheias ou 10 (10 x 1) seringas pré-cheias.

Xolair 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia (agulha inclusa de calibre 27, êmbolo roxo)

Xolair 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia é fornecido como 1 ml de solução numa seringa pré-cheia (vidro tipo I) com uma agulha inclusa de calibre 27 (aço inoxidável), êmbolo (tipo I) e tampa rígida da agulha.

Tamanhos de embalagens: embalagens contendo 1 seringa pré-cheia, e embalagens múltiplas contendo 3 (3 x 1) ou 6 (6 x 1) seringas pré-cheias.

Xolair 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Xolair 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia é fornecido como 2 ml de solução numa seringa pré-cheia (vidro tipo I) com uma agulha inclusa de calibre 27 (aço inoxidável), êmbolo (tipo I) e tampa rígida da agulha.

Tamanhos de embalagens: embalagens contendo 1 seringa pré-cheia, e embalagens múltiplas contendo 3 (3 x 1) ou 6 (6 x 1) seringas pré-cheias.

Xolair 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Xolair 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia é fornecido como 1 ml de solução numa seringa pré-cheia (vidro tipo I) com uma agulha inclusa de calibre 27 (aço inoxidável), êmbolo (tipo I) e tampa rígida da agulha.

Tamanhos de embalagens: embalagens contendo 1 caneta pré-cheia, e embalagens múltiplas contendo 3 (3 x 1) ou 6 (6 x 1) canetas pré-cheias.

Xolair 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Xolair 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia é fornecido como 2 ml de solução numa seringa pré-cheia (vidro tipo I) com uma agulha inclusa de calibre 27 (aço inoxidável), êmbolo (tipo I) e tampa rígida da agulha.

Tamanhos de embalagens: embalagens contendo 1 caneta pré-cheia, e embalagens múltiplas contendo 3 (3 x 1) ou 6 (6 x 1) canetas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Seringa pré-cheia

A seringa pré-cheia de utilização única é para uso individual. Deve ser retirada do frigorífico 30 minutos antes da injeção, para que atinja a temperatura ambiente.

Caneta pré-cheia

A caneta pré-cheia de utilização única é para uso individual. Deve ser retirada do frigorífico 30 minutos antes da injeção, para que atinja a temperatura ambiente.

Instruções de eliminação

Coloque a seringa ou caneta usada imediatamente num recipiente de eliminação apropriado.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Xolair 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia

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 solução injetável em seringa pré-cheia

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

Xolair 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia

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

Xolair 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia

EU/1/05/319/015
EU/1/05/319/016
EU/1/05/319/017

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de outubro de 2005

Data da última renovação: 22 de junho de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 75 mg pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis contém 75 mg de omalizumab*.

Após reconstituição, um frasco para injetáveis contém 125 mg/ml de omalizumab (75 mg em 0,6 ml).

*Omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, produzido em linhas celulares de mamíferos de ovário de hamster Chinês por tecnologia de DNA recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável

Pó: liofilizado branco a esbranquiçado

Solvente: solução límpida e incolor

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Asma alérgica

Xolair é indicado em adultos, adolescentes e crianças (6 a <12 anos de idade).

O tratamento com Xolair só deve ser considerado para doentes com asma mediada pela IgE (imunoglobulina E) devidamente estabelecida (ver secção 4.2).

Adultos e adolescentes (12 anos de idade e mais velhos)

Xolair é indicado em terapêutica complementar para melhorar o controlo da asma em doentes com asma alérgica grave persistente, que revelem um teste cutâneo positivo ou reatividade *in-vitro* ao aeroalergeno perenial, que tenham a função pulmonar reduzida ($FEV_1 < 80\%$) assim como sintomas frequentes diurnos e despertares noturnos, e que tenham tido múltiplas exacerbações graves asmáticas documentadas apesar de medicados com doses diárias elevadas de corticosteroides inalados e um agonista beta-2 de longa duração inalado.

Crianças (6 a <12 anos de idade)

Xolair é indicado em terapêutica complementar para melhorar o controlo da asma em doentes com asma alérgica grave persistente, que revelem um teste cutâneo positivo ou reatividade *in-vitro* ao aeroalergeno perenial e sintomas diurnos frequentes ou despertares noturnos, e que tenham tido múltiplas exacerbações graves asmáticas documentadas apesar de medicados com doses diárias elevadas de corticosteroides inalados e um agonista beta-2 de longa ação inalado.

Rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

Xolair é indicado como terapêutica complementar aos corticosteroides intranasais (CIN) para o tratamento de adultos (18 anos de idade e mais velhos) com RSCcPN grave, para os quais a terapêutica com CIN não proporciona um controlo adequado da doença.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por médicos experientes no diagnóstico e tratamento da asma grave persistente ou rinosinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN).

Posologia

A posologia para a asma alérgica e para a RSCcPN segue os mesmos princípios posológicos. A dose apropriada e a frequência de utilização de omalizumab para estas condições são determinadas pela IgE (UI/ml) de base, medida antes do início do tratamento, conjuntamente com o peso corporal (kg). Antes da administração da dose inicial, os doentes devem ter determinado os seus níveis de IgE, por qualquer ensaio de soro comercial de IgE total, para a determinação da sua dosagem. Com base nestas medidas, podem ser necessários 75 a 600 mg de omalizumab em 1 a 4 injeções por cada administração.

Doentes com asma alérgica e níveis basais de IgE menores que 76 UI/ml tiveram menores probabilidades de sentir benefícios (ver secção 5.1). Antes de iniciar o tratamento os médicos prescritores devem assegurar-se que os doentes adultos e adolescentes com IgE abaixo de 76 UI/ml e crianças (6 a <12 anos de idade) com IgE abaixo de 200 UI/ml tenham reatividade *in-vitro* (RAST) inequívoca a um alérgeno perenial.

Veja na tabela 1 os valores de conversão de dose e nas tabelas 2 e 3 os planos de determinação de dose.

Os doentes cujos níveis de IgE basal ou peso corporal em quilogramas estejam fora dos limites da tabela de doses não devem utilizar omalizumab.

A dose máxima recomendada é de 600 mg de omalizumab cada duas semanas.

Tabela 1 Conversão da dose em número de frascos para injetáveis, número de injeções e volume total de injeção para cada administração

Dose (mg)	Número de frascos		Número de injeções	Volume total de injeção (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 = dose máxima disponibilizada por frasco (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = dose máxima disponibilizada por frasco (Xolair 150 mg).

^c ou use 0,6 ml de um frasco de 150 mg.

Tabela 2 ADMINISTRAÇÃO CADA 4 SEMANAS. Doses de omalizumab (miligramas por dose) administradas por injeção subcutânea cada 4 semanas

IgE Basal (IU/ml)	Peso corporal (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	ADMINISTRAÇÃO CADA 2 SEMANAS VER TABELA 3									
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										
>1100-1200										

*Pesos corporais abaixo de 30 kg não foram estudados nos ensaios principais para RSCcPN.

Tabela 3 ADMINISTRAÇÃO CADA 2 SEMANAS. Doses de omalizumab (miligramas por dose) administradas por injeção subcutânea cada 2 semanas

IgE Basal (IU/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRAÇÃO CADA 4 SEMANAS VER TABELA 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500						375	375	525	600	
>500-600					375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	Dados insuficientes para recomendar uma dose				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

*Pesos corporais abaixo de 30 kg não foram estudados nos ensaios principais para RSCcPN.

Duração do tratamento, monitorização e ajuste de dose

Asma alérgica

Xolair destina-se a tratamento de longa duração. Os ensaios clínicos demonstraram que demora pelo menos 12-16 semanas até que o tratamento mostre eficácia. Os doentes devem ser avaliados pelo seu médico 16 semanas após o início do tratamento, para verificar a eficácia do mesmo, antes de serem administradas mais injeções. A decisão de continuar o tratamento após as 16 semanas, ou em ocasiões subsequentes, deve ser baseada na observação de uma melhoria marcada no controlo geral da asma (ver secção 5.1, Avaliação geral médica da eficácia do tratamento).

Rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

Em ensaios clínicos para RSCcPN, foram observadas alterações de polipose nasal e no de congestão nasal às 4 semanas. A necessidade de continuação da terapêutica deve ser reavaliada periodicamente com base na gravidade da doença e no nível de controlo de sintomas do doente.

Asma alérgica e rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

A descontinuação do tratamento resulta geralmente no regresso a níveis elevados de IgE livre e sintomas associados. Os níveis de IgE total são elevados durante o tratamento e mantêm-se elevados até um ano após a sua descontinuação. Assim, o teste repetido de níveis de IgE durante o tratamento não deve ser utilizado como guia para a determinação da dose. A determinação da dose, após as interrupções de tratamento que durem menos de um ano, deve ser baseada em níveis séricos de IgE obtidos aquando da determinação da dose inicial. Os níveis séricos de IgE total podem ser avaliados novamente para determinação da dose se o tratamento tiver sido interrompido por um ano ou mais.

As doses devem ser ajustadas para alterações significativas de peso corporal (ver tabelas 2 e 3).

Populações especiais

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Os dados disponíveis sobre a utilização de omalizumab em doentes com mais de 65 anos são limitados, mas não existe evidência de que os doentes idosos necessitem de uma dose diferente da recomendada em doentes adultos mais jovens.

Compromisso renal ou hepático

Não existem estudos sobre o efeito do compromisso das funções hepática ou renal na farmacocinética de omalizumab. Uma vez que a depuração do omalizumab, em doses clínicas, é dominada pelo sistema reticuloendotelial (SRE), é improvável que seja alterada por compromisso renal ou hepático. Enquanto não existem recomendações particulares de ajuste de dose para estes doentes, omalizumab deve ser administrado com precaução (ver secção 4.4).

População pediátrica

Na asma alérgica, a segurança e eficácia de omalizumab em doentes com idade inferior a 6 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Na RSCcPN, a segurança e eficácia de omalizumab em doentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Apenas para administração subcutânea. Omalizumab não pode ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

A administração de doses superiores a 150 mg (Tabela 1) deve ser dividida em dois ou mais locais de injeção.

Xolair pó e solvente para solução injetável destina-se apenas a administração por um profissional de saúde.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6 e também a secção de informação para os profissionais de saúde no folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registados.

Gerais

Omalizumab não é indicado para o tratamento de exacerbações asmáticas agudas, broncospasmos agudos e estado de mal asmático.

Omalizumab não foi estudado em doentes com síndrome de hiperimunoglobulina E ou aspergilose broncopulmonar alérgica ou para a prevenção de reações anafiláticas, incluindo aquelas provocadas por alergia a alimentos, dermatite atópica ou rinite alérgica. Omalizumab não está indicado para o tratamento destas condições.

A terapêutica com omalizumab não foi estudada em doentes com doenças autoimunes, condições mediadas por imuno-complexos ou compromisso renal ou hepático pré-existente (ver secção 4.2). Recomenda-se precaução especial quando administrar omalizumab a esta população de doentes.

Não é recomendada a descontinuação abrupta de corticosteroides sistémicos ou inalados após o início da terapia com omalizumab na asma alérgica ou RSCcPN. A diminuição da dose de corticosteroides deverá ser realizada sob supervisão direta de um médico e poderá ter que ser efetuada gradualmente.

Doenças do sistema imunitário

Reações alérgicas de tipo I

Podem ocorrer reações alérgicas de tipo I locais ou sistémicas, incluindo anafilaxia e choque anafilático, aquando da utilização de omalizumab, mesmo após tratamento prolongado. Porém, a maioria destas reações ocorreram durante as primeiras 2 horas após a primeira e subsequentes administrações de omalizumab. No entanto, algumas iniciaram-se após as 2 horas e até mesmo após as 24 horas que seguiram à injeção. A maioria das reações anafiláticas ocorreram nas primeiras 3 doses de omalizumab. História de anafilaxia não relacionada com omalizumab pode ser um fator de risco para anafilaxia após a administração de omalizumab. Assim, os medicamentos para o tratamento das reações anafiláticas devem estar sempre disponíveis para utilização imediata após a administração de omalizumab. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave, a administração de omalizumab deve ser descontinuada imediatamente e iniciada terapia apropriada. Os doentes devem ser informados de que tais reações são possíveis e de que devem procurar assistência médica imediata se ocorrerem reações alérgicas.

Em ensaios clínicos foram detetados anticorpos para o omalizumab num número reduzido de doentes (ver secção 4.8). A relevância clínica destes anticorpos anti-omalizumab não é bem entendida.

Doença do soro

Foram observados casos de doença do soro e reações tipo-doença do soro, que são reações alérgicas retardadas tipo III, em doentes tratados com anticorpos monoclonais humanizados, incluindo o omalizumab. O mecanismo fisiopatológico sugerido inclui formação e deposição de imunocomplexos devido ao desenvolvimento de anticorpos contra o omalizumab. O início surge tipicamente 1-5 dias após a administração da primeira injeção ou injeções subsequentes, e também após tratamento de longa duração. Os sintomas sugestivos de doença do soro incluem artrite/artralgias, erupções cutâneas (urticária ou outras formas), febre e linfadenopatia. Os anti-histamínicos e os corticosteroides podem ser úteis na prevenção e tratamento desta doença, e os doentes devem ser advertidos para notificarem quaisquer sintomas suspeitos.

Síndrome de Churg-Strauss e síndrome hipereosinofílica

Os doentes com asma grave podem raramente apresentar síndrome sistémico hipereosinofílico ou vasculite granulomatosa eosinofílica alérgica (síndrome de Churg-Strauss), sendo ambos habitualmente tratados com corticosteroides sistémicos.

Em casos raros, os doentes em terapia com medicamentos antiasmáticos, incluindo omalizumab, podem apresentar ou desenvolver eosinofilia sistémica e vasculite. Estes acontecimentos estão habitualmente associados à redução da terapêutica com corticosteroides orais.

Nestes doentes, os médicos devem estar alerta para o desenvolvimento de eosinofilia marcada, *rash* vasculítico, agravamento dos sintomas pulmonares, anomalias dos seios paranasais, complicações cardíacas e/ou neuropatia.

Deve ser considerada a descontinuação do omalizumab em todos os casos graves com as perturbações do sistema imunitário acima mencionadas.

Infeções parasitárias (helmínticas)

A IgE pode estar envolvido na resposta imunológica a algumas infeções helmínticas. Um estudo, controlado por placebo, mostrou que doentes com alto risco crónico de infeções helmínticas têm uma taxa de infeção ligeiramente aumentada com o omalizumab, embora o decurso, gravidade e resposta ao tratamento da infeção não tenham sido alterados. A taxa de infeção helmíntica no programa clínico total, que não foi desenhado para detetar estas infeções, foi menor que 1 em 1 000 doentes. No entanto, deve ser garantido cuidado a doentes com alto risco de infeção helmíntica, em particular quando em viagem a áreas onde as infeções helmínticas são endémicas. Se os doentes não responderem ao tratamento anti-helmíntico recomendado, deve ser considerada a descontinuação de omalizumab.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Omalizumab pode, indiretamente, reduzir a eficácia de medicamentos para o tratamento de helmintíases ou outras infeções parasitárias, dado que a IgE pode estar envolvida na resposta imunológica a algumas infeções helmínticas (ver secção 4.4).

As enzimas do citocromo P450, bombas de efluxo e mecanismos de ligação proteica não estão envolvidos na depuração de omalizumab, assim existe um potencial de interação medicamentosa pequeno. Não foram realizados estudos de interação medicamentosa ou vacinas com omalizumab. Não existe nenhuma razão farmacológica para esperar que a medicação normalmente prescrita para o tratamento da asma ou RSCcPN vá interagir com omalizumab.

Asma alérgica

Omalizumab foi frequentemente utilizado em ensaios clínicos conjuntamente com corticosteroides orais e inalados, agonistas beta de longa e curta duração inalados, modificadores dos leucotrienos, teofilinas e antihistamínicos orais. Não existiu nenhuma indicação que a segurança de omalizumab tenha sido alterada com estes medicamentos antiasmáticos de uso comum. Existe informação limitada sobre a utilização de omalizumab em associação com a imunoterapia específica (terapia de hipossensibilização). Num ensaio clínico em que omalizumab foi coadministrado com imunoterapia, a segurança e eficácia de omalizumab em associação com imunoterapia específica não foram diferentes das observadas com omalizumab isoladamente.

Rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

Omalizumab foi utilizado em estudos clínicos conjuntamente com um *spray* de mometasona intranasal, de acordo com o protocolo. Outros medicamentos concomitantes frequentemente utilizados incluíram outros corticosteroides intranasais, broncodilatadores, antihistamínicos, antagonistas dos recetores dos leucotrienos, adrenérgicos/simpaticomiméticos e anestésicos locais nasais. Não houve indicação de que a segurança de omalizumab tenha sido alterada pela utilização concomitante destes outros medicamentos habitualmente utilizados.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma quantidade moderada de dados em mulheres grávidas (entre 300-1.000 resultados de gravidez) baseada em registos de gravidez e notificações espontâneas pós-comercialização, indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal. Um estudo prospetivo de registo de gravidez (EXPECT) em 250 mulheres grávidas com asma expostas a omalizumab mostrou que a prevalência de anomalias congénitas *major* foi semelhante (8,1% vs. 8,9%) entre doentes envolvidos no EXPECT e os com doença correspondente (asma moderada a grave). A interpretação dos dados pode ser influenciada por limitações metodológicas do estudo, incluindo o número reduzido da amostra e o desenho de estudo não aleatorizado.

O omalizumab atravessa a barreira da placenta. Contudo, os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O omalizumab tem sido associado a um decréscimo, dependente da idade, de plaquetas sanguíneas em primatas não humanos, com sensibilidade relativa acrescida em animais juvenis (ver secção 5.3).

Se clinicamente necessário, a utilização de omalizumab pode ser considerada durante a gravidez.

Amamentação

As imunoglobulinas G (IgGs) encontram-se presentes no leite humano e como tal é espetável que o omalizumab se encontre presente no leite humano. Os dados disponíveis em primatas não humanos mostraram excreção de omalizumab no leite (ver secção 5.3).

O estudo EXPECT, com 154 crianças que tinham sido expostas a omalizumab durante a gravidez e durante a amamentação não revelou efeitos adversos no lactente. A interpretação dos dados pode ser influenciada por limitações metodológicas do estudo, incluindo o número reduzido da amostra e o desenho de estudo não aleatorizado.

As proteínas G da imunoglobulina, quando administradas oralmente, sofrem proteólise intestinal e apresentam baixa biodisponibilidade. Não são esperados efeitos sobre os recém-nascidos e lactentes. Consequentemente, se clinicamente necessário, a utilização de omalizumab pode ser considerada durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados de fertilidade humana para o omalizumab. Em estudos não clínicos de fertilidade especificamente desenhados em primatas não-humanos, incluindo estudos de acasalamento, não foi observada diminuição da fertilidade masculina ou feminina após administração repetida de doses de omalizumab até 75 mg/kg. Adicionalmente, não foram observados efeitos genotóxicos num estudo não clínico separado de genotoxicidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de omalizumab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Asma alérgica e rinosinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

Resumo do perfil de segurança

Durante os ensaios clínicos na asma alérgica em adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais, os efeitos indesejáveis observados mais frequentemente foram cefaleias e reações no local de injeção, incluindo dor, inchaço, eritema e prurido. Em ensaios clínicos em crianças com idades entre 6 e <12 anos de idade, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleias, pirexia e dor abdominal superior. A maioria dos efeitos foram ligeiros a moderados em gravidade. Em ensaios clínicos em doentes com idade ≥ 18 anos com RSCcPN, as reações adversas mais frequentemente reportadas foram cefaleias, tonturas, artralguas, dor abdominal superior e reações no local da injeção.

Resumo tabelado das reações adversas

A tabela 4 lista as reações adversas verificadas nos estudos clínicos, na população total de segurança de asma alérgica e RSCcPN tratada com Xolair, de acordo com o sistema MedDRA de classes de sistemas de órgãos e frequência. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As categorias de frequência são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raros ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) e muito raros ($< 1/10\ 000$). As reações notificadas no âmbito da experiência após comercialização estão listados com frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4 Reações adversas na asma alérgica e RSCcPN

Infeções e infestações	
Pouco frequentes	Faringite
Raros	Infeções parasitárias
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Desconhecido	Trombocitopenia idiopática, incluindo casos graves
Doenças do sistema imunitário	
Raros	Reações anafiláticas, outras condições alérgicas graves, desenvolvimento de anticorpos antiomalizumab
Desconhecidos	Doenças séricas, que podem incluir febre e linfadenopatia
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Cefaleias*
Pouco frequentes	Síncope, parestesias, sonolência, tonturas [#]
Vasculopatias	
Pouco frequentes	Hipotensão postural, rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes	Broncospasmo alérgico, tosse
Raros	Edema da laringe
Desconhecido	Vasculite granulomatosa alérgica (i.e. síndrome de Churg-Strauss)
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Dor abdominal superior ^{**#}
Pouco frequentes	Sinais e sintomas de dispepsia, diarreia, náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes	Fotosensibilidade, urticária, erupções cutâneas, prurido
Raros	Angioedema
Desconhecido	Alopécia
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	Artralgias [†]
Raros	Lúpus eritematoso sistêmico (LES)
Desconhecido	Mialgias, edema das articulações
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Pirexia ^{**}
Frequentes	Reações no local da injeção tais como inchaço, eritema, dor, prurido
Pouco frequentes	Condição com características similares à gripe, inchaço nos braços, aumento de peso, fadiga

*: Muito frequentes em crianças com 6 a <12 anos de idade

** : Em crianças com 6 a <12 anos de idade

: Frequentes nos ensaios na polipose nasal

† : Desconhecido nos ensaios na asma alérgica

Descrição das reações adversas selecionadas

Doenças do sistema imunitário

Para mais informação, ver secção 4.4.

Anafilaxia

As reações anafiláticas foram raras no âmbito dos ensaios clínicos. No entanto, considerando os dados de pós-comercialização após pesquisa cumulativa na base de dados de segurança obtiveram-se 898 casos de anafilaxia. Com base numa exposição estimada de 566 923 doentes tratados por ano verificou-se uma taxa de notificação de aproximadamente 0,20%.

Episódios Tromboembólicos Arteriais (ETA)

Em ensaios clínicos controlados e durante a análise interina de um estudo observacional, observou-se um desequilíbrio numérico quanto a ETA. A definição de objetivo composto ETA incluiu acidente vascular cerebral (AVC), crise isquémica transitória, enfarte do miocárdio, angina instável e morte cardiovascular (incluindo morte por causa desconhecida. Na análise final do estudo observacional, a taxa de ETA por 1 000 doentes anos foi de 7,52 (115/15 286 doentes ano) para os doentes tratados com Xolair e de 5,12 (51/9 963 doentes ano) para os doentes controlo. Numa análise multivariada para controlo dos fatores de risco cardiovasculares iniciais disponíveis, a taxa de risco foi de 1,32 (intervalo de confiança 95% 0,91-1,91). Numa análise separada de ensaios clínicos agrupados, que incluiu todos os ensaios clínicos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, com duração igual ou superior a 8 semanas, a taxa de ETA por 1 000 doentes ano foi de 2,69 (5/1 856 doentes ano) para os doentes tratados com Xolair e 2,38 (4/1 680 doentes ano) para os doentes com placebo (razão de incidências 1,13; intervalo de confiança 95% 0,24-5,71).

Plaquetas

Poucos doentes tiveram, nos ensaios clínicos, contagens abaixo do menor limite estabelecido em laboratório. Foram notificados casos isolados de trombocitopenia idiopática, incluindo casos graves, no período de pós-marketing.

Infeções Parasitárias

Um estudo, controlado por placebo, mostrou que doentes com alto risco crónico de infeções helmínticas têm uma taxa de infeção ligeiramente aumentada com o omalizumab, embora o decurso, gravidade e resposta ao tratamento da infeção não tenham sido alterados.

Lúpus eritematoso sistémico

Foram reportados em ensaio clínico e pós-comercialização casos de lúpus eritematoso sistémico (LES) em doentes com asma grave e UCE. A patogénese do LES não está bem compreendida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foi determinada a dose máxima tolerada de Xolair. Foram administradas doses intravenosas unitárias de 4 000 mg em doentes, sem evidência de toxicidade limitativa da dose. A dose cumulativa mais elevada administrada em doentes foi 44 000 mg num período de 20 semanas e esta dose não resultou em efeitos agudos tóxicos.

Se se suspeitar de uma sobredosagem, o doente deve ser monitorizado para quaisquer sinais e sintomas anormais. Deve ser procurado e instituído tratamento médico conforme apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para doenças respiratórias obstrutivas, outros antiasmáticos para uso sistêmico, código ATC: R03DX05

Mecanismo de ação

O omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado derivado de DNA recombinante que se liga seletivamente à imunoglobulina E humana (IgE) e impede a ligação da IgE ao recetor FcεRI (recetor de elevada afinidade para a IgE) nos basófilos e mastócitos, reduzindo assim a quantidade de IgE livre que está disponível para despoletar a cascata alérgica. O anticorpo é uma IgG1, k que contém regiões de estrutura humana aliadas a regiões complementares determinantes de um anticorpo original de murino que se ligam à IgE.

O tratamento de indivíduos com omalizumab provoca uma marcada diminuição (*down-regulation*) dos recetores FcεRI nos basófilos. Omalizumab inibe a inflamação mediada pela IgE, como evidenciado pela diminuição dos eosinófilos no sangue e tecidos e pela redução de mediadores inflamatórios, incluindo a IL-4, IL-5 e IL-13 por células inatas, adaptativas e não imunitárias.

Efeitos farmacodinâmicos

Asma alérgica

A libertação *in-vitro* de histamina de basófilos isolados de indivíduos em tratamento com omalizumab foi reduzida em 90% após a estimulação com um alérgeno, quando comparada com os valores antes do tratamento.

Nos ensaios clínicos em doentes com asma alérgica, os níveis de IgE livres no soro foram reduzidos de uma forma dose-dependente numa hora após a administração da primeira dose, e mantidos entre doses. Um ano após a descontinuação da administração de omalizumab os níveis de IgE voltaram aos obtidos previamente ao tratamento, sem recidiva nos níveis de IgE após o *washout* do fármaco.

Rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

Em ensaios clínicos em doentes com RSCcPN, o tratamento com omalizumab levou a uma redução na IgE livre sérica (aprox. 95%) e um aumento nos níveis séricos de IgE total, numa escala semelhante à observada em doentes com asma alérgica. Os níveis séricos de IgE total aumentaram devido à formação de complexos omalizumab-IgE que têm uma taxa de eliminação mais lenta em comparação com a IgE livre.

Eficácia e segurança clínicas

Asma alérgica

Adultos e adolescentes ≥12 anos de idade

A eficácia e segurança de omalizumab foram demonstradas num estudo duplamente oculto, controlado por placebo de 28 semanas (estudo 1) envolvendo 419 asmáticos alérgicos graves, com idades compreendidas entre os 12-79 anos, que tinham função pulmonar reduzida (FEV₁ prevista de 40-80%) e controlo dos sintomas asmáticos muito deficiente, embora fossem tratados com doses elevadas de corticosteroides inalados e um beta agonista de longa duração. Doentes aptos experimentaram múltiplas exacerbações asmáticas, que requereram tratamento sistémico com corticosteroides, ou que tenham sido hospitalizados ou recorreram a uma unidade de emergência devido a exacerbações asmáticas graves, no ano anterior, apesar de estarem sujeitos a um tratamento contínuo com corticosteroides inalados de doses altas e um agonista beta-2 de longa duração. Omalizumab subcutâneo, ou placebo, foram administrados como terapêutica complementar a >1.000 microgramas de dipropionato de beclometasona (ou equivalente) concomitantemente com um beta2 agonista de longa duração. Foi permitida a utilização do corticosteroide oral, teofilina bem como terapias de manutenção com modificadores de leucotrienos (22%, 27% e 35% de doentes respetivamente).

A taxa de exacerbações asmáticas que requereram tratamento com quantidades elevadas de corticosteroides sistémicos foi o objetivo primário. O omalizumab reduziu a taxa de exacerbações asmáticas em 19% (p=0,153). Avaliações adicionais que mostraram significância estatística (p<0,05) com resultados positivos para omalizumab incluíram reduções nas exacerbações graves (em que a função pulmonar dos doentes foi reduzida abaixo de 60% do melhor nível pessoal e requereram corticosteroides sistémicos) e visitas de emergência relacionadas com asma (compreendendo hospitalizações, idas às urgências e visitas não planeadas ao médico assistente), e melhorias na avaliação geral médica da eficácia do tratamento, qualidade de vida relacionada com a asma (AQL), sintomas asmáticos e função pulmonar.

Numa análise de um subgrupo, doentes com níveis de IgE 76 UI/ml prévios ao tratamento têm maiores probabilidades de experimentar benefícios clínicos significativos com o omalizumab. No estudo 1 o omalizumab reduziu, nestes doentes, as exacerbações em 40% (p=0,002). Além deste facto, mais doentes da população que participou no programa global de omalizumab para a asma grave com níveis de IgE total ≥ 76 UI/ml teve respostas clínicas significativas. A tabela 5 inclui os resultados na população do estudo 1.

Tabela 5 Resultados do estudo 1

	População total do estudo 1	
	Omalizumab N=209	Placebo N=210
Exacerbações asmáticas		
Taxa por período de 28 semanas	0,74	0,92
% redução, valor-p por rácio de taxa	19,4%, p = 0,153	
Exacerbações asmáticas graves		
Taxa por período de 28 semanas	0,24	0,48
% redução, valor-p por rácio de taxa	50,1%, p = 0,002	
Visitas às urgências		
Taxa por período de 28 semanas	0,24	0,43
% redução, valor-p por rácio de taxa	43,9%, p = 0,038	
Avaliação geral médica		
% respostas*	60,5%	42,8%
Valor de p**	<0,001	
Melhorias na AQL		
% de doentes com melhoria $\geq 0,5$	60,8%	47,8%
Valor de p	0,008	

* melhorias assinaláveis ou controlo completo

** valor de p para a distribuição geral da avaliação

O estudo 2 mostrou a eficácia e segurança de omalizumab numa população de 312 asmáticos alérgicos graves, que assemelhou a população no estudo 1. O tratamento com omalizumab neste estudo aberto levou a uma redução de 61% da taxa de exacerbações asmáticas clinicamente significativas, comparada apenas com a terapia utilizada atualmente.

Quatro grandes estudos de suporte controlados por placebo com durações de 28 a 52 semanas, em 1.722 adultos e adolescentes (estudo 3,4,5,6) verificaram a eficácia e segurança de omalizumab em doentes com asma grave persistente. A maioria dos doentes estavam inadequadamente controlados, mas estavam a receber menos terapia concomitante para a asma que os doentes nos estudos 1 e 2. Os estudos 3-5 utilizaram a exacerbação como objetivo primário, e o estudo 6 avaliou primeiro a quantidade de corticosteroides inalados.

Nos estudos 3, 4 e 5 os doentes tratados com omalizumab tiveram reduções na taxas de exacerbação da asma de 37,5% ($p=0,027$), 40,3% ($p<0,001$) e 57,6% ($p<0,001$) respetivamente, comparadas com placebo.

No estudo 6, foi observada uma significativa quantidade de doentes no grupo omalizumab que puderam diminuir a sua dose de fluticasona até ≤ 500 microgramas/dia sem deterioração do controlo da asma (60,3%) comparados com o grupo placebo (45,8%, $p<0,05$).

Os valores de qualidade de vida foram medidos utilizando o *Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire*. Para todos os 6 estudos existiram melhorias estatisticamente significativas do valor de base de qualidade de vida para os doentes omalizumab *versus* o grupo placebo ou controlo.

Avaliação geral médica da eficácia do tratamento:

A avaliação geral médica foi realizada em cinco dos estudos acima descritos como uma avaliação geral do controlo da asma, realizado pelo médico assistente. O médico foi capaz de levar em conta o PEF (débito expiratório máximo), sintomas diurnos e noturnos, utilização de medicamento de emergência, espirometria e exacerbações. Em todos os cinco estudos foi estabelecido que uma proporção significativamente maior de doentes tratados com omalizumab conseguiu uma marcada melhoria ou controlo completo da sua asma, comparativamente com os doentes tratados com placebo.

Crianças com 6 a <12 anos de idade

O principal suporte para a segurança e eficácia de omalizumab no grupo etário dos 6 a <12 anos provém de um estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo (estudo 7).

O estudo 7 foi um estudo controlado por placebo que incluiu um subgrupo específico ($N=235$) de doentes conforme definido na atual indicação, que foram tratados com doses elevadas de corticosteroides inalados (equivalente a ≥ 500 $\mu\text{g}/\text{dia}$ de fluticasona) juntamente com um agonista beta de longa duração.

Uma exacerbação clinicamente significativa foi definida como um agravamento dos sintomas da asma avaliado clinicamente pelo investigador, requerendo duplicação da dose basal de corticosteroides inalados durante pelo menos 3 dias e/ou tratamento de recurso com corticosteroides sistémicos (orais ou intravenosos) durante pelo menos 3 dias.

Num subgrupo específico de doentes tratado com doses elevadas de corticosteroides inalados, o grupo omalizumab teve uma taxa de exacerbações da asma com significado clínico estatisticamente inferior à do grupo placebo. Às 24 semanas, as diferenças nas taxas de exacerbação entre grupos de tratamento representaram um decréscimo de 34% (rácio 0,662, $p = 0,047$) relativamente ao placebo para os doentes em omalizumab. No segundo período de tratamento de 28 semanas em dupla ocultação, a diferença nas taxas de exacerbação entre grupos de tratamento representaram um decréscimo de 63% (rácio 0,37, $p<0,001$) relativamente ao placebo para os doentes em omalizumab.

Durante o período de tratamento em dupla ocultação de 52 semanas (incluindo a fase fixa de 24 semanas com esteroides e a fase de 28 semanas de ajuste de esteroides), a diferença nas taxas de exacerbação entre os grupos de tratamento representou um decréscimo relativo de 50% (rácio 0,504, $p<0,001$) nas exacerbações para os doentes em omalizumab.

O grupo omalizumab apresentou maiores decréscimos na utilização de agonistas beta como medicamento de recurso do que o grupo placebo no final do período de tratamento de 52 semanas, ainda que a diferença entre grupos de tratamento não tenha sido estatisticamente significativa. Para a avaliação global da eficácia do tratamento no final do período de 52 semanas de tratamento em dupla ocultação no subgrupo de doentes graves com doses elevadas de corticosteroides inalados mais agonistas beta de longa duração, a proporção de doentes que classificou a eficácia do tratamento como “excelente” foi superior e as proporções que classificaram a eficácia do tratamento como “moderada” ou “má” diminuíram no grupo omalizumab comparativamente com o grupo placebo; a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$), enquanto não existiram diferenças entre os grupos omalizumab e placebo para as classificações subjetivas de Qualidade de Vida pelos doentes.

Rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

A segurança e eficácia de omalizumab foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, com dupla ocultação, controlados por placebo em doentes com RSCcPN (Tabela 7). Os doentes receberam omalizumab ou placebo por via subcutânea, a cada 2 ou 4 semanas (ver secção 4.2). Todos os doentes receberam terapêutica com mometasona intranasal ao longo do estudo. A cirurgia sino-nasal prévia ou a utilização prévia de corticosteroides sistémicos não foram requisitos necessários para a inclusão nos estudos. Os doentes receberam omalizumab ou placebo durante 24 semanas, seguidas por um período de seguimento de 4 semanas. As características demográficas e basais, incluindo comorbilidades alérgicas, estão descritas na Tabela 6.

Tabela 6 Características demográficas e basais dos estudos na polipose nasal

Parâmetro	Polipose nasal - estudo 1 N=138	Polipose nasal - estudo 2 N=127
Idade média (anos) (DP)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% Sexo masculino	63,8	65,4
Doentes com utilização de corticosteroides sistémicos no ano anterior (%)	18,8	26,0
Score de pólipos nasais por endoscopia bilateral (NPS): média (DP), intervalo 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Score de congestão nasal (NCS): média (DP), intervalo 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Score de perda de olfato: média (DP), intervalo 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Score total SNOT-22: média (DP) intervalo 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Eosinófilia (células/ μ l): média (DP)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
IgE total UI/ml: média (DP)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Asma (%)	53,6	60,6
Ligeira (%)	37,8	32,5
Moderada (%)	58,1	58,4
Grave (%)	4,1	9,1
Doença respiratória exacerbada pela aspirina (%)	19,6	35,4
Rinite alérgica	43,5	42,5

DP = desvio padrão; SNOT-22 = Questionário Sino-Nasal 22 (*Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire*); IgE = Imunoglobulina E; UI = unidades internacionais. Scores mais elevados de NPS, NCS e SNOT-22 indicam maior gravidade da doença.

Os objetivos co-primários foram o *score* de pólipos nasais por endoscopia bilateral (NPS) e a média dos *scores* de congestão nasal diária (NCS) à semana 24. Em ambos os estudos 1 e 2, na polipose nasal, os doentes que receberam omalizumab apresentaram melhorias superiores estatisticamente significativas desde a *baseline* até à semana 24 no NPS e na média do NCS semanal, do que os doentes que receberam placebo. Os resultados dos estudos 1 e 2 na polipose nasal são apresentados na Tabela 7.

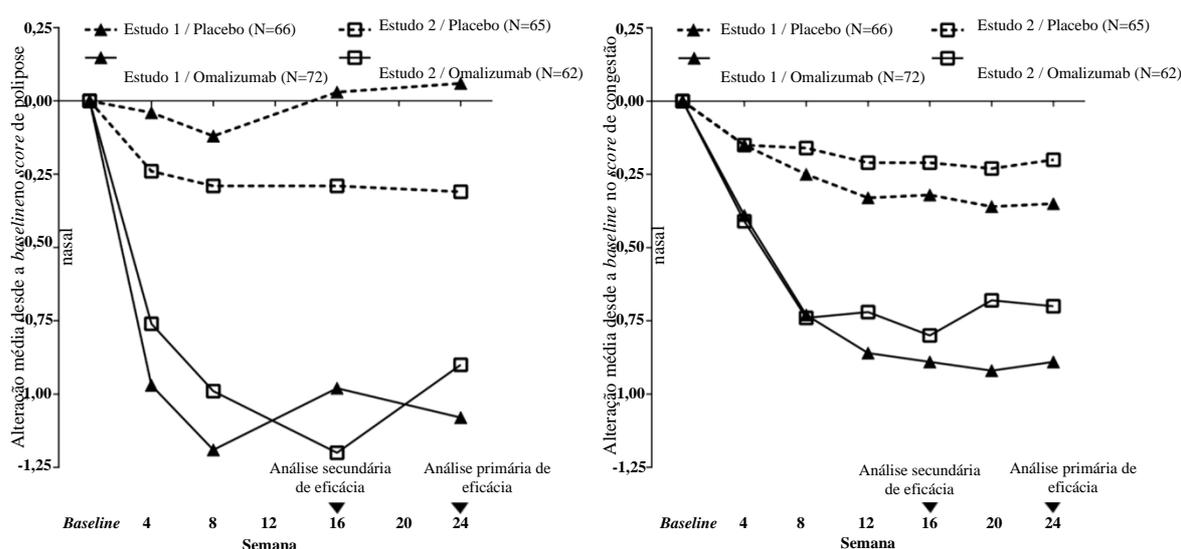
Tabela 7 Alterações nos *scores* clínicos desde os valores basais à semana 24, no estudo 1, na polipose nasal, estudo 2 na polipose nasal e dados agregados

	Polipose nasal estudo 1		Polipose nasal estudo 2		Polipose nasal resultados agregados	
	Placebo	Omalizum ab	Placebo	Omalizum ab	Placebo	Omalizum ab
N	66	72	65	62	131	134
<i>Score</i> de polipose nasal						
<i>Baseline</i> média	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Alteração média dos mínimos quadrados (LS) à semana 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Diferença (95% IC)	-1.14 (-1,59; -0,69)		-0.59 (-1,05; -0,12)		-0,86 (-1,18; -0,54)	
Valor p	<0,0001		0,0140		<0,0001	
Média de 7 dias do <i>score</i> diário de congestão nasal						
<i>Baseline</i> média	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Alteração média de mínimos quadrados (LS) à semana 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Diferença (95% IC)	-0,55 (-0,84; -0,25)		-0,50 (-0,80; -0,19)		-0,52 (-0,73; -0,31)	
Valor p	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
<i>Baseline</i> média	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Alteração média de mínimos quadrados (LS) à semana 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Diferença (95% IC)	-1,91 (-2,85; -0,96)		-2,09 (-3,00; -1,18)		-1,98 (-2,63; -1,33)	
Valor p	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
<i>Baseline</i> média	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Alteração média de mínimos quadrados (LS) à semana 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Diferença (95% IC)	-16,12 (-21,86; -10,38)		-15,04 (-21,26; -8,82)		-15,36 (-19,57; -11,16)	
Valor p	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
(MID = 8.9)						

UPSIT						
Baseline média	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Alteração média de mínimos quadrados (LS) à semana 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Diferença (95% IC)	3,81 (1,38; 6,24)		3,86 (1,57; 6,15)		3,84 (2,17; 5,51)	
Valor p	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=mínimo quadrado (*least-square*); IC = intervalo de confiança; TNSS = *Score* de sintomas nasais total (*Total nasal symptom score*); SNOT-22 = Questionário Sino-Nasal 22 (*Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire*); UPSIT = Teste de identificação de odores da Universidade da Pensilvânia (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*); MID = diferença minimamente relevante (*minimal important difference*).

Figura 1 Alteração média desde a *baseline* no *score* de congestão nasal e alteração média desde a *baseline* no *score* de polipose nasal por grupo de tratamento nos estudos 1 e 2 na polipose nasal



Numa análise agregada pré-especificada da terapêutica de resgate (corticosteroides sistêmicos durante ≥ 3 dias consecutivos ou polipectomia nasal) durante o período de tratamento de 24 semanas, a proporção de doentes que necessitaram de terapêutica de resgate foi inferior no grupo omalizumab comparado com o grupo placebo (2,3% *versus* 6,2%, respetivamente). A razão de probabilidade (*odds-ratio*) de se ter usado terapêutica de resgate no grupo omalizumab comparado com placebo foi de 0,38 (95% IC: 0,10; 1,49). Não foram reportadas cirurgias sino-nasais em nenhum dos estudos.

A eficácia e segurança de longa duração de omalizumab em doentes com RSCcPN que tinham participado nos estudos 1 e 2 na polipose nasal foram avaliadas num estudo de extensão aberto. Os dados de eficácia deste estudo sugerem que o benefício clínico obtido à Semana 24 foi mantido até à Semana 52. Os dados de segurança foram globalmente consistentes com o perfil de segurança conhecido do omalizumab.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do omalizumab foi estudada com doentes adultos e adolescentes que sofrem de asma alérgica, assim como em doentes adultos com RSCcPN. As características farmacocinéticas gerais do omalizumab são semelhantes nestas populações de doentes.

Absorção

Após administração subcutânea, o omalizumab é absorvido com uma biodisponibilidade absoluta média de 62%. Após uma dose subcutânea única, em doentes adultos e adolescentes com asma, o omalizumab foi absorvido lentamente, chegando a concentrações máximas após uma média de 7-8 dias. A farmacocinética do omalizumab é linear com doses superiores a 0,5 mg/kg. Após a administração de múltiplas doses de omalizumab, as áreas sob a curva de tempo/concentração, desde o dia 0 ao dia 14 no estado estacionário, foram até 6 vezes maiores que aquelas após a primeira dose.

A administração de Xolair, fabricado como formulação liofilizada ou líquida, resultou em perfis de concentração sérica-tempo de omalizumab semelhantes.

Distribuição

In-vitro, o omalizumab forma complexos de tamanho limitado com as IgE. Não foram observados, *in-vitro* ou *in-vivo*, complexos precipitantes ou de peso molecular maiores que um milhão de Daltons. O volume de distribuição aparente, em doentes após a administração subcutânea, foi de 78 ± 32 ml/kg.

Eliminação

A depuração do omalizumab envolve os processos de eliminação das IgG, assim como processos de eliminação via ligações específicas ou formação de complexos com o seu ligando alvo, IgE. A eliminação hepática de IgG inclui a degradação no sistema reticuloendotelial e nas células endoteliais. A IgG intacta também é excretada na bÍlis. Em doentes com asma o tempo de semivida de eliminação do omalizumab rondou os 26 dias, com a depuração aparente média de $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dia. Além deste facto, quando se duplica o peso corporal, duplica também a depuração aparente.

Características das populações de doentes

Idade, Raça, Sexo, Índice de Massa Corporal

A farmacocinética da população de omalizumab foi analisada para avaliar os efeitos das características demográficas. A análise desta informação limitada sugere que não é necessário qualquer ajuste de dose para a idade (6-76 anos para doentes com asma alérgica; 18 a 75 anos para doentes com RSCcPN), raça/etnia, sexo ou Índice de Massa Corporal (ver secção 4.2).

Insuficiência hepática ou renal

Não existe informação de farmacocinética ou farmacodinâmica em doentes com insuficiência renal ou hepática (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A segurança do omalizumab foi estudada com o macaco *Cynomolgus*, uma vez que o omalizumab se liga à IgE do *Cynomolgus* e humana com a mesma afinidade. Foram detetados anticorpos ao omalizumab em alguns macacos após administração subcutânea repetida ou administração intravenosa. No entanto não foi observada nenhuma toxicidade aparente, como a doença mediada por imunocomplexos ou a citotoxicidade dependente do complemento. Não existiram evidências de uma resposta anafiláticas devido à desgranulação dos mastócitos em macacos *Cynomolgus*.

A administração crónica de omalizumab em doses até 250 mg/kg (pelo menos 14 vezes a dose máxima clínica recomendada em mg/kg, de acordo com a tabela posológica recomendada) foi bem tolerada em primatas não-humanos (animais adultos e jovens), com a exceção de diminuição de plaquetas sanguíneas dose dependente e idade dependente, com maior sensibilidade em animais jovens. A concentração sérica requerida para obter uma diminuição de 50% de plaquetas do valor de base num macaco *Cynomolgus* adulto foi aproximadamente 4 a 20 vezes mais elevada que a concentração clínica sérica máxima esperada. Adicionalmente, foram observadas nos locais de injeção hemorragias agudas e inflamações, nos macacos *Cynomolgus*.

Não foram conduzidos estudos padrão de carcinogenicidade com omalizumab.

Em estudos de reprodução com macacos *Cynomolgus*, doses subcutâneas até 75 mg/kg por semana (pelo menos 8 vezes a dose máxima clínica recomendada em mg/kg durante um período superior a 4 semanas) não mostraram toxicidade maternal, embriotoxicidade ou teratogenicidade quando administrada em toda a organogênese e não demonstraram efeitos adversos no crescimento fetal ou neonatal, quando administradas ao longo do período final da gestação, parto ou aleitamento.

O omalizumab é excretado no leite materno, nos macacos *Cynomolgus*. As concentrações de omalizumab presentes no leite foram 0,15% da concentração sérica materna.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Sacarose

Histidina

Cloridrato de histidina monohidratado

Polissorbato 20

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

Após reconstituição

Foi demonstrada que a estabilidade física e química do medicamento reconstituído se mantém até 8 horas entre 2°C a 8°C e até 4 horas a 30°C.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente utilizado após a reconstituição. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de armazenamento para utilização e as condições anteriores ao uso são da responsabilidade do utilizador e não serão normalmente superiores a 8 horas entre 2°C a 8°C e até 2 horas a 25°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Condições e conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis contendo o pó: Frasco de vidro tipo I, límpido, incolor com rolha de borracha de butilo e tampa protetora cinzenta.

Ampola contendo o solvente: Ampola de vidro tipo I, límpido, incolor contendo 2 ml de água para preparações injetáveis.

Embalagem contendo um frasco para injetáveis de pó para solução injetável e uma ampola de água para preparações injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Xolair 75 mg pó para solução injetável é fornecido num frasco para injetáveis de utilização única.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente utilizado após a reconstituição (ver secção 6.3).

O medicamento liofilizado demora cerca de 15-20 minutos a dissolver, embora algumas vezes possa demorar mais tempo. O medicamento completamente reconstituído será límpido a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-acastanhado pálido e poderá ter algumas pequenas bolhas ou espuma à volta da abertura o frasco para injetáveis. Devido à viscosidade da solução reconstituída deve-se ter cuidado em retirar toda a solução do frasco para injetáveis antes de expelir algum ar ou excesso de solução da seringa, para obter os 0,6 ml.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de outubro de 2005

Data da última renovação: 22 de junho de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 150 mg pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis contém 150 mg de omalizumab*.

Após reconstituição, um frasco para injetáveis contém 125 mg/ml de omalizumab (150 mg em 1,2 ml).

*Omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, produzido em linhas celulares de mamíferos de ovário de hamster Chinês por tecnologia de DNA recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável

Pó: liofilizado branco a esbranquiçado

Solvente: solução límpida e incolor

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Asma alérgica

Xolair é indicado em adultos, adolescentes e crianças (6 a <12 anos de idade).

O tratamento com Xolair só deve ser considerado para doentes com asma mediada pela IgE (imunoglobulina E) devidamente estabelecida (ver secção 4.2).

Adultos e adolescentes (12 anos de idade e mais velhos)

Xolair é indicado em terapêutica complementar para melhorar o controlo da asma em doentes com asma alérgica grave persistente, que revelem um teste cutâneo positivo ou reatividade *in-vitro* ao aeroalergeno perenial, que tenham a função pulmonar reduzida ($FEV_1 < 80\%$) assim como sintomas frequentes diurnos e despertares noturnos, e que tenham tido múltiplas exacerbações graves asmáticas documentadas apesar de medicados com doses diárias elevadas de corticosteroides inalados e um agonista beta-2 de longa duração inalado.

Crianças (6 a <12 anos de idade)

Xolair é indicado em terapêutica complementar para melhorar o controlo da asma em doentes com asma alérgica grave persistente, que revelem um teste cutâneo positivo ou reatividade *in-vitro* ao aeroalergeno perenial e sintomas diurnos frequentes ou despertares noturnos, e que tenham tido múltiplas exacerbações graves asmáticas documentadas apesar de medicados com doses diárias elevadas de corticosteroides inalados e um agonista beta-2 de longa ação inalado.

Rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

Xolair é indicado como terapêutica complementar aos corticosteroides intranasais (CIN) para o tratamento de adultos (18 anos de idade e mais velhos) com RSCcPN grave, para os quais a terapêutica com CIN não proporciona um controlo adequado da doença.

Urticária crónica espontânea (UCE)

Xolair é indicado, em adição à terapêutica de manutenção, no tratamento da urticária crónica espontânea em doentes adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos) com resposta inadequada ao tratamento anti-histamínico H1.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por médicos experientes no diagnóstico e tratamento da asma grave persistente, rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN) ou urticária crónica espontânea.

Posologia

Asma alérgica e rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

A posologia para a asma alérgica e para a RSCcPN segue os mesmos princípios posológicos. A dose apropriada e a frequência de utilização de omalizumab para estas condições são determinadas pela IgE (UI/ml) de base, medida antes do início do tratamento, conjuntamente com o peso corporal (kg). Antes da administração da dose inicial, os doentes devem ter determinado os seus níveis de IgE, por qualquer ensaio de soro comercial de IgE total, para a determinação da sua dosagem. Com base nestas medidas, podem ser necessários 75 a 600 mg de omalizumab em 1 a 4 injeções por cada administração.

Doentes com asma alérgica e níveis basais de IgE menores que 76 UI/ml tiveram menores probabilidades de sentir benefícios (ver secção 5.1). Antes de iniciar o tratamento os médicos prescritores devem assegurar-se que os doentes adultos e adolescentes com IgE abaixo de 76 UI/ml e crianças (6 a <12 anos de idade) com IgE abaixo de 200 UI/ml tenham reatividade *in-vitro* (RAST) inequívoca a um alérgeno perenial.

Veja na tabela 1 os valores de conversão de dose e nas tabelas 2 e 3 os planos de determinação de dose.

Os doentes cujos níveis de IgE basal ou peso corporal em quilogramas estejam fora dos limites da tabela de doses não devem utilizar omalizumab.

A dose máxima recomendada é de 600 mg de omalizumab cada duas semanas.

Tabela 1 Conversão da dose em número de frascos para injetáveis, número de injeções e volume total de injeção para cada administração

Dose (mg)	Número de frascos		Número de injeções	Volume total de injeção (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 = dose máxima disponibilizada por frasco (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = dose máxima disponibilizada por frasco (Xolair 150 mg).

^c ou use 0,6 ml de um frasco de 150 mg.

Tabela 2 ADMINISTRAÇÃO CADA 4 SEMANAS. Doses de omalizumab (miligramas por dose) administradas por injeção subcutânea cada 4 semanas

IgE Basal (IU/ml)	Peso corporal (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										
>900-1 000										
>1 000-1 100										

ADMINISTRAÇÃO CADA 2 SEMANAS
VER TABELA 3

*Pesos corporais abaixo de 30 kg não foram estudados nos ensaios principais para RSCcPN.

Tabela 3 ADMINISTRAÇÃO CADA 2 SEMANAS. Doses de omalizumab (miligramas por dose) administradas por injeção subcutânea cada 2 semanas

IgE Basal (IU/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRAÇÃO CADA 4 SEMANAS VER TABELA 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400								450	525	525
>400-500						375	375	525	600	600
>500-600					375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1 000	225	300	375	450	525	600				
>1 000-1 100	225	300	375	450	600					
>1 100-1 200	300	300	450	525	600	Dados insuficientes para recomendar uma dose				
>1 200-1 300	300	375	450	525						
>1 300-1 500	300	375	525	600						

*Pesos corporais abaixo de 30 kg não foram estudados nos ensaios principais para RSCcPN.

Duração do tratamento, monitorização e ajuste de dose

Asma alérgica

Xolair destina-se a tratamento de longa duração. Os ensaios clínicos demonstraram que demora pelo menos 12-16 semanas até que o tratamento mostre eficácia. Os doentes devem ser avaliados pelo seu médico 16 semanas após o início do tratamento, para verificar a eficácia do mesmo, antes de serem administradas mais injeções. A decisão de continuar o tratamento após as 16 semanas, ou em ocasiões subsequentes, deve ser baseada na observação de uma melhoria marcada no controlo geral da asma (ver secção 5.1, Avaliação geral médica da eficácia do tratamento).

Rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

Em ensaios clínicos para RSCcPN, foram observadas alterações no *score* de polipose nasal e no *score* de congestão nasal às 4 semanas. A necessidade de continuação da terapêutica deve ser reavaliada periodicamente com base na gravidade da doença e no nível de controlo de sintomas do doente.

Asma alérgica e rinosinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

A descontinuação do tratamento resulta geralmente no regresso a níveis elevados de IgE livre e sintomas associados. Os níveis de IgE total são elevados durante o tratamento e mantêm-se elevados até um ano após a sua descontinuação. Assim, o teste repetido de níveis de IgE durante o tratamento não deve ser utilizado como guia para a determinação da dose. A determinação da dose, após as interrupções de tratamento que durem menos de um ano, deve ser baseada em níveis séricos de IgE obtidos aquando da determinação da dose inicial. Os níveis séricos de IgE total podem ser avaliados novamente para determinação da dose se o tratamento tiver sido interrompido por um ano ou mais.

As doses devem ser ajustadas para alterações significativas de peso corporal (ver tabelas 2 e 3).

Urticária crónica espontânea (UCE)

A dose recomendada é de 300 mg por injeção subcutânea administrada a cada 4 semanas.

Os médicos são aconselhados a reavaliar periodicamente a necessidade de manutenção do tratamento.

A experiência de ensaios clínicos com tratamento de longo prazo nesta indicação é descrita na secção 5.1.

Populações especiais

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Os dados disponíveis sobre a utilização de omalizumab em doentes com mais de 65 anos são limitados, mas não existe evidência de que os doentes idosos necessitem de uma dose diferente da recomendada em doentes adultos mais jovens.

Compromisso renal ou hepático

Não existem estudos sobre o efeito do compromisso das funções hepática ou renal na farmacocinética de omalizumab. Uma vez que a depuração do omalizumab, em doses clínicas, é dominada pelo sistema reticuloendotelial (SRE), é improvável que seja alterada por compromisso renal ou hepático. Enquanto não existem recomendações particulares de ajuste de dose para estes doentes, omalizumab deve ser administrado com precaução (ver secção 4.4).

População pediátrica

Na asma alérgica, a segurança e eficácia de omalizumab em doentes com idade inferior a 6 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Na RSCcPN, a segurança e eficácia de omalizumab em doentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Na UCE, a segurança e a eficácia de omalizumab em doentes com idade inferior a 12 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Apenas para administração subcutânea. Omalizumab não pode ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

A administração de doses superiores a 150 mg (Tabela 1) deve ser dividida em dois ou mais locais de injeção.

Xolair pó e solvente para solução injetável destina-se apenas a administração por um profissional de saúde.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6 e também a secção de informação para os profissionais de saúde no folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registados.

Gerais

Omalizumab não é indicado para o tratamento de exacerbações asmáticas agudas, broncospasmos agudos e estado de mal asmático.

Omalizumab não foi estudado em doentes com síndrome de hiperimmunoglobulina E ou aspergilose broncopulmonar alérgica ou para a prevenção de reações anafiláticas, incluindo aquelas provocadas por alergia a alimentos, dermatite atópica ou rinite alérgica. Omalizumab não está indicado para o tratamento destas condições.

A terapêutica com omalizumab não foi estudada em doentes com doenças autoimunes, condições mediadas por imuno-complexos ou compromisso renal ou hepático pré-existente (ver secção 4.2). Recomenda-se precaução especial quando administrar omalizumab a esta população de doentes.

Não é recomendada a descontinuação abrupta de corticosteroides sistémicos ou inalados após o início da terapia com omalizumab na asma alérgica ou RSCcPN. A diminuição da dose de corticosteroides deverá ser realizada sob supervisão direta de um médico e poderá ter que ser efetuada gradualmente.

Doenças do sistema imunitário

Reações alérgicas de tipo I

Podem ocorrer reações alérgicas de tipo I locais ou sistémicas, incluindo anafilaxia e choque anafilático, aquando da utilização de omalizumab, mesmo após tratamento prolongado. Porém, a maioria destas reações ocorreram durante as primeiras 2 horas após a primeira e subsequentes administrações de omalizumab. No entanto, algumas iniciaram-se após as 2 horas e até mesmo após as 24 horas que seguiram à injeção. A maioria das reações anafiláticas ocorreram nas primeiras 3 doses de omalizumab. História de anafilaxia não relacionada com omalizumab pode ser um fator de risco para anafilaxia após a administração de omalizumab. Assim, os medicamentos para o tratamento das reações anafiláticas devem estar sempre disponíveis para utilização imediata após a administração de omalizumab. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave, a administração de omalizumab deve ser descontinuada imediatamente e iniciada terapia apropriada. Os doentes devem ser informados de que tais reações são possíveis e de que devem procurar assistência médica imediata se ocorrerem reações alérgicas.

Em ensaios clínicos foram detetados anticorpos para o omalizumab num número reduzido de doentes (ver secção 4.8). A relevância clínica destes anticorpos anti-omalizumab não é bem entendida.

Doença do soro

Foram observados casos de doença do soro e reações tipo-doença do soro, que são reações alérgicas retardadas tipo III, em doentes tratados com anticorpos monoclonais humanizados, incluindo o omalizumab. O mecanismo fisiopatológico sugerido inclui formação e deposição de imunocomplexos devido ao desenvolvimento de anticorpos contra o omalizumab. O início surge tipicamente 1-5 dias após a administração da primeira injeção ou injeções subsequentes, e também após tratamento de longa duração. Os sintomas sugestivos de doença do soro incluem artrite/artralgias, erupções cutâneas (urticária ou outras formas), febre e linfadenopatia. Os anti-histamínicos e os corticosteroides podem ser úteis na prevenção e tratamento desta doença, e os doentes devem ser advertidos para notificarem quaisquer sintomas suspeitos.

Síndrome de Churg-Strauss e síndrome hipereosinofílica

Os doentes com asma grave podem raramente apresentar síndrome sistémico hipereosinofílico ou vasculite granulomatosa eosinofílica alérgica (síndrome de Churg-Strauss), sendo ambos habitualmente tratados com corticosteroides sistémicos.

Em casos raros, os doentes em terapia com medicamentos antiasmáticos, incluindo omalizumab, podem apresentar ou desenvolver eosinofilia sistémica e vasculite. Estes acontecimentos estão habitualmente associados à redução da terapêutica com corticosteroides orais.

Nestes doentes, os médicos devem estar alerta para o desenvolvimento de eosinofilia marcada, *rash* vasculítico, agravamento dos sintomas pulmonares, anomalias dos seios paranasais, complicações cardíacas e/ou neuropatia.

Deve ser considerada a descontinuação do omalizumab em todos os casos graves com as perturbações do sistema imunitário acima mencionadas.

Infeções parasitárias (helmínticas)

A IgE pode estar envolvido na resposta imunológica a algumas infeções helmínticas. Um estudo, controlado por placebo em doentes alérgicos, mostrou que doentes com alto risco crónico de infeções helmínticas têm uma taxa de infeção ligeiramente aumentada com o omalizumab, embora o decurso, gravidade e resposta ao tratamento da infeção não tenham sido alterados. A taxa de infeção helmíntica no programa clínico total, que não foi desenhado para detetar estas infeções, foi menor que 1 em 1 000 doentes. No entanto, deve ser garantido cuidado a doentes com alto risco de infeção helmíntica, em particular quando em viagem a áreas onde as infeções helmínticas são endémicas. Se os doentes não responderem ao tratamento anti-helmíntico recomendado, deve ser considerada a descontinuação de omalizumab.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Omalizumab pode, indiretamente, reduzir a eficácia de medicamentos para o tratamento de helmintíases ou outras infeções parasitárias, dado que a IgE pode estar envolvida na resposta imunológica a algumas infeções helmínticas (ver secção 4.4).

As enzimas do citocromo P450, bombas de efluxo e mecanismos de ligação proteica não estão envolvidos na depuração de omalizumab, assim existe um potencial de interação medicamentosa pequeno. Não foram realizados estudos de interação medicamentosa ou vacinas com omalizumab. Não existe nenhuma razão farmacológica para esperar que a medicação normalmente prescrita para o tratamento da asma, RSCcPN ou UCE vá interagir com omalizumab.

Asma alérgica

Omalizumab foi frequentemente utilizado em ensaios clínicos conjuntamente com corticosteroides orais e inalados, agonistas beta de longa e curta duração inalados, modificadores dos leucotrienos, teofilinas e antihistamínicos orais. Não existiu nenhuma indicação que a segurança de omalizumab tenha sido alterada com estes medicamentos antiasmáticos de uso comum. Existe informação limitada sobre a utilização de omalizumab em associação com a imunoterapia específica (terapia de hipossensibilização). Num ensaio clínico em que omalizumab foi coadministrado com imunoterapia, a segurança e eficácia de omalizumab em associação com imunoterapia específica não foram diferentes das observadas com omalizumab isoladamente.

Rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

Em estudos clínicos, omalizumab foi utilizado conjuntamente com um spray de mometasona intranasal, de acordo com o protocolo. Outros medicamentos concomitantes frequentemente utilizados incluíram outros corticosteroides intranasais, broncodilatadores, antihistamínicos, antagonistas dos recetores dos leucotrienos, adrenérgicos/simpaticomiméticos e anestésicos locais nasais. Não houve indicação de que a segurança de omalizumab tenha sido alterada pela utilização concomitante destes outros medicamentos habitualmente utilizados.

Urticária crónica espontânea (UCE)

Em ensaios clínicos na UCE, omalizumab foi utilizado conjuntamente com antihistamínicos (anti-H1, anti-H2) e antagonistas dos recetores dos leucotrienos (LTRAs). Não existe evidência que a segurança de omalizumab tenha alterado quando utilizado com estes medicamentos em relação ao seu perfil de segurança conhecido na asma alérgica. Adicionalmente, uma análise farmacocinética da população não mostrou um efeito relevante dos antihistamínicos H2 e LTRAs na farmacocinética de omalizumab (ver secção 5.2).

População pediátrica

Os ensaios clínicos na UCE incluíram alguns doentes com idades entre 12 e 17 anos a utilizar omalizumab em combinação com antihistamínicos (anti-H1, anti-H2) e LTRAs. Não foram efetuados estudos em crianças com idade inferior a 12 anos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma quantidade moderada de dados em mulheres grávidas (entre 300-1.000 resultados de gravidez) baseada em registos de gravidez e notificações espontâneas pós-comercialização, indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal. Um estudo prospetivo de registo de gravidez (EXPECT) em 250 mulheres grávidas com asma expostas a omalizumab mostrou que a prevalência de anomalias congénitas *major* foi semelhante (8,1% vs. 8,9%) entre doentes envolvidos no EXPECT e os com doença correspondente (asma moderada a grave). A interpretação dos dados pode ser influenciada por limitações metodológicas do estudo, incluindo o número reduzido da amostra e o desenho de estudo não aleatorizado.

O omalizumab atravessa a barreira da placenta. Contudo, os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O omalizumab tem sido associado a um decréscimo, dependente da idade, de plaquetas sanguíneas em primatas não humanos, com sensibilidade relativa acrescida em animais juvenis (ver secção 5.3).

Se clinicamente necessário, a utilização de omalizumab pode ser considerada durante a gravidez.

Amamentação

As imunoglobulinas G (IgGs) encontram-se presentes no leite humano e como tal é espetável que o omalizumab se encontre presente no leite humano. Os dados disponíveis em primatas não humanos mostraram excreção de omalizumab no leite (ver secção 5.3).

O estudo EXPECT, com 154 crianças que tinham sido expostas a omalizumab durante a gravidez e durante a amamentação não revelou efeitos adversos no lactente. A interpretação dos dados pode ser influenciada por limitações metodológicas do estudo, incluindo o número reduzido da amostra e o desenho de estudo não aleatorizado.

As proteínas G da imunoglobulina, quando administradas oralmente, sofrem proteólise intestinal e apresentam baixa biodisponibilidade. Não são esperados efeitos sobre os recém-nascidos e lactentes. Consequentemente, se clinicamente necessário, a utilização de omalizumab pode ser considerada durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados de fertilidade humana para o omalizumab. Em estudos não clínicos de fertilidade especificamente desenhados em primatas não-humanos, incluindo estudos de acasalamento, não foi observada diminuição da fertilidade masculina ou feminina após administração repetida de doses de omalizumab até 75 mg/kg. Adicionalmente, não foram observados efeitos genotóxicos num estudo não clínico separado de genotoxicidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de omalizumab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Asma alérgica e rinosinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

Resumo do perfil de segurança

Durante os ensaios clínicos na asma alérgica em adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais, os efeitos indesejáveis observados mais frequentemente foram cefaleias e reações no local de injeção, incluindo dor, inchaço, eritema, prurido. Em ensaios clínicos em crianças com idades entre 6 e <12 anos de idade, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleias, pirexia e dor abdominal superior. A maioria dos efeitos foram ligeiros a moderados em gravidade. Em ensaios clínicos em doentes com idade ≥ 18 anos com RSCcPN, as reações adversas mais frequentemente reportadas foram cefaleias, tonturas, artralguas, dor abdominal superior e reações no local da injeção.

Resumo tabelado das reações adversas

A tabela 4 lista as reações adversas verificadas nos estudos clínicos, na população total de segurança de asma alérgica e RSCcPN tratada com Xolair, de acordo com o sistema MedDRA de classes de sistemas de órgãos e frequência. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As categorias de frequência são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raros ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) e muito raros ($< 1/10\ 000$). As reações notificadas no âmbito da experiência após comercialização estão listados com frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4 Reações adversas na asma alérgica e RSCcPN

Infeções e infestações	
Pouco frequentes	Faringite
Raros	Infeções parasitárias
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Desconhecido	Trombocitopenia idiopática, incluindo casos graves
Doenças do sistema imunitário	
Raros	Reações anafiláticas, outras condições alérgicas graves, desenvolvimento de anticorpos antiomalizumab
Desconhecidos	Doenças séricas, que podem incluir febre e linfadenopatia
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Cefaleias*
Pouco frequentes	Síncope, parestesias, sonolência, tonturas [#]
Vasculopatias	
Pouco frequentes	Hipotensão postural, rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes	Broncospasmo alérgico, tosse
Raros	Edema da laringe
Desconhecido	Vasculite granulomatosa alérgica (i.e. síndrome de Churg-Strauss)
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Dor abdominal superior ^{**#}
Pouco frequentes	Sinais e sintomas de dispepsia, diarreia, náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes	Fotosensibilidade, urticária, erupções cutâneas, prurido
Raros	Angioedema
Desconhecido	Alopécia
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	Artralgias [†]
Raros	Lúpus eritematoso sistémico (LES)
Desconhecido	Mialgias, edema das articulações
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Pirexia ^{**}
Frequentes	Reações no local da injeção tais como inchaço, eritema, dor, prurido
Pouco frequentes	Condição com características similares à gripe, inchaço nos braços, aumento de peso, fadiga

*: Muito frequentes em crianças com 6 a <12 anos de idade

** : Em crianças com 6 a <12 anos de idade

: Frequentes nos ensaios na polipose nasal

† : Desconhecido nos ensaios na asma alérgica

Urticária crónica espontânea

Resumo do perfil de segurança

A segurança e a tolerabilidade de omalizumab foram estudadas nas doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg administradas a cada 4 semanas em 975 doentes com UCE, dos quais 242 receberam placebo. No total, 733 doentes foram tratados com omalizumab durante 12 semanas e 490 doentes durante 24 semanas. Destes, 412 doentes foram tratados durante 12 semanas e 333 doentes foram tratados durante 24 semanas na dosagem de 300 mg.

Resumo tabelado das reações adversas

Uma tabela diferente (Tabela 5) mostra as reações adversas para a indicação na UCE resultantes das diferenças na dose e populações de tratamento (com fatores de risco significativamente diferentes, comorbilidades, medicamentos concomitantes e idades (por ex: ensaios clínicos na asma incluíram crianças entre os 6-12 anos de idade)).

A tabela 5 lista as reações adversas (acontecimentos que ocorrem em $\geq 1\%$ dos doentes em qualquer grupo de tratamento e $\geq 2\%$ mais frequentemente em qualquer grupo de tratamento de omalizumab do que com placebo (após revisão médica)) notificadas com 300 mg no conjunto dos três ensaios clínicos de fase III. As reações adversas apresentadas encontram-se divididas em 2 grupos: as que foram identificadas nos períodos de tratamento da semana 12 e da semana 24.

As reações adversas estão listadas de acordo com o sistema MedDRA de classes de sistemas de órgãos. Dentro de cada sistema de órgãos, as reações adversas estão ordenadas pela frequência, com as reações mais frequentes listadas primeiro. A correspondente categoria de frequência para cada reação adversa baseia-se na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raros ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 5 Reações adversas do conjunto de dados de segurança na UCE (do dia 1 até à semana 24) na dose de 300 mg de omalizumab

Semana 12	Conjunto de estudos Omalizumab 1,2 e 3		Categoria de frequência
	Placebo N=242	300 mg N=412	
Infeções e infestações			
Sinusite	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Frequentes
Doenças do sistema nervoso			
Cefaleias	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Artralgias	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Reação no local de injeção*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Frequentes

Semana 24	Conjunto de estudos Omalizumab 1 e 3		Categoria de frequência
	Placebo N=163	300 mg N=333	
Infeções e infestações			
Infeção no trato respiratório superior	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Frequentes

* Apesar de não mostrar uma diferença de 2% para placebo, as reações no local de injeção foram incluídas dado que em todos os casos foi avaliada a relação de causalidade em relação ao tratamento em estudo.

Num estudo de 48 semanas, 81 doentes com UCE receberam omalizumab 300 mg a cada 4 semanas (ver secção 5.1). O perfil de segurança do uso prolongado foi semelhante ao perfil de segurança observado em estudos de 24 semanas em UCE.

Descrição das reações adversas selecionadas

Doenças do sistema imunitário

Para mais informação, ver secção 4.4.

Anafilaxia

As reações anafiláticas foram raras no âmbito dos ensaios clínicos. No entanto, considerando os dados de pós-comercialização após pesquisa cumulativa na base de dados de segurança obtiveram-se 898 casos de anafilaxia. Com base numa exposição estimada de 566 923 doentes tratados por ano verificou-se uma taxa de notificação de aproximadamente 0,20%

Episódios Tromboembólicos Arteriais (ETA)

Em ensaios clínicos controlados e durante a análise interina de um estudo observacional, observou-se um desequilíbrio numérico quanto a ETA. A definição de objetivo composto ETA incluiu acidente vascular cerebral (AVC), crise isquémica transitória, enfarte do miocárdio, angina instável e morte cardiovascular (incluindo morte por causa desconhecida. Na análise final do estudo observacional, a taxa de ETA por 1 000 doentes anos foi de 7,52 (115/15 286 doentes ano) para os doentes tratados com Xolair e de 5,12 (51/9 963 doentes ano) para os doentes controlo. Numa análise multivariada para controlo dos fatores de risco cardiovasculares iniciais disponíveis, a taxa de risco foi de 1,32 (intervalo de confiança 95% 0,91-1,91). Numa análise separada de ensaios clínicos agrupados, que incluiu todos os ensaios clínicos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, com duração igual ou superior a 8 semanas, a taxa de ETA por 1 000 doentes ano foi de 2,69 (5/1 856 doentes ano) para os doentes tratados com Xolair e 2,38 (4/1 680 doentes ano) para os doentes com placebo (razão de incidências 1,13; intervalo de confiança 95% 0,24-5,71).

Plaquetas

Poucos doentes tiveram, nos ensaios clínicos, contagens abaixo do menor limite estabelecido em laboratório. Foram notificados casos isolados de trombocitopenia idiopática, incluindo casos graves, no período de pós-marketing.

Infeções Parasitárias

Um estudo, controlado por placebo, mostrou que doentes alérgicos com alto risco crónico de infeções helmínticas têm uma taxa de infeção ligeiramente aumentada com o omalizumab, embora o decurso, gravidade e resposta ao tratamento da infeção não tenham sido alterados (ver secção 4.4).

Lúpus eritematoso sistémico

Foram reportados em ensaio clínico e pós-comercialização casos de lúpus eritematoso sistémico (LES) em doentes com asma grave e UCE. A patogénese do LES não está bem compreendida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foi determinada a dose máxima tolerada de Xolair. Foram administradas doses intravenosas unitárias de 4 000 mg em doentes, sem evidência de toxicidade limitativa da dose. A dose cumulativa mais elevada administrada em doentes foi 44 000 mg num período de 20 semanas e esta dose não resultou em efeitos agudos tóxicos.

Se se suspeitar de uma sobredosagem, o doente deve ser monitorizado para quaisquer sinais e sintomas anormais. Deve ser procurado e instituído tratamento médico conforme apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para doenças respiratórias obstrutivas, outros antiasmáticos para uso sistêmico, código ATC: R03DX05

Asma alérgica e rinosinusite crônica com polipose nasal (RSCcPN)

Mecanismo de ação

O omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado derivado de DNA recombinante que se liga seletivamente à imunoglobulina E humana (IgE) e impede a ligação da IgE ao recetor FcεRI (recetor de elevada afinidade para a IgE) nos basófilos e mastócitos, reduzindo assim a quantidade de IgE livre que está disponível para despoletar a cascata alérgica. O anticorpo é uma IgG1, k que contém regiões de estrutura humana aliadas a regiões complementares determinantes de um anticorpo original de murino que se ligam à IgE.

O tratamento de indivíduos com omalizumab provoca uma marcada diminuição (*down-regulation*) dos recetores FcεRI nos basófilos. Omalizumab inibe a inflamação mediada pela IgE, como evidenciado pela diminuição dos eosinófilos no sangue e tecidos e pela redução de mediadores inflamatórios, incluindo a IL-4, IL-5 e IL-13 por células inatas, adaptativas e não imunitárias.

Efeitos farmacodinâmicos

Asma alérgica

A libertação *in-vitro* de histamina de basófilos isolados de indivíduos em tratamento com omalizumab foi reduzida em 90% após a estimulação com um alérgeno, quando comparada com os valores antes do tratamento.

Nos ensaios clínicos em doentes com asma alérgica, os níveis de IgE livres no soro foram reduzidos de uma forma dose-dependente numa hora após a administração da primeira dose, e mantidos entre doses. Um ano após a descontinuação da administração de omalizumab os níveis de IgE voltaram aos obtidos previamente ao tratamento, sem recidiva nos níveis de IgE após o *washout* do fármaco.

Rinosinusite crônica com polipose nasal (RSCcPN)

Em ensaios clínicos em doentes com RSCcPN, o tratamento com omalizumab levou a uma redução na IgE livre sérica (aprox. 95%) e um aumento nos níveis séricos de IgE total, numa escala semelhante à observada em doentes com asma alérgica. Os níveis séricos de IgE total aumentaram devido à formação de complexos omalizumab-IgE que têm uma taxa de eliminação mais lenta em comparação com a IgE livre.

Urticária crónica espontânea (UCE)

Mecanismo de ação

O omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado derivado de DNA recombinante que se liga seletivamente à imunoglobulina E humana (IgE) e diminui os níveis de IgE livre. O anticorpo é uma IgG1, k que contém regiões de estrutura humana aliadas a regiões complementares determinantes de um anticorpo original de murino que se ligam à IgE. Subsequentemente, os recetores IgE (FcεRI) baixam a regulação nas células. Não se encontra totalmente esclarecido como este fato resulta numa melhoria dos sintomas na UCE.

Efeitos farmacodinâmicos

Nos ensaios clínicos em doentes com UCE, a supressão máxima de IgE livre foi observada 3 dias após a primeira dose subcutânea. Após administração repetida a cada 4 semanas, os níveis de IgE livre sérica pré-dose permaneceram estáveis entre as 12 e as 24 semanas de tratamento. Após descontinuação de omalizumab, os níveis de IgE livre aumentaram para os níveis pré-tratamento ao longo de 16 semanas de um período de seguimento sem tratamento.

Eficácia e segurança clínicas

Asma alérgica

Adultos e adolescentes ≥12 anos de idade

A eficácia e segurança de omalizumab foram demonstradas num estudo duplamente oculto, controlado por placebo de 28 semanas (estudo 1) envolvendo 419 asmáticos alérgicos graves, com idades compreendidas entre os 12-79 anos, que tinham função pulmonar reduzida (FEV₁ prevista de 40-80%) e controlo dos sintomas asmáticos muito deficiente, embora fossem tratados com doses elevadas de corticosteroides inalados e um beta agonista de longa duração. Doentes aptos experimentaram múltiplas exacerbações asmáticas, que requereram tratamento sistémico com corticosteroides, ou que tenham sido hospitalizados ou recorreram a uma unidade de emergência devido a exacerbações asmáticas graves, no ano anterior, apesar de estarem sujeitos a um tratamento contínuo com corticosteroides inalados de doses altas e um agonista beta-2 de longa duração. Omalizumab subcutâneo, ou placebo, foram administrados como terapêutica complementar a >1.000 microgramas de dipropionato de beclometasona (ou equivalente) concomitantemente com um beta2 agonista de longa duração. Foi permitida a utilização do corticosteroide oral, teofilina bem como terapias de manutenção com modificadores de leucotrienos (22%, 27% e 35% de doentes respetivamente).

A taxa de exacerbações asmáticas que requereram tratamento com quantidades elevadas de corticosteroides sistémicos foi o objetivo primário. O omalizumab reduziu a taxa de exacerbações asmáticas em 19% (p=0,153). Avaliações adicionais que mostraram significância estatística (p<0,05) com resultados positivos para omalizumab incluíram reduções nas exacerbações graves (em que a função pulmonar dos doentes foi reduzida abaixo de 60% do melhor nível pessoal e requereram corticosteroides sistémicos) e visitas de emergência relacionadas com asma (compreendendo hospitalizações, idas às urgências e visitas não planeadas ao médico assistente), e melhorias na avaliação geral médica da eficácia do tratamento, qualidade de vida relacionada com a asma (AQL), sintomas asmáticos e função pulmonar.

Numa análise de um subgrupo, doentes com níveis de IgE ≥76 UI/ml prévios ao tratamento têm maiores probabilidades de experimentar benefícios clínicos significativos com o omalizumab. No estudo 1 o omalizumab reduziu, nestes doentes, as exacerbações em 40% (p=0,002). Além deste facto, mais doentes da população que participou no programa global de omalizumab para a asma grave com níveis de IgE total ≥76 UI/ml teve respostas clínicas significativas. A tabela 6 inclui os resultados na população do estudo 1.

Tabela 6 Resultados do estudo 1

	População total do estudo 1	
	Omalizumab N=209	Placebo N=210
Exacerbações asmáticas		
Taxa por período de 28 semanas	0,74	0,92
% redução, valor-p por rácio de taxa	19,4%, p = 0,153	
Exacerbações asmáticas graves		
Taxa por período de 28 semanas	0,24	0,48
% redução, valor-p por rácio de taxa	50,1%, p = 0,002	
Visitas às urgências		
Taxa por período de 28 semanas	0,24	0,43
% redução, valor-p por rácio de taxa	43,9%, p = 0,038	
Avaliação geral médica		
% respostas*	60,5%	42,8%
Valor de p**	<0,001	
Melhorias na AQL		
% de doentes com melhoria $\geq 0,5$	60,8%	47,8%
Valor de p	0,008	

*melhorias assinaláveis ou controlo completo

** valor de p para a distribuição geral da avaliação

O estudo 2 mostrou a eficácia e segurança de omalizumab numa população de 312 asmáticos alérgicos graves, que assemelhou a população no estudo 1. O tratamento com omalizumab neste estudo aberto levou a uma redução de 61% da taxa de exacerbações asmáticas clinicamente significativas, comparada apenas com a terapia utilizada atualmente.

Quatro grandes estudos de suporte controlados por placebo com durações de 28 a 52 semanas, em 1.722 adultos e adolescentes (estudo 3,4,5,6) verificaram a eficácia e segurança de omalizumab em doentes com asma grave persistente. A maioria dos doentes estavam inadequadamente controlados, mas estavam a receber menos terapia concomitante para a asma que os doentes nos estudos 1 e 2. Os estudos 3-5 utilizaram a exacerbação como objetivo primário, e o estudo 6 avaliou primeiro a quantidade de corticosteroides inalados.

Nos estudos 3, 4 e 5 os doentes tratados com omalizumab tiveram reduções nas taxas de exacerbação da asma de 37,5% (p=0,027), 40,3% (p<0,001) e 57,6% (p<0,001) respetivamente, comparadas com placebo.

No estudo 6, foi observada uma significativa quantidade de doentes no grupo omalizumab que puderam diminuir a sua dose de fluticasona até ≤ 500 microgramas/dia sem deterioração do controlo da asma (60,3%) comparados com o grupo placebo (45,8%, p<0,05).

Os valores de qualidade de vida foram medidos utilizando o *Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire*. Para todos os 6 estudos existiram melhorias estatisticamente significativas do valor de base de qualidade de vida para os doentes omalizumab *versus* o grupo placebo ou controlo.

Avaliação geral médica da eficácia do tratamento:

A avaliação geral médica foi realizada em cinco dos estudos acima descritos como uma avaliação geral do controlo da asma, realizado pelo médico assistente. O médico foi capaz de levar em conta o PEF (débito expiratório máximo), sintomas diurnos e noturnos, utilização de medicamento de emergência, espirometria e exacerbações. Em todos os cinco estudos foi estabelecido que uma proporção significativamente maior de doentes tratados com omalizumab conseguiu uma marcada melhoria ou controlo completo da sua asma, comparativamente com os doentes tratados com placebo.

Crianças com 6 a <12 anos de idade

O principal suporte para a segurança e eficácia de omalizumab no grupo etário dos 6 a <12 anos provém de um estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo (estudo 7).

O estudo 7 foi um estudo controlado por placebo que incluiu um subgrupo específico (N=235) de doentes conforme definido na atual indicação, que foram tratados com doses elevadas de corticosteroides inalados (equivalente a ≥ 500 $\mu\text{g}/\text{dia}$ de fluticasona) juntamente com um agonista beta de longa duração.

Uma exacerbação clinicamente significativa foi definida como um agravamento dos sintomas da asma avaliado clinicamente pelo investigador, requerendo duplicação da dose basal de corticosteroides inalados durante pelo menos 3 dias e/ou tratamento de recurso com corticosteroides sistêmicos (orais ou intravenosos) durante pelo menos 3 dias.

Num subgrupo específico de doentes tratado com doses elevadas de corticosteroides inalados, o grupo omalizumab teve uma taxa de exacerbações da asma com significado clínico estatisticamente inferior à do grupo placebo. Às 24 semanas, as diferenças nas taxas de exacerbação entre grupos de tratamento representaram um decréscimo de 34% (rácio 0,662, $p = 0,047$) relativamente ao placebo para os doentes em omalizumab. No segundo período de tratamento de 28 semanas em dupla ocultação, a diferença nas taxas de exacerbação entre grupos de tratamento representaram um decréscimo de 63% (rácio 0,37, $p < 0,001$) relativamente ao placebo para os doentes em omalizumab.

Durante o período de tratamento em dupla ocultação de 52 semanas (incluindo a fase fixa de 24 semanas com esteroides e a fase de 28 semanas de ajuste de esteroides), a diferença nas taxas de exacerbação entre os grupos de tratamento representou um decréscimo relativo de 50% (rácio 0,504, $p < 0,001$) nas exacerbações para os doentes em omalizumab.

O grupo omalizumab apresentou maiores decréscimos na utilização de agonistas beta como medicamento de recurso do que o grupo placebo no final do período de tratamento de 52 semanas, ainda que a diferença entre grupos de tratamento não tenha sido estatisticamente significativa. Para a avaliação global da eficácia do tratamento no final do período de 52 semanas de tratamento em dupla ocultação no subgrupo de doentes graves com doses elevadas de corticosteroides inalados mais agonistas beta de longa duração, a proporção de doentes que classificou a eficácia do tratamento como “excelente” foi superior e as proporções que classificaram a eficácia do tratamento como “moderada” ou “má” diminuíram no grupo omalizumab comparativamente com o grupo placebo; a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$), enquanto não existiram diferenças entre os grupos omalizumab e placebo para as classificações subjetivas de Qualidade de Vida pelos doentes.

Rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

A segurança e eficácia de omalizumab foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, com dupla ocultação, controlados por placebo em doentes com RSCcPN (Tabela 8). Os doentes receberam omalizumab ou placebo por via subcutânea, a cada 2 ou 4 semanas (ver secção 4.2). Todos os doentes receberam terapêutica com mometasona intranasal ao longo do estudo. A cirurgia sino-nasal prévia ou a utilização prévia de corticosteroides sistémicos não foram requisitos necessários para a inclusão nos estudos. Os doentes receberam omalizumab ou placebo durante 24 semanas, seguidas por um período de seguimento de 4 semanas. As características demográficas e basais, incluindo comorbilidades alérgicas, estão descritas na Tabela 7.

Tabela 7 Características demográficas e basais dos estudos na polipose nasal

Parâmetro	Polipose nasal - estudo 1 N=138	Polipose nasal - estudo 2 N=127
Idade média (anos) (DP)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% Sexo masculino	63,8	65,4
Doentes com utilização de corticosteroides sistémicos no ano anterior (%)	18,8	26,0
Score de pólipos nasais por endoscopia bilateral (NPS): média (DP), intervalo 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Score de congestão nasal (NCS): média (DP), intervalo 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Score de perda de olfato: média (DP), intervalo 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Score total SNOT-22: média (DP) intervalo 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Eosinófilia (células/ μ l): média (DP)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
IgE total UI/ml: média (DP)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Asma (%)	53,6	60,6
Ligeira (%)	37,8	32,5
Moderada (%)	58,1	58,4
Grave (%)	4,1	9,1
Doença respiratória exacerbada pela aspirina (%)	19,6	35,4
Rinite alérgica	43,5	42,5

DP = desvio padrão; SNOT-22 = Questionário Sino-Nasal 22 (*Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire*); IgE = Imunoglobulina E; UI = unidades internacionais. Scores mais elevados de NPS, NCS e SNOT-22 indicam maior gravidade da doença.

Os objetivos co-primários foram o *score* de pólipos nasais por endoscopia bilateral (NPS) e a média dos *scores* de congestão nasal diária (NCS) à semana 24. Em ambos os estudos, 1 e 2, na polipose nasal, os doentes que receberam omalizumab apresentaram melhorias superiores estatisticamente significativas desde a *baseline* até à semana 24 no NPS e na média do NCS semanal, do que os doentes que receberam placebo. Os resultados dos estudos 1 e 2 na polipose nasal são apresentados na Tabela 8.

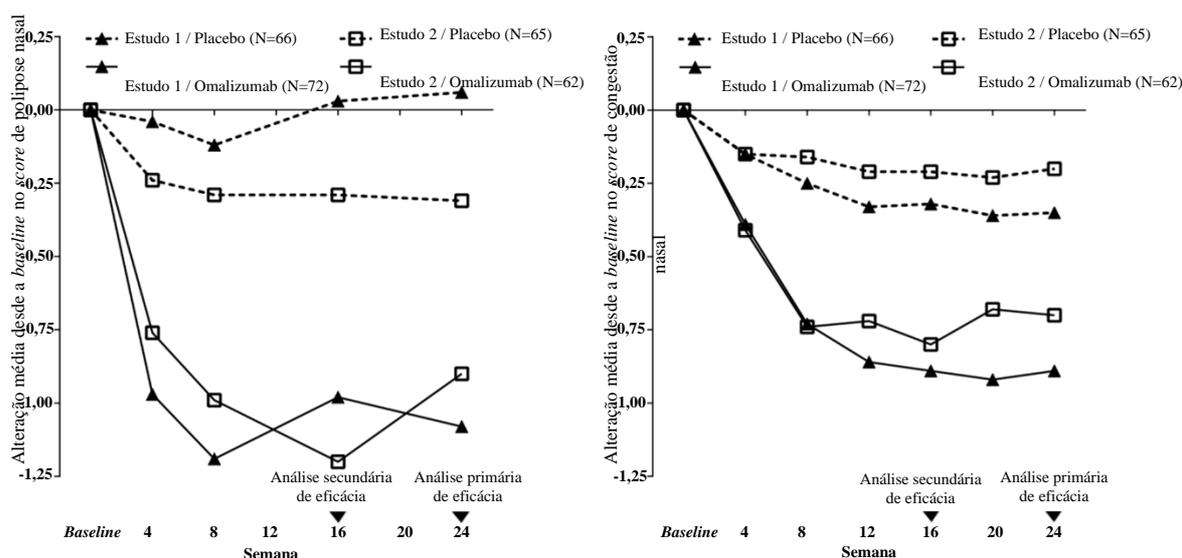
Tabela 8 Alterações nos *scores* clínicos desde os valores basais à semana 24, no estudo 1, na polipose nasal, estudo 2 na polipose nasal e dados agregados

	Polipose nasal estudo 1		Polipose nasal estudo 2		Polipose nasal resultados agregados	
	Placebo	Omalizum ab	Placebo	Omalizum ab	Placebo	Omalizum ab
N	66	72	65	62	131	134
<i>Score</i> de polipose nasal						
<i>Baseline</i> média	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Alteração média dos mínimos quadrados (LS) à semana 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Diferença (95% IC)	-1.14 (-1,59; -0,69)		-0.59 (-1,05; -0,12)		-0,86 (-1,18; -0,54)	
Valor p	<0,0001		0,0140		<0,0001	
Média de 7 dias do <i>score</i> diário de congestão nasal						
<i>Baseline</i> média	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Alteração média de mínimos quadrados (LS) à semana 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Diferença (95% IC)	-0,55 (-0,84; -0,25)		-0,50 (-0,80; -0,19)		-0,52 (-0,73; -0,31)	
Valor p	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
<i>Baseline</i> média	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Alteração média de mínimos quadrados (LS) à semana 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Diferença (95% IC)	-1,91 (-2,85; -0,96)		-2,09 (-3,00; -1,18)		-1,98 (-2,63; -1,33)	
Valor p	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
<i>Baseline</i> média	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Alteração média de mínimos quadrados (LS) à semana 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Diferença (95% IC)	-16,12 (-21,86; -10,38)		-15,04 (-21,26; -8,82)		-15,36 (-19,57; -11,16)	
Valor p	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
(MID = 8.9)						

UPSIT						
Baseline média	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Alteração média de mínimos quadrados (LS) à semana 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Diferença (95% IC)	3,81 (1,38; 6,24)		3,86 (1,57; 6,15)		3,84 (2,17; 5,51)	
Valor p	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=mínimo quadrado (*least-square*); IC = intervalo de confiança; TNSS = *Score* de sintomas nasais total (*Total nasal symptom score*); SNOT-22 = Questionário Sino-Nasal 22 (*Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire*); UPSIT = Teste de identificação de odores da Universidade da Pensilvânia (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*); MID = diferença minimamente relevante (*minimal important difference*).

Figura 1 Alteração média desde a *baseline* no *score* de congestão nasal e alteração média desde a *baseline* no *score* de polipose nasal por grupo de tratamento nos estudos 1 e 2 na polipose nasal



Numa análise agregada pré-especificada da terapêutica de resgate (corticosteroides sistêmicos durante ≥ 3 dias consecutivos ou polipectomia nasal) durante o período de tratamento de 24 semanas, a proporção de doentes que necessitaram de terapêutica de resgate foi inferior no grupo omalizumab comparado com o grupo placebo (2,3% *versus* 6,2%, respetivamente). A razão de probabilidade (*odds-ratio*) de ter usado terapêutica de resgate no grupo omalizumab comparado com placebo foi 0,38 (95% IC: 0,10; 1,49). Não foram reportadas cirurgias sino-nasais em nenhum dos estudos.

A eficácia e segurança de longa duração de omalizumab em doentes com RSCcPN que tinham participado nos estudos 1 e 2 na polipose nasal foram avaliadas num estudo de extensão aberto. Os dados de eficácia deste estudo sugerem que o benefício clínico obtido à Semana 24 foi mantido até à Semana 52. Os dados de segurança foram globalmente consistentes com o perfil de segurança conhecido do omalizumab.

Urticária crónica espontânea (UCE)

A eficácia e segurança de omalizumab foi demonstrada em dois estudos Fase III aleatorizados, controlados com placebo (estudos 1 e 2) em doentes com UCE que permaneceram sintomáticos apesar da terapêutica com antihistamínicos H1 na dose aprovada. Um terceiro estudo (estudo 3) avaliou principalmente a segurança de omalizumab em doentes com UCE que permaneceram sintomáticos apesar do tratamento com terapêutica antihistamínica H1 em dose até quatro vezes a dose aprovada e antihistamínico H2 e/ou tratamento LTRA. Os três ensaios envolveram 975 doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 75 anos de idade (média de idades 42,3 anos; 39 doentes 12-17 anos, 54 doentes ≥ 65 anos, 259 homens e 716 mulheres). Todos os doentes tinham que ter um controlo inadequado dos sintomas, avaliado por uma pontuação de atividade semanal de urticária (UAS7, intervalo 0-42) de ≥ 16 , e uma pontuação de gravidade semanal de prurido (que é um componente da UAS7, intervalo 0-21) de ≥ 8 para os 7 dias prévios à aleatorização, apesar de terem utilizado um antihistamínico anteriormente durante pelo menos 2 semanas.

Nos estudos 1 e 2, os doentes tiveram uma média de pontuação de gravidade semanal de prurido entre 13,7 e 14,5 no valor de base e uma média na pontuação UAS7 de 29,5 e 31,7 respetivamente. Os doentes no estudo 3 de segurança tiveram uma média na pontuação de gravidade semanal de prurido de 13,8 e uma pontuação UAS7 de 31,2 no valor de base. Ao longo dos 3 ensaios, os doentes reportaram ter recebido uma média de 4 a 6 medicamentos (incluindo antihistamínicos H1) para os sintomas UCE antes do início do ensaio. Os doentes receberam omalizumab nas dosagens de 75 mg, 150 mg ou 300 mg ou placebo por injeção subcutânea a cada 4 semanas durante 24 semanas e 12 semanas nos estudos 1 e 2, respetivamente, e 300 mg ou placebo por injeção subcutânea a cada 4 semanas durante 24 semanas no estudo 3. Todos os estudos tiveram um período de seguimento de 16 semanas sem tratamento.

O objetivo primário foi a alteração do valor de base para a semana 12 na pontuação de gravidade semanal de prurido. Omalizumab na dosagem de 300 mg reduziu a pontuação de gravidade semanal de prurido em 8,55 a 9,77 ($p < 0,0001$) comparado com uma redução de 3,63 a 5,14 para placebo (ver Tabela 9). Resultados estatisticamente significativos foram ainda observados nas taxas de resposta para $UAS7 \leq 6$ (na semana 12) que foram superiores para os grupos de tratamento com a dosagem de 300 mg, intervalo desde 52-66% ($p < 0,0001$) comparado a 11-19% para os grupos de placebo, e resposta completa ($UAS7=0$) foi atingida em 34-44% ($p < 0,0001$) dos doentes tratados com 300 mg comparado com 5-9% dos doentes dos grupos de placebo. Os doentes nos grupos de tratamento de 300 mg atingiram a maior proporção média de dias sem angioedema desde a semana 4 à semana 12, (91,0-96,1%; $p < 0,001$) comparado aos grupos de placebo (88,1-89,2%). A alteração média do valor de base para a semana 12 no DLQI global para os grupos de tratamento na dosagem de 300 mg foi maior ($p < 0,001$) do que para placebo demonstrando uma melhoria no intervalo desde 9,7-10,3 pontos comparado com 5,1-6,1 pontos para os grupos de placebo correspondentes.

Tabela 9 Alteração do valor de base para a semana 12 na pontuação de gravidade semanal de prurido, estudos 1, 2 e 3 (população mITT*)

	Placebo	Omalizumab 300 mg
Estudo 1		
N	80	81
Média (SD)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Diferença na média dos mínimos quadrados vs. placebo ¹	-	-5,80
IC 95% para diferença valor-p vs. placebo ²	-	-7,49;-4,10 <0,0001
Estudo 2		
N	79	79
Média (SD)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Diferença na média dos mínimos quadrados vs. placebo ¹	-	-4,81
IC 95% para diferença valor-p vs. placebo ²	-	-6,49;-3,13 <0,0001
Estudo 3		
N	83	252
Média (SD)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Diferença na média dos mínimos quadrados vs. placebo ¹	-	-4,52
IC 95% para diferença valor-p vs. placebo ²	-	-5,97;-3,08 <0,0001

*População intenção de tratar modificada (mITT): inclui todos os doentes que foram aleatorizados e receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo.

BOCF (Última observação realizada transportada para observação seguinte) foi utilizada para atribuir dados em falta.

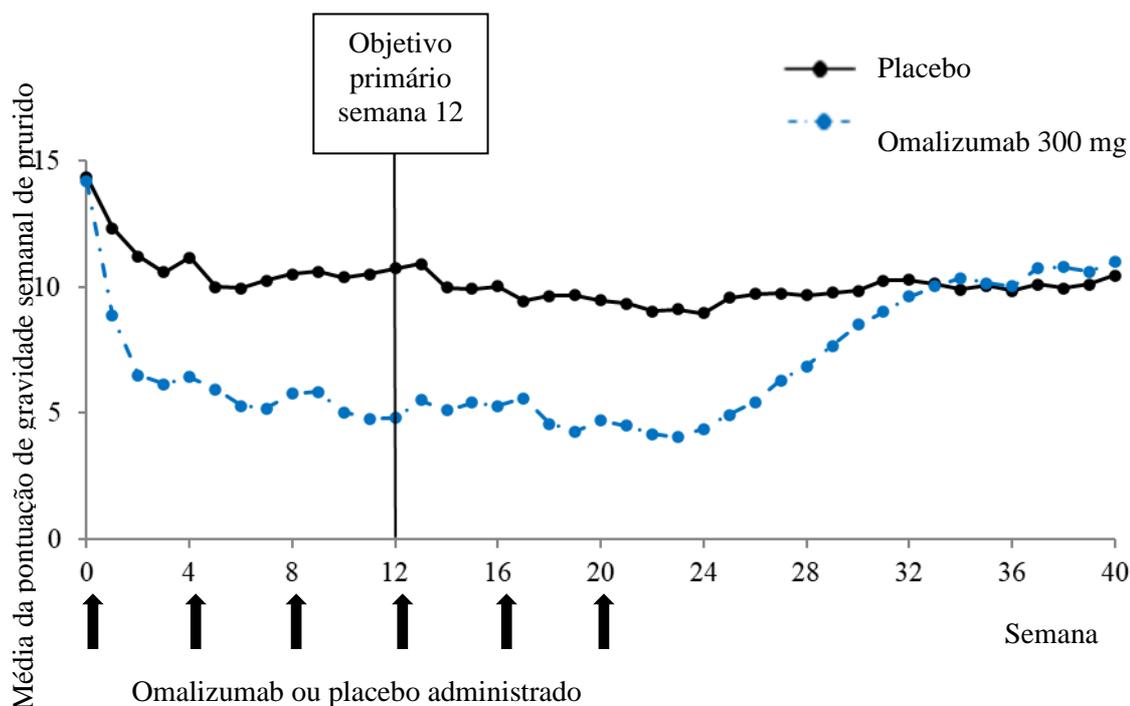
¹ A média dos mínimos quadrados foi estimada utilizando o modelo ANCOVA. Os estratos foram a pontuação de gravidade semanal de prurido no valor de base (<13 vs. ≥13) e o peso no valor de base (<80 kg vs. ≥80 kg).

² valor-p deriva do teste-t de ANCOVA.

A Figura 2 mostra a média da pontuação de gravidade semanal de prurido ao longo do tempo no estudo 1. A média das pontuações de gravidade semanal de prurido diminuiu significativamente com um efeito máximo cerca da semana 12 que foi mantido ao longo do período de 24 semanas de tratamento. Os resultados foram semelhantes no estudo 3.

Em todos os 3 estudos, a média da pontuação de gravidade semanal de prurido aumentou gradualmente durante o período de seguimento de 16 semanas sem tratamento, consistente com sintoma de recorrência. Os valores médios no final do período de seguimento foram semelhantes aos do grupo de placebo, mas inferiores aos valores de base médios respetivos.

Figura 2 Média da pontuação de gravidade semanal de prurido, estudo 1 (população mITT)



BOCF= última observação realizada transportada para observação seguinte; mITT=população intenção de tratar modificada

A magnitude dos resultados de eficácia observados à semana 24 de tratamento foi comparável ao observado na semana 12:

Para a dose de 300 mg, nos estudos 1 e 3, a redução média desde o valor de base na pontuação de gravidade semanal de prurido foi de 9,8 e 8,6, a proporção de doentes com $UAS7 \leq 6$ foi 61,7% e 55,6% e a proporção de doentes com resposta completa ($UAS7=0$) foi 48,1% e 42,5%, respetivamente, (todas $p < 0,0001$, quando comparado a placebo).

Os dados de ensaios clínicos em adolescentes (12 a 17 anos) incluíram um total de 39 doentes, dos quais 11 receberam a dosagem de 300 mg. Os resultados para a dosagem de 300 mg estão disponíveis para 9 doentes na semana 12 e 6 doentes na semana 24, e mostram uma magnitude de resposta semelhante para o tratamento com omalizumab em comparação com a população adulta. A média da alteração do valor de base na pontuação de gravidade semanal de prurido mostra uma redução de 8,25 na semana 12 e de 8,95 na semana 24. As taxas de resposta são: 33% na semana 12 e 67% na semana 24 para $UAS7=0$, e 56% na semana 12 e 67% na semana 24 para $UAS7 \leq 6$.

Num estudo de 48 semanas, 206 doentes com idade entre 12 e 75 anos foram incluídos num período de tratamento aberto de 24 semanas com omalizumab 300 mg a cada 4 semanas. Os doentes que responderam ao tratamento neste período aberto foram aleatorizados para receberem omalizumab 300 mg (81 doentes) ou placebo (53 doentes) a cada 4 semanas por mais 24 semanas.

Dos doentes que permaneceram em tratamento com omalizumab durante 48 semanas, 21% apresentaram declínio clínico (pontuação $UAS7 \geq 12$ durante pelo menos 2 semanas consecutivas após a aleatorização entre as semanas 24 e 48), *versus* 60,4% dos doentes tratados com placebo na semana 48 (diferença -39,4%, $p < 0,0001$, IC 95%: -54,5%, -22,5%).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do omalizumab foi estudada com doentes adultos e adolescentes que sofrem de asma alérgica, assim como em doentes adultos com RSCcPN e doentes adultos e adolescentes com UCE. As características farmacocinéticas gerais de omalizumab são semelhantes nestas populações de doentes.

Absorção

Após administração subcutânea, o omalizumab é absorvido com uma biodisponibilidade absoluta média de 62%. Após uma dose subcutânea única, em doentes adultos e adolescentes com asma ou UCE, o omalizumab foi absorvido lentamente, chegando a concentrações máximas após uma média de 6-8 dias. Em doentes com asma, após a administração de múltiplas doses de omalizumab, as áreas sob a curva de tempo/concentração, desde o dia 0 ao dia 14 no estado estacionário, foram até 6 vezes maiores que aquelas após a primeira dose.

A farmacocinética de omalizumab é linear para doses superiores a 0,5 mg/kg. Após doses de 75 mg, 150 mg ou 300 mg a cada 4 semanas em doentes com UCE, as concentrações séricas de omalizumab aumentaram proporcionalmente com o nível da dose.

A administração de Xolair, fabricado como formulação liofilizada ou líquida, resultou em perfis de concentração sérica-tempo de omalizumab semelhantes.

Distribuição

In-vitro, o omalizumab forma complexos de tamanho limitado com as IgE. Não foram observados, *in-vitro* ou *in-vivo*, complexos precipitantes ou de peso molecular maiores que um milhão de Daltons. Com base na farmacocinética das populações, a distribuição de omalizumab foi semelhante nos doentes com asma alérgica e doentes com UCE. O volume de distribuição aparente, em doentes com asma após a administração subcutânea, foi de 78 ± 32 ml/kg.

Eliminação

A depuração do omalizumab envolve os processos de eliminação das IgG, assim como processos de eliminação via ligações específicas ou formação de complexos com o seu ligando alvo, IgE. A eliminação hepática de IgG inclui a degradação no sistema reticuloendotelial e nas células endoteliais. A IgG intacta também é excretada na biliar. Em doentes com asma o tempo de semivida de eliminação do omalizumab rondou os 26 dias, com a depuração aparente média de $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dia. A duplicação do peso corporal aproximadamente duplica a depuração aparente. Em doentes com UCE, com base em simulações farmacocinéticas na população, a eliminação de semivida de omalizumab sérico no estado estacionário é em média 24 dias e a depuração aparente no estado estacionário para um doente de 80 kg de peso foi 3,0 ml/kg/dia.

Características das populações de doentes

Idade, Raça, Sexo, Índice de Massa Corporal

Doentes com asma alérgica e rinosinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN)

A farmacocinética da população de omalizumab foi analisada para avaliar os efeitos das características demográficas. A análise desta informação limitada sugere que não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com asma para a idade (6-76 anos para doentes com asma alérgica; 18 a 75 anos para doentes com RSCcPN), raça/etnia, sexo ou índice de massa corporal (ver secção 4.2).

Doentes com UCE

Os efeitos das características demográficas e outros fatores na exposição omalizumab foram avaliados com base na farmacocinética da população. Além disso, os efeitos das covariáveis foram avaliados através da análise da relação entre as concentrações de omalizumab e as respostas clínicas. Estas análises sugerem que não são necessários ajustes de doses em doentes com UCE para idade (12-75 anos), raça/etnia, género, peso corporal, índice de massa corporal, valor de base IgE, autoanticorpos anti-FcεRI ou uso concomitante de anitistamínicos ou LTRAs.

Insuficiência hepática ou renal

Não existe informação de farmacocinética ou farmacodinâmica em doentes com asma alérgica ou UCE com insuficiência renal ou hepática (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A segurança do omalizumab foi estudada com o macaco *Cynomolgus*, uma vez que o omalizumab se liga à IgE do *Cynomolgus* e humana com a mesma afinidade. Foram detetados anticorpos ao omalizumab em alguns macacos após administração subcutânea repetida ou administração intravenosa. No entanto não foi observada nenhuma toxicidade aparente, como a doença mediada por imunocomplexos ou a citotoxicidade dependente do complemento. Não existiram evidências de uma resposta anafilática devido à desgranulação dos mastócitos em macacos *Cynomolgus*.

A administração crónica de omalizumab em doses até 250 mg/kg (pelo menos 14 vezes a dose máxima clínica recomendada em mg/kg, de acordo com a tabela posológica recomendada) foi bem tolerada em primatas não-humanos (animais adultos e jovens), com a exceção de diminuição de plaquetas sanguíneas dose dependente e idade dependente, com maior sensibilidade em animais jovens. A concentração sérica requerida para obter uma diminuição de 50% de plaquetas do valor de base num macaco *Cynomolgus* adulto foi aproximadamente 4 a 20 vezes mais elevada que a concentração clínica sérica máxima esperada. Adicionalmente, foram observadas nos locais de injeção hemorragias agudas e inflamações, nos macacos *Cynomolgus*.

Não foram conduzidos estudos padrão de carcinogenicidade com omalizumab.

Em estudos de reprodução com macacos *Cynomolgus*, doses subcutâneas até 75 mg/kg por semana (pelo menos 8 vezes a dose máxima clínica recomendada em mg/kg durante um período superior a 4 semanas) não mostraram toxicidade maternal, embriotoxicidade ou teratogenicidade quando administrada em toda a organogénese e não demonstraram efeitos adversos no crescimento fetal ou neonatal, quando administradas ao longo do período final da gestação, parto ou aleitamento.

O omalizumab é excretado no leite materno, nos macacos *Cynomolgus*. As concentrações de omalizumab presentes no leite foram 0,15% da concentração sérica materna.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Sacarose
Histidina
Cloridrato de histidina monohidratado
Polissorbato 20

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

Após reconstituição

Foi demonstrada que a estabilidade física e química do medicamento reconstituído se mantém até 8 horas entre 2°C a 8°C e até 4 horas a 30°C.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente utilizado após a reconstituição. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de armazenamento para utilização e as condições anteriores ao uso são da responsabilidade do utilizador e não serão normalmente superiores a 8 horas entre 2°C a 8°C e até 2 horas a 25°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Condições e conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis contendo o pó: Frasco de vidro tipo I, límpido, incolor com rolha de borracha de butilo e tampa protetora azul.

Ampola contendo o solvente: Ampola de vidro tipo I, límpido, incolor contendo 2 ml de água para preparações injetáveis.

Embalagem contendo 1 frasco para injetáveis de pó e 1 ampola de água para preparações injetáveis, e embalagens múltiplas contendo 4 (4 x 1) frascos para injetáveis de pó e 4 (4 x 1) ampolas de água para preparações injetáveis ou 10 (10 x 1) frascos para injetáveis de pó e 10 (10 x 1) ampolas de água para preparações injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Xolair 150 mg pó para solução injetável é fornecido num frasco para injetáveis de utilização única.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente utilizado após a reconstituição (ver secção 6.3).

O medicamento liofilizado demora cerca de 15-20 minutos a dissolver, embora algumas vezes possa demorar mais tempo. O medicamento completamente reconstituído será límpido a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-acastanhado pálido e poderá ter algumas pequenas bolhas ou espuma à volta da abertura o frasco para injetáveis. Devido à viscosidade da solução reconstituída deve-se ter cuidado em retirar toda a solução do frasco para injetáveis antes de expelir algum ar ou excesso de solução da seringa, para obter os 1,2 ml.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de outubro de 2005
Data da última renovação: 22 de junho de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

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

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

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Pó e solvente para solução injetável

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Solução injetável em seringa pré-cheia/caneta

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA EMBALAGEM UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 75 mg solução injetável em seringa pré-cheia
omalizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 75 mg de omalizumab em 0,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/005	75 mg solução injetável em seringa pré-cheia (agulha inclusa de calibre 26, protecção azul da seringa)
EU/1/05/319/018	75 mg solução injetável em seringa pré-cheia (agulha inclusa de calibre 27, êmbolo azul)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xolair 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUÍDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 75 mg solução injetável em seringa pré-cheia
omalizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 75 mg de omalizumab de 0,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

Embalagem múltipla: 3 (3 x 1) seringas pré-cheias
Embalagem múltipla: 4 (4 x 1) seringas pré-cheias
Embalagem múltipla: 6 (6 x 1) seringas pré-cheias
Embalagem múltipla: 10 (10 x 1) seringas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.
Utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/006	75 mg solução injetável em seringa pré-cheia (com agulha inclusa de calibre 26, protecção azul da seringa) (4 x 1)
EU/1/05/319/007	75 mg solução injetável em seringa pré-cheia (com agulha inclusa de calibre 26, êmbolo azul) (10 x 1)
EU/1/05/319/019	75 mg solução injetável em seringa pré-cheia (com agulha inclusa de calibre 27, êmbolo azul) (3 x 1)
EU/1/05/319/020	75 mg solução injetável em seringa pré-cheia (com agulha inclusa de calibre 27, êmbolo azul) (6 x 1)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xolair 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**CARTONAGEM DA EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS
(EXCLUINDO BLUE BOX)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 75 mg solução injetável em seringa pré-cheia
omalizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia 75 mg de omalizumab em 0,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.
Utilização única.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇA**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/006	75 mg de solução injetável em seringa pré-cheia (agulha inclusa de calibre 26, protecção azul da seringa) (4 x 1)
EU/1/05/319/007	75 mg de solução injetável em seringa pré-cheia (agulha inclusa de calibre 26, protecção azul da seringa) (10 x 1)
EU/1/05/319/019	75 mg de solução injetável em seringa pré-cheia (agulha inclusa de calibre 27, protecção azul da seringa) (3 x 1)
EU/1/05/319/020	75 mg de solução injetável em seringa pré-cheia (agulha inclusa de calibre 27, protecção azul da seringa) (6 x 1)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xolair 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 75 mg solução injetável em seringa pré-cheia
omalizumab

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via subcutânea
Utilização única

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Xolair 75 mg injetável
omalizumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA EMBALAGEM UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 75 mg solução injetável em caneta pré-cheia
omalizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 75 mg de omalizumab de 0,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia

1 caneta pré-cheia

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/021 75 mg solução injetável em caneta pré-cheia

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xolair 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUÍDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 75 mg solução injetável em caneta pré-cheia
omalizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 75 mg de omalizumab de 0,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia

Embalagem múltipla: 3 (3 x 1) canetas pré-cheias

Embalagem múltipla: 6 (6 x 1) canetas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/022 75 mg solução injetável em caneta pré-cheia (3 x 1)
EU/1/05/319/023 75 mg solução injetável em caneta pré-cheia (6 x 1)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xolair 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**CARTONAGEM DA EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS
(EXCLUINDO BLUE BOX)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 75 mg solução injetável em caneta pré-cheia
omalizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 75 mg de omalizumab em 0,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia

1 caneta pré-cheia. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.
Utilização única.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇA**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/022	75 mg de solução injetável em caneta pré-cheia (3 x 1)
EU/1/05/319/023	75 mg de solução injetável em caneta pré-cheia (6 x 1)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xolair 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 75 mg injetável
omalizumab
SC

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA EMBALAGEM UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia
omalizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 150 mg de omalizumab em 1 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/008	150 mg de solução injetável em seringa pré-cheia (agulha inclusa de calibre 26, protecção roxa da seringa)
EU/1/05/319/024	150 mg de solução injetável em seringa pré-cheia (agulha inclusa de calibre 27, protecção roxa da seringa)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUÍDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia
omalizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 150 mg de omalizumab de 1 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

Embalagem múltipla: 3 (3 x 1) seringas pré-cheias
Embalagem múltipla: 4 (4 x 1) seringas pré-cheias
Embalagem múltipla: 6 (6 x 1) seringas pré-cheias
Embalagem múltipla: 10 (10 x 1) seringas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.
Utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/009	150 mg de solução injetável em seringa pré-cheia (com agulha inclusa de calibre 26, protecção roxa da seringa) (4 x 1)
EU/1/05/319/010	150 mg de solução injetável em seringa pré-cheia (com agulha inclusa de calibre 26, protecção roxa da seringa) (10 x 1)
EU/1/05/319/011	150 mg de solução injetável em seringa pré-cheia (com agulha inclusa de calibre 26, protecção roxa da seringa) (6 x 1)
EU/1/05/319/025	150 mg de solução injetável em seringa pré-cheia (com agulha inclusa de calibre 27, protecção roxa da seringa) (3 x 1)
EU/1/05/319/026	150 mg de solução injetável em seringa pré-cheia (com agulha inclusa de calibre 27, protecção roxa da seringa) (6 x 1)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**CARTONAGEM DA EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS
(EXCLUINDO BLUE BOX)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia
omalizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 150 mg de omalizumab com 1 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.
Utilização única.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇA**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/009	150 mg de solução injetável em seringa pré-cheia (com agulha inclusa de calibre 26, protecção roxa da seringa) (4 x 1)
EU/1/05/319/010	150 mg de solução injetável em seringa pré-cheia (com agulha inclusa de calibre 26, protecção roxa da seringa) (10 x 1)
EU/1/05/319/011	150 mg de solução injetável em seringa pré-cheia (com agulha inclusa de calibre 26, protecção roxa da seringa) (6 x 1)
EU/1/05/319/025	150 mg de solução injetável em seringa pré-cheia (com agulha inclusa de calibre 27, protecção roxa da seringa) (3 x 1)
EU/1/05/319/026	150 mg de solução injetável em seringa pré-cheia (com agulha inclusa de calibre 27, protecção roxa da seringa) (6 x 1)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia
omalizumab

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via subcutânea
Utilização única

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Xolair 150 mg injetável
omalizumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM PARA EMBALAGEM UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xolair 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia
omalizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 300 mg de omalizumab em 2 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/012 300 mg de solução injetável em seringa pré-cheia

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xolair 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUÍDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia
omalizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 300 mg de omalizumab de 2 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

Embalagem múltipla: 3 (3 x 1) seringas pré-cheias

Embalagem múltipla: 6 (6 x 1) seringas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/013	300 mg de solução injetável em seringa pré-cheia (3 x 1)
EU/1/05/319/014	300 mg de solução injetável em seringa pré-cheia (6 x 1)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xolair 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**CARTONAGEM DA EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS
(EXCLUINDO BLUE BOX)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia
omalizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 300 mg de omalizumab com 2 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.
Utilização única.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇA**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/013	300 mg de solução injetável em seringa pré-cheia (3 x 1)
EU/1/05/319/014	300 mg de solução injetável em seringa pré-cheia (6 x 1)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xolair 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia
omalizumab

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via subcutânea
Utilização única

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Xolair 300 mg injetável
omalizumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM PARA EMBALAGEM UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xolair 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia
omalizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 150 mg de omalizumab em 1 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia

1 caneta pré-cheia

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/027 150 mg de solução injetável em caneta pré-cheia

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUÍDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia
omalizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 150 mg de omalizumab de 1 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia

Embalagem múltipla: 3 (3 x 1) canetas pré-cheias

Embalagem múltipla: 6 (6 x 1) canetas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/028	150 mg de solução injetável em caneta pré-cheia (3 x 1)
EU/1/05/319/029	150 mg de solução injetável em caneta pré-cheia (6 x 1)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**CARTONAGEM DA EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS
(EXCLUINDO BLUE BOX)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia
omalizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 150 mg de omalizumab com 1 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia

1 caneta pré-cheia. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.
Utilização única.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇA**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/028	150 mg de solução injetável em caneta pré-cheia (3 x 1)
EU/1/05/319/029	150 mg de solução injetável em caneta pré-cheia (6 x 1)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 150 mg injetável
Omalizumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA EMBALAGEM UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia
omalizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 300 mg de omalizumab em 2 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia

1 caneta pré-cheia

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/015 300 mg de solução injetável em caneta pré-cheia

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xolair 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUÍDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia
omalizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 300 mg de omalizumab de 2 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia

Embalagem múltipla: 3 (3 x 1) canetas pré-cheias

Embalagem múltipla: 6 (6 x 1) canetas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/016	300 mg de solução injetável em caneta pré-cheia (3 x 1)
EU/1/05/319/017	300 mg de solução injetável em caneta pré-cheia (6 x 1)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xolair 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**CARTONAGEM DA EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS
(EXCLUINDO BLUE BOX)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia
omalizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 300 mg de omalizumab com 2 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia

1 caneta pré-cheia. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.
Utilização única.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇA**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/016	300 mg de solução injetável em caneta pré-cheia (3 x 1)
EU/1/05/319/017	300 mg de solução injetável em caneta pré-cheia (6 x 1)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xolair 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 300 mg injetável
Omalizumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xolair 75 mg pó e solvente para solução injetável
omalizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis contém 75 mg de omalizumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: sacarose, histidina, cloridrato de histidina monohidratado, polissorbato 20.
Solvente: água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Frasco de 1 x 75 mg
Ampola de 1 x 2 ml de solvente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Utilize imediatamente após a reconstituição (pode ser armazenado entre 2°C a 8°C até 8 horas ou até 2 horas a 25°C).

Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xolair 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

ROTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Xolair 75 mg pó para solução injetável
omalizumab
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

75 mg

6. OUTROS

Conservar no frigorífico.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA AMPOLA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para Xolair
Água para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Use 0,9 ml e rejeite o resto.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM CONTENDO 1 FRASCO E 1 AMPOLA COMO EMBALAGEM UNITÁRIA (INCLUÍDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 150 mg pó e solvente para solução injetável
omalizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA (S)

Um frasco para injetáveis contém 150 mg de omalizumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: sacarose, histidina, cloridrato de histidina monohidratado, polissorbato 20.
Solvente: água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Frasco de 1 x 150 mg
Ampola de 1 x 2 ml de solvente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Utilize imediatamente após a reconstituição (pode ser armazenado entre 2°C a 8°C até 8 horas ou até 2 horas a 25°C).

Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA EMBALAGEM INTERMÉDIA (SEM BLUE BOX) DE EMBALAGENS MÚLTIPLAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 150 mg pó e solvente para solução injetável
omalizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA (S)

Um frasco para injetáveis contém 150 mg de omalizumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: sacarose, histidina, cloridrato de histidina monohidratado, polissorbato 20.
Solvente: água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Frasco de 1 x 150 mg
Ampola de 1 x 2 ml de solvente
1 frasco e 1 ampola. Componentes de embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Utilize imediatamente após a reconstituição (pode ser armazenado entre 2°C a 8°C até 8 horas ou até 2 horas a 25°C).

Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/003 Embalagem múltipla contendo 4 conjuntos
EU/1/05/319/004 Embalagem múltipla contendo 10 conjuntos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

ETIQUETA DE INVÓLUCRO DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS ENVOLVIDAS EM PELÍCULA NÃO TRANSPARENTE (INCLUÍDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolair 150 mg pó e solvente para solução injetável
omalizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA (S)

Um frasco para injetáveis contém 150 mg de omalizumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: sacarose, histidina, cloridrato de histidina monohidratado, polissorbato 20.
Solvente: água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Embalagem múltipla: 4 (4 x 1) frascos para injetáveis e 4 (4 x 1) ampolas

Embalagem múltipla: 10 (10 x 1) frascos para injetáveis e 10 (10 x 1) ampolas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Utilize imediatamente após a reconstituição (pode ser armazenado entre 2°C a 8°C até 8 horas ou até 2 horas a 25°C).

Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/319/003 Embalagem múltipla contendo 4 conjuntos
EU/1/05/319/004 Embalagem múltipla contendo 10 conjuntos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Xolair 150 mg pó para solução injetável
omalizumab
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

150 mg

6. OUTROS

Conservar no frigorífico.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA AMPOLA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para Xolair
Água para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Use 1,4 ml e rejeite o resto.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, POR VOLUME OU POR UNIDADE

2 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Xolair 75 mg solução injetável em seringa pré-cheia

(seringa pré-cheia com agulha inclusa de calibre 26, protecção azul da seringa)
omalizumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Xolair e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Xolair
3. Como utilizar Xolair
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xolair
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Xolair e para que é utilizado

Xolair contém a substância ativa omalizumab. O omalizumab é uma proteína fabricada pelo homem, que é semelhante às proteínas naturais produzidas pelo organismo. Pertence a uma classe de medicamentos designados anticorpos monoclonais.

Xolair é utilizado para o tratamento da:

- asma alérgica
- rinosinusite crónica (inflamação do nariz e dos sinus) com polipose nasal

Asma alérgica

Este medicamento é utilizado para prevenir o agravamento da sua asma, controlando os sintomas da asma alérgica grave em adultos, adolescentes e crianças (com idade igual ou superior a 6 anos) que já estão a receber medicamentos para a asma, mas cujos sintomas não estejam bem controlados com medicamentos, tais como esteroides inalados em doses elevadas e de agonistas beta inalados.

Rinosinusite crónica com polipose nasal

Este medicamento é utilizado para tratar a rinosinusite crónica com polipose nasal em adultos (com idade igual ou superior a 18 anos) que já estejam a receber corticosteroides intranasais (spray nasal de corticosteroide), mas cujos sintomas não estejam bem controlados com estes medicamentos. Os pólipos nasais são pequenos crescimentos que se desenvolvem no revestimento interno do nariz. Xolair ajuda a reduzir o tamanho dos pólipos e melhora os sintomas, incluindo a congestão nasal, perda do sentido do olfato, muco na garganta e corrimento nasal.

Xolair funciona bloqueando uma substância chamada Imunoglobulina E (IgE), que é produzida pelo organismo. A IgE contribui para um tipo de inflamação que desempenha um papel fundamental no desencadeamento da asma alérgica e da rinosinusite crónica com polipose nasal.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Xolair

Não utilize Xolair

- se tem alergia ao omalizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se pensa que pode ser alérgico a qualquer um dos componentes, informe o seu médico pois não deverá utilizar Xolair.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Xolair:

- se tem problemas de rins ou fígado.
- se tem uma doença em que o seu sistema imunitário ataca partes do seu próprio organismo (doença autoimune).
- se está a viajar para uma região onde sejam comuns infeções causadas por parasitas - Xolair pode diminuir a sua resistência a este tipo de infeções.
- se já teve uma reação alérgica grave anteriormente (anafilaxia), por exemplo, resultante de um medicamento, uma picada de inseto ou alimento.
- se alguma vez teve uma reação alérgica ao látex. A tampa da agulha da seringa pode conter borracha seca (látex).

Xolair não trata os sintomas agudos de asma, tais como uma crise súbita de asma. Assim, Xolair não deve ser usado para tratar tais sintomas.

Xolair não se destina a prevenir ou tratar outras condições de tipo-alérgico, tais como reações alérgicas súbitas, síndrome de hiperimmunoglobulina E (um distúrbio imune hereditário), aspergilose (uma doença pulmonar relacionada com fungos), alergias alimentares, eczema ou febre dos fenos, dado que Xolair não foi estudado nestas condições.

Fique atento aos sinais de reações alérgicas e outros efeitos indesejáveis graves

Xolair pode potencialmente causar efeitos indesejáveis graves. Deve ficar atento aos sinais destas condições enquanto utiliza Xolair. Procure ajuda médica imediatamente se notar quaisquer sinais que indiquem um possível efeito indesejável grave. Estes sinais estão listados em “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4.

É importante que receba formação do seu médico sobre como reconhecer os primeiros sintomas de reações alérgicas graves e sobre como gerir estas reações caso ocorram, antes de se autoinjetar com Xolair ou antes de alguém que não é profissional de saúde lhe administrar uma injeção de Xolair (ver secção 3, “Como utilizar Xolair”). A maioria das reações alérgicas graves ocorrem nas primeiras 3 doses de Xolair.

Crianças e adolescentes

Asma alérgica

Xolair não é recomendado para crianças com menos de 6 anos de idade. A sua utilização em crianças com menos de 6 anos de idade não foi estudada.

Rinosinusite crónica com polipose nasal

Xolair não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. A sua utilização em doentes com menos de 18 anos de idade não foi estudada.

Outros medicamentos e Xolair

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Isto é especialmente importante se estiver a tomar:

- medicamentos para tratar uma infeção causada por um parasita, pois Xolair pode reduzir o efeito dos seus medicamentos,
- corticosteroides inalados e outros medicamentos para a asma alérgica.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico irá discutir consigo os benefícios e potenciais riscos de utilizar este medicamento durante a gravidez.

Se ficar grávida enquanto está a ser tratada com Xolair, diga imediatamente ao seu médico.

Xolair pode passar para o leite. Se está a amamentar ou se planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Xolair vá afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

3. Como utilizar Xolair

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Como utilizar Xolair

O Xolair é utilizado como uma injeção sob a pele (conhecida como injeção subcutânea).

Injetar Xolair

- Você e o seu médico decidirão se deve autoinjetar Xolair. As primeiras 3 doses são sempre administradas por ou sob a supervisão de um profissional de saúde (ver secção 2).
- É importante que esteja devidamente treinado sobre como injetar o medicamento antes de se autoinjetar.
- Um cuidador (por exemplo, um familiar) pode também dar-lhe a sua injeção de Xolair depois de ter recebido formação adequada.

Para instruções detalhadas sobre como injetar Xolair, consulte “Instruções de utilização de Xolair seringa pré-cheia” no final deste folheto.

Formação para reconhecer reações alérgicas graves

É também importante que não injete Xolair até ter sido treinado pelo seu médico ou enfermeiro em:

- como reconhecer os primeiros sinais e sintomas de reações alérgicas graves.
- o que fazer se os sintomas ocorrerem.

Para mais informações sobre os primeiros sinais e sintomas de reações alérgicas graves, ver secção 4.

Que quantidade utilizar

O seu médico irá determinar a quantidade de Xolair que precisa e com que frequência irá necessitar. Isto depende do seu peso corporal e dos resultados dos testes sanguíneos efetuados antes do início do tratamento para avaliar a quantidade de IgE no seu sangue.

Irá precisar de 1 a 4 injeções de cada vez. Irá necessitar de injeções a cada duas semanas ou a cada quatro semanas.

Continue a tomar a sua medicação atual para a asma e/ou polipose nasal durante o tratamento com Xolair. Não pare de tomar qualquer medicação para a asma e/ou polipose nasal sem falar primeiro com o seu médico.

Poderá não ver uma melhoria imediata após o início do tratamento com Xolair. Em doentes com polipose nasal, os efeitos foram observados 4 semanas após o início do tratamento. Em doentes com asma, este leva normalmente entre 12 a 16 semanas para ter efeito.

Utilização em crianças e adolescentes

Asma alérgica

Xolair pode ser administrado a crianças e adolescentes com 6 anos de idade e mais velhas que já estejam a receber medicamentos para o tratamento da asma, mas cujos sintomas não estejam bem controlados por medicamentos tais como doses elevadas de corticosteroides inalados e agonistas beta inalados. O seu médico decidirá a quantidade de Xolair de que a sua criança necessita e a frequência de administração. Isto dependerá do peso da criança e dos resultados dos testes sanguíneos efetuados antes do início do tratamento para determinar a quantidade de IgE sanguínea da criança.

Crianças (6 a 11 anos de idade) não devem autoadministrar Xolair. No entanto, se considerado adequado pelo seu médico, um cuidador pode administrar Xolair na criança após formação adequada.

Rinossinusite crónica com polipose nasal

Xolair não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Se falhar uma dose de Xolair

Se falhou uma consulta, contacte o seu médico ou hospital o mais rápido possível para remarcar.

Se se esqueceu de tomar uma dose de Xolair, injete a dose assim que se lembrar. Em seguida, fale com seu médico para decidir quando deve injetar a próxima dose.

Se parar o tratamento com Xolair

Não pare o tratamento com Xolair a não ser que o seu médico lhe diga para tal. A interrupção ou o fim do tratamento com Xolair pode causar o retorno dos seus sintomas.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis causados por Xolair são normalmente ligeiros a moderados, mas ocasionalmente podem ser graves.

Efeitos indesejáveis graves:

Procure aconselhamento médico imediatamente se notar quaisquer sinais dos seguintes efeitos indesejáveis:

Raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)

- Reações alérgicas graves (incluindo anafilaxia). Os sintomas podem incluir erupção cutânea, comichão ou urticária na pele, inchaço da face, lábios, língua, laringe (caixa vocal), traqueia ou outras partes do corpo, batimento cardíaco acelerado, tonturas e dores de cabeça ligeiras, confusão, falta de ar, respiração com ruídos ou ofegante ou outros problemas de respiração, pele ou lábios azuis, colapso e perda de consciência. Se tiver história de reações alérgicas graves (anafilaxia) não relacionada com Xolair poderá estar em maior risco de desenvolver uma reação alérgica grave após utilização de Xolair.
- Lúpus eritematoso sistémico (LES). Os sintomas podem incluir dor muscular, dor e inchaço das articulações, erupção cutânea, febre, perda de peso e cansaço.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Síndrome de Churg-Strauss ou síndrome hipereosinofílica. Os sintomas podem incluir um ou mais dos seguintes: inchaço, dor ou eritema em torno de vasos sanguíneos ou linfáticos, valores elevados de determinado tipo de células brancas sanguíneas (eosinofilia marcada), agravamento de problemas respiratórios, congestão nasal, problemas cardíacos, dor, dormência, formigamento nos braços e nas pernas .
- Contagem baixa de plaquetas sanguíneas com sintomas como hemorragia ou nódulos negros mais fáceis do que o normal.
- Sinais de doença sérica. Os sintomas podem incluir um ou mais dos seguintes: dor nas articulações com ou sem edema ou rigidez, erupção cutânea, febre, aumento dos nódulos linfáticos, dor muscular.

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- febre (em crianças)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- reações no local de injeção, incluindo dor, inchaço, comichão e vermelhidão
- dor na parte superior da barriga
- dores de cabeça (muito frequentes em crianças)
- sensação de tonturas
- dor nas articulações (artralgias)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- sensação de sonolência ou cansaço
- formigamento ou torpor nas mãos ou pés
- desmaios, pressão sanguínea baixa enquanto está sentado ou deitado (hipotensão postural), rubor
- garganta dorida, tosse, problemas respiratórios agudos
- sensação de má disposição (náuseas), diarreia, indigestão
- comichão, urticária, erupção cutânea, sensibilidade aumentada da pele ao sol
- aumento de peso
- sintomas parecidos com a gripe
- inchaço dos braços

Raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)

- infecção parasitária

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- dores musculares e inchaço das articulações
- perda de cabelo

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Xolair

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado. A embalagem contendo a seringa pré-cheia pode ser conservada durante um período total de 48 horas à temperatura ambiente (25°C) antes de ser utilizada.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.
- Não utilizar se a embalagem se encontrar danificada ou apresentar sinais de deterioração.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Xolair

- A substância ativa é o omalizumab. Uma seringa de 0,5 ml de solução contém 75 mg omalizumab.
- Os outros componentes são cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, Polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.
- A tampa da agulha da seringa pode conter borracha seca (látex).

Qual o aspeto de Xolair e conteúdo da embalagem

Xolair solução injetável apresenta-se como uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-acastanhado pálido, numa seringa pré-cheia.

Xolair 75 mg solução injetável em seringa pré-cheia com agulha inclusa de calibre 26 e protecção azul da seringa está disponível em embalagens contendo 1 seringa pré-cheia e em embalagens múltiplas contendo 4 (4 x 1) ou 10 (10 x 1) seringas pré-cheias.

Poderão não estar comercializadas todas as embalagens.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

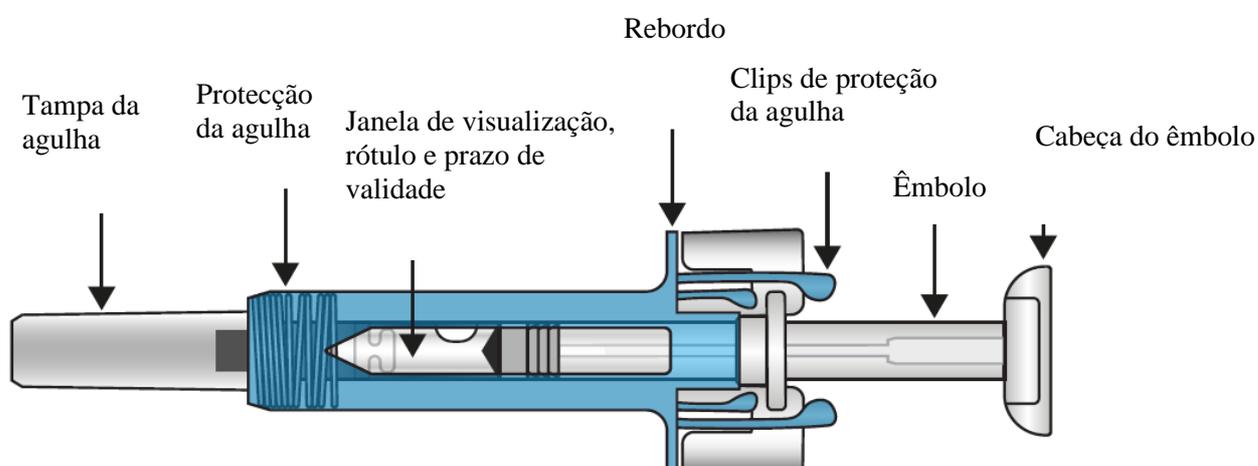
Outras fontes de informação

Esta disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUÇÕES PARA UTILIZAÇÃO DE XOLAIR SERINGA PRÉ-CHEIA

Leia TODAS as instruções até ao fim antes de injetar. Se o seu médico decidir que você ou um cuidador pode administrar as suas injeções de Xolair em casa, necessita de ser treinado pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de se injetar a si próprio ou a outras pessoas. Crianças (dos 6 aos 11 anos de idade) não devem autoinjetar Xolair, no entanto, se considerado adequado pelo seu médico, um cuidador pode administrar a injeção de Xolair após formação adequada. A embalagem contém Xolair seringa(s) pré-cheia(s) seladas individualmente numa bandeja de plástico.

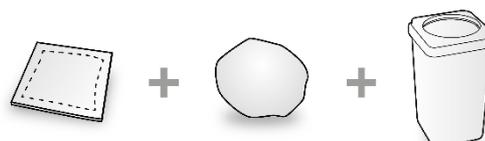
O seu Xolair 75 mg solução injetável em seringa pré-cheia



Após o medicamento ser injetado, a proteção da agulha será ativada para cobrir a agulha. Isto tem o objetivo de ajudar na proteção de lesões acidentais com a agulha.

Outros componentes que necessita para a injeção:

- Toalhete com álcool.
- Bola de algodão ou gaze.
- Contentor para objetos cortantes.



Informações importantes de segurança

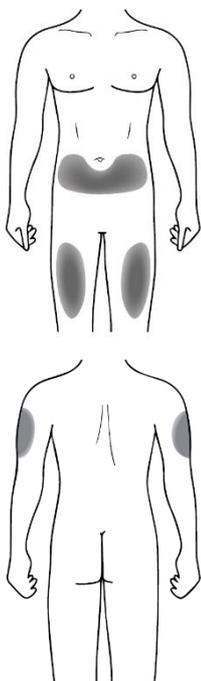
Cuidado: Mantenha a seringa fora da vista e do alcance das crianças.

- A tampa da agulha da seringa pode conter borracha seca (látex), que não deve ser manuseada por pessoas sensíveis a essa substância.
- Não abra a embalagem exterior selada até que esteja pronto para usar este medicamento.
- Não utilize este medicamento se o selo da embalagem exterior ou do blister estiver partido, pois a sua utilização pode não ser segura.
- Não utilize a seringa se esta tiver caído numa superfície dura ou se tiver caído após ter removido a tampa da agulha.
- Nunca deixe a seringa onde outros poderão mexer-lhe.
- Não agite a seringa.
- Tenha cuidado para não tocar nos clips de protecção da agulha antes de a usar. Ao tocar-lhes a protecção da seringa pode ser ativada demasiado cedo.
- Não retire a tampa da agulha até pouco antes da administração da injeção.
- A seringa não pode ser reutilizada. Elimine a seringa imediatamente após administração num contentor para objetos cortantes.

Conservação de Xolair solução injetável em seringa pré-cheia

- Conserve este medicamento selado na sua embalagem exterior para protegê-lo da luz. Conserve no frigorífico entre 2°C e 8°C. **NÃO CONGELAR.**
- Lembre-se de retirar a seringa do frigorífico e permita que atinja a temperatura ambiente (25°C) antes de prepará-la para a injeção (irá demorar cerca de 30 minutos). Deixe a seringa na embalagem para protegê-la da luz. O tempo total que a seringa é mantida à temperatura ambiente (25°C) antes da utilização não deve exceder 48 horas.
- Não utilize a seringa após o prazo de validade que está impresso na embalagem exterior ou no rótulo da seringa. Se tiver expirado, devolva a embalagem completa à farmácia.

O local da injeção



O local da injeção é o lugar do corpo onde irá administrar a seringa.

- O local recomendado é a frente das coxas. Também poderá administrar na parte inferior do abdómen, mas **não** na área de 5 centímetros à volta do umbigo.
- Se necessitar de administrar mais do que uma injeção para a dose completa, escolha um local diferente para cada vez que administre uma injeção a si próprio.
- Não injete em áreas onde a pele é suave, está ferida, vermelha, a descamar ou dura. Evite áreas com cicatrizes ou estrias.

Se um cuidador administrar a injeção, a parte superior externa dos braços também podem ser utilizada.

Preparação da administração de Xolair solução injetável em seringa pré-cheia

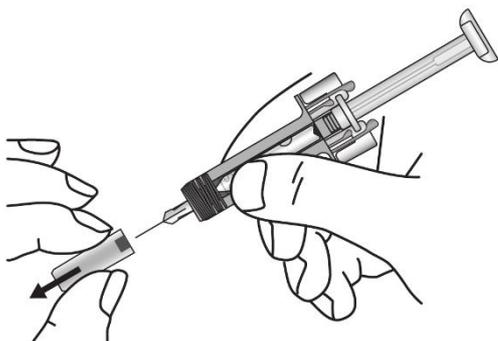
Nota: Dependendo da dose prescrita pelo seu médico, pode ser necessário preparar uma ou mais seringas pré-cheias e injetar o conteúdo de todas elas. A tabela seguinte mostra exemplos de quantas injeções de cada dose necessita para uma determinada quantidade de Xolair:

Dose	Seringas necessárias para a dose	
75 mg	1 azul (75 mg)	
150 mg	1 roxa (150 mg)	
225 mg	1 azul (75 mg) + 1 roxa (150 mg)	
300 mg	2 roxas (150 mg)	
375 mg	1 azul (75 mg) + 2 roxas (150 mg)	
450 mg	3 roxas (150 mg)	
525 mg	1 azul (75 mg) + 3 roxas (150 mg)	
600 mg	4 roxas (150 mg)	

1. Retire do frigorífico a embalagem contendo a seringa e mantenha-a **fechada** durante cerca de 30 minutos para que atinja a temperatura ambiente (mantenha a seringa na embalagem para proteger da luz).
2. Quando estiver preparado para utilizar a seringa, lave as suas mãos com água e sabão.
3. Limpe o local da injeção com um toalhete embebido em álcool.
4. Retire a bandeja de plástico da embalagem exterior, remova a capa de papel. Segurando o meio do protetor de seringa azul, levante a seringa para fora da bandeja.
5. Inspeccione a seringa. O líquido deve ser límpido a ligeiramente turvo. A sua cor pode variar de incolor a ligeiramente amarela-acastanhada. Poderá observar uma pequena bolha de ar, o que é normal. **NÃO UTILIZE** se a seringa estiver partida ou se o líquido está nitidamente turvo ou é nitidamente castanho, ou contiver partículas facilmente visíveis. Em todos estes casos, devolva a embalagem completa à farmácia.
6. Segurando a seringa horizontalmente, olhe pela janela de visualização para verificar o prazo de validade impresso na etiqueta. Nota: É possível rodar a parte interna do conjunto da seringa para que a etiqueta possa ser lida na janela de visualização. **NÃO UTILIZE** se o produto expirou. Se expirou, devolva a embalagem inteira à farmácia.

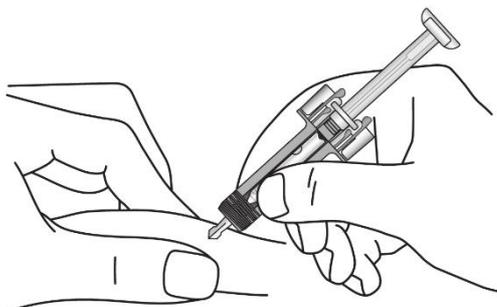
Como utilizar Xolair solução injetável em seringa pré-cheia

1



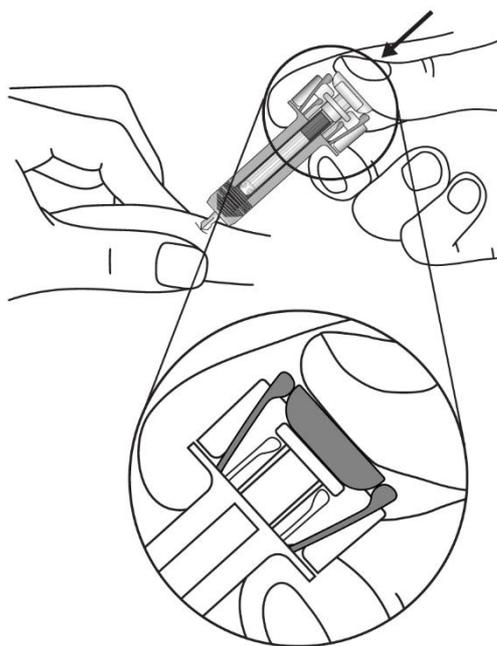
Remova cuidadosamente a tampa da agulha da seringa. Deite fora a tampa da agulha. Poderá observar uma pequena gota de líquido na extremidade de agulha. Isso é normal.

2



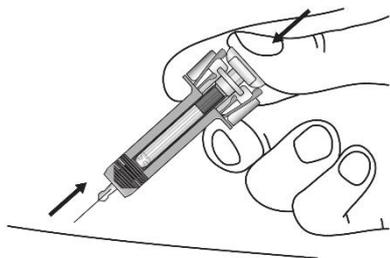
Aperte suavemente a pele no local da injeção e insira a agulha, como demonstrado. Empurre a agulha para dentro de forma a garantir que o medicamento é administrado totalmente.

3



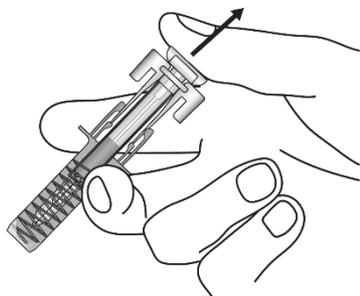
Segure a seringa como demonstrado. Pressione o êmbolo **lentamente** e **completamente** até que a cabeça do êmbolo esteja entre as abas de segurança da seringa.

4



Mantenha o êmbolo pressionado enquanto retira cuidadosamente a seringa do local da injeção.

5



Liberte lentamente o êmbolo permitindo que a proteção da seringa cubra automaticamente a agulha exposta.

Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Pode pressionar uma bola de algodão ou gaze no local da injeção e segurá-la durante 30 segundos. Não esfregue o local da injeção. Pode cobrir o local da injeção com um pequeno curativo adesivo, se necessário.

Instruções para eliminação



Deite fora a seringa num contentor para objetos cortantes (fechado, resistente a perfurações). Para salvaguardar a sua saúde e segurança, e a dos outros, as seringas usadas **nunca devem** ser reutilizadas. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Xolair 75 mg solução injetável em seringa pré-cheia

(seringa pré-cheia com agulha inclusa de calibre 27, protecção azul da seringa)
omalizumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Xolair e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Xolair
3. Como utilizar Xolair
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xolair
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Xolair e para que é utilizado

Xolair contém a substância ativa omalizumab. O omalizumab é uma proteína fabricada pelo homem, que é semelhante às proteínas naturais produzidas pelo organismo. Pertence a uma classe de medicamentos designados anticorpos monoclonais.

Xolair é utilizado para o tratamento da:

- asma alérgica
- rinosinusite crónica (inflamação do nariz e dos sinus) com polipose nasal

Asma alérgica

Este medicamento é utilizado para prevenir o agravamento da sua asma, controlando os sintomas da asma alérgica grave em adultos, adolescentes e crianças (com idade igual ou superior a 6 anos) que já estão a receber medicamentos para a asma, mas cujos sintomas não estejam bem controlados com medicamentos, tais como esteroides inalados em doses elevadas e de agonistas beta inalados.

Rinosinusite crónica com polipose nasal

Este medicamento é utilizado para tratar a rinosinusite crónica com polipose nasal em adultos (com idade igual ou superior a 18 anos) que já estejam a receber corticosteroides intranasais (spray nasal de corticosteroide), mas cujos sintomas não estejam bem controlados com estes medicamentos. Os pólipos nasais são pequenos crescimentos que se desenvolvem no revestimento interno do nariz. Xolair ajuda a reduzir o tamanho dos pólipos e melhora os sintomas, incluindo a congestão nasal, perda do sentido do olfato, muco na garganta e corrimento nasal.

Xolair funciona bloqueando uma substância chamada Imunoglobulina E (IgE), que é produzida pelo organismo. A IgE contribui para um tipo de inflamação que desempenha um papel fundamental no desencadeamento da asma alérgica e da rinosinusite crónica com polipose nasal.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Xolair

Não utilize Xolair

- se tem alergia ao omalizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se pensa que pode ser alérgico a qualquer um dos componentes, informe o seu médico pois não deverá utilizar Xolair.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Xolair:

- se tem problemas de rins ou fígado.
- se tem uma doença em que o seu sistema imunitário ataca partes do seu próprio organismo (doença autoimune).
- se está a viajar para uma região onde sejam comuns infeções causadas por parasitas - Xolair pode diminuir a sua resistência a este tipo de infeções.
- se já teve uma reação alérgica grave anteriormente (anafilaxia), por exemplo, resultante de um medicamento, uma picada de inseto ou alimento.

Xolair não trata os sintomas agudos de asma, tais como uma crise súbita de asma. Assim, Xolair não deve ser usado para tratar tais sintomas.

Xolair não se destina a prevenir ou tratar outras condições de tipo-alérgico, tais como reações alérgicas súbitas, síndrome de hiperimmunoglobulina E (um distúrbio imune hereditário), aspergilose (uma doença pulmonar relacionada com fungos), alergias alimentares, eczema ou febre dos fenos, dado que Xolair não foi estudado nestas condições.

Fique atento aos sinais de reações alérgicas e outros efeitos indesejáveis graves

Xolair pode potencialmente causar efeitos indesejáveis graves. Deve ficar atento aos sinais destas condições enquanto utiliza Xolair. Procure ajuda médica imediatamente se notar quaisquer sinais que indiquem um possível efeito indesejável grave. Estes sinais estão listados em “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4.

É importante que receba formação do seu médico sobre como reconhecer os primeiros sintomas de reações alérgicas graves e sobre como gerir estas reações caso ocorram, antes de se autoinjetar com Xolair ou antes de alguém que não é profissional de saúde lhe administrar uma injeção de Xolair (ver secção 3, “Como utilizar Xolair”). A maioria das reações alérgicas graves ocorrem nas primeiras 3 doses de Xolair.

Crianças e adolescentes

Asma alérgica

Xolair não é recomendado para crianças com menos de 6 anos de idade. A sua utilização em crianças com menos de 6 anos de idade não foi estudada.

Rinossinusite crónica com polipose nasal

Xolair não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. A sua utilização em doentes com menos de 18 anos de idade não foi estudada.

Outros medicamentos e Xolair

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Isto é especialmente importante se estiver a tomar:

- medicamentos para tratar uma infeção causada por um parasita, pois Xolair pode reduzir o efeito dos seus medicamentos,
- corticosteroides inalados e outros medicamentos para a asma alérgica.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico irá discutir consigo os benefícios e potenciais riscos de utilizar este medicamento durante a gravidez.

Se ficar grávida enquanto está a ser tratada com Xolair, diga imediatamente ao seu médico.

Xolair pode passar para o leite. Se está a amamentar ou se planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Xolair vá afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

3. Como utilizar Xolair

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Como utilizar Xolair

O Xolair é utilizado como uma injeção sob a pele (conhecida como injeção subcutânea).

Injetar Xolair

- Você e o seu médico decidirão se deve autoinjetar Xolair. As primeiras 3 doses são sempre administradas por ou sob a supervisão de um profissional de saúde (ver secção 2).
- É importante que esteja devidamente treinado sobre como injetar o medicamento antes de se autoinjetar.
- Um cuidador (por exemplo, um familiar) pode também dar-lhe a sua injeção de Xolair depois de ter recebido formação adequada.

Para instruções detalhadas sobre como injetar Xolair, consulte “Instruções de utilização de Xolair seringa pré-cheia” no final deste folheto.

Formação para reconhecer reações alérgicas graves

É também importante que não injete Xolair até ter sido treinado pelo seu médico ou enfermeiro em:

- como reconhecer os primeiros sinais e sintomas de reações alérgicas graves.
- o que fazer se os sintomas ocorrerem.

Para mais informações sobre os primeiros sinais e sintomas de reações alérgicas graves, ver secção 4.

Que quantidade utilizar

O seu médico irá determinar a quantidade de Xolair que precisa e com que frequência irá necessitar. Isto depende do seu peso corporal e dos resultados dos testes sanguíneos efetuados antes do início do tratamento para avaliar a quantidade de IgE no seu sangue.

Írá precisar de 1 a 4 injeções de cada vez. Írá necessitar de injeções a cada duas semanas ou a cada quatro semanas.

Continue a tomar a sua medicação atual para a asma e/ou polipose nasal durante o tratamento com Xolair. Não pare de tomar qualquer medicação para a asma e/ou polipose nasal sem falar primeiro com o seu médico.

Poderá não ver uma melhoria imediata após o início do tratamento com Xolair. Em doentes com polipose nasal, os efeitos foram observados 4 semanas após o início do tratamento. Em doentes com asma, este leva normalmente entre 12 a 16 semanas para ter efeito.

Utilização em crianças e adolescentes

Asma alérgica

Xolair pode ser administrado a crianças e adolescentes com 6 anos de idade e mais velhas que já estejam a receber medicamentos para o tratamento da asma, mas cujos sintomas não estejam bem controlados por medicamentos tais como doses elevadas de corticosteroides inalados e agonistas beta inalados. O seu médico decidirá a quantidade de Xolair de que a sua criança necessita e a frequência de administração. Isto dependerá do peso da criança e dos resultados dos testes sanguíneos efetuados antes do início do tratamento para determinar a quantidade de IgE sanguínea da criança.

Crianças (6 a 11 anos de idade) não devem autoadministrar Xolair. No entanto, se considerado adequado pelo seu médico, um cuidador pode administrar Xolair na criança após formação adequada.

Rinossinusite crónica com polipose nasal

Xolair não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Se falhar uma dose de Xolair

Se falhou uma consulta, contacte o seu médico ou hospital o mais rápido possível para remarcar.

Se se esqueceu de tomar uma dose de Xolair, injete a dose assim que se lembrar. Em seguida, fale com seu médico para decidir quando deve injetar a próxima dose.

Se parar o tratamento com Xolair

Não pare o tratamento com Xolair a não ser que o seu médico lhe diga para tal. A interrupção ou o fim do tratamento com Xolair pode causar o retorno dos seus sintomas.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis causados por Xolair são normalmente ligeiros a moderados, mas ocasionalmente podem ser graves.

Efeitos indesejáveis graves:

Procure aconselhamento médico imediatamente se notar quaisquer sinais dos seguintes efeitos indesejáveis:

Raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)

- Reações alérgicas graves (incluindo anafilaxia). Os sintomas podem incluir erupção cutânea, comichão ou urticária na pele, inchaço da face, lábios, língua, laringe (caixa vocal), traqueia ou outras partes do corpo, batimento cardíaco acelerado, tonturas e dores de cabeça ligeiras, confusão, falta de ar, respiração com ruídos ou ofegante ou outros problemas de respiração, pele ou lábios azuis, colapso e perda de consciência. Se tiver história de reações alérgicas graves (anafilaxia) não relacionada com Xolair poderá estar em maior risco de desenvolver uma reação alérgica grave após utilização de Xolair.
- Lúpus eritematoso sistémico (LES). Os sintomas podem incluir dor muscular, dor e inchaço das articulações, erupção cutânea, febre, perda de peso e cansaço.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Síndrome de Churg-Strauss ou síndrome hipereosinofílica. Os sintomas podem incluir um ou mais dos seguintes: inchaço, dor ou eritema em torno de vasos sanguíneos ou linfáticos, valores elevados de determinado tipo de células brancas sanguíneas (eosinofilia marcada), agravamento de problemas respiratórios, congestão nasal, problemas cardíacos, dor, dormência, formigamento nos braços e nas pernas .
- Contagem baixa de plaquetas sanguíneas com sintomas como hemorragia ou nódulos negros mais fáceis do que o normal.
- Sinais de doença sérica. Os sintomas podem incluir um ou mais dos seguintes: dor nas articulações com ou sem edema ou rigidez, erupção cutânea, febre, aumento dos nódulos linfáticos, dor muscular.

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- febre (em crianças)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- reações no local de injeção, incluindo dor, inchaço, comichão e vermelhidão
- dor na parte superior da barriga
- dores de cabeça (muito frequentes em crianças)
- sensação de tonturas
- dor nas articulações (artralgias)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- sensação de sonolência ou cansaço
- formigamento ou torpor nas mãos ou pés
- desmaios, pressão sanguínea baixa enquanto está sentado ou deitado (hipotensão postural), rubor
- garganta dorida, tosse, problemas respiratórios agudos
- sensação de má disposição (náuseas), diarreia, indigestão
- comichão, urticária, erupção cutânea, sensibilidade aumentada da pele ao sol
- aumento de peso
- sintomas parecidos com a gripe
- inchaço dos braços

Raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)

- infecção parasitária

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- dores musculares e inchaço das articulações
- perda de cabelo

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Xolair

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado. A embalagem contendo a seringa pré-cheia pode ser conservada durante um período total de 48 horas à temperatura ambiente (25°C) antes de ser utilizada.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.
- Não utilizar se a embalagem se encontrar danificada ou apresentar sinais de deterioração.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Xolair

- A substância ativa é o omalizumab. Uma seringa de 0,5 ml de solução contém 75 mg omalizumab.
- Os outros componentes são cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, Polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Xolair e conteúdo da embalagem

Xolair solução injetável apresenta-se como uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-acastanhado pálido, numa seringa pré-cheia.

Xolair 75 mg solução injetável em seringa pré-cheia com agulha inclusa de calibre 27 e protecção da seringa azul está disponível em embalagens contendo 1 seringa pré-cheia e em embalagens múltiplas contendo 3 (3 x 1) ou 6 (6 x 1) seringas pré-cheias.

Poderão não estar comercializadas todas as embalagens.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Esta disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

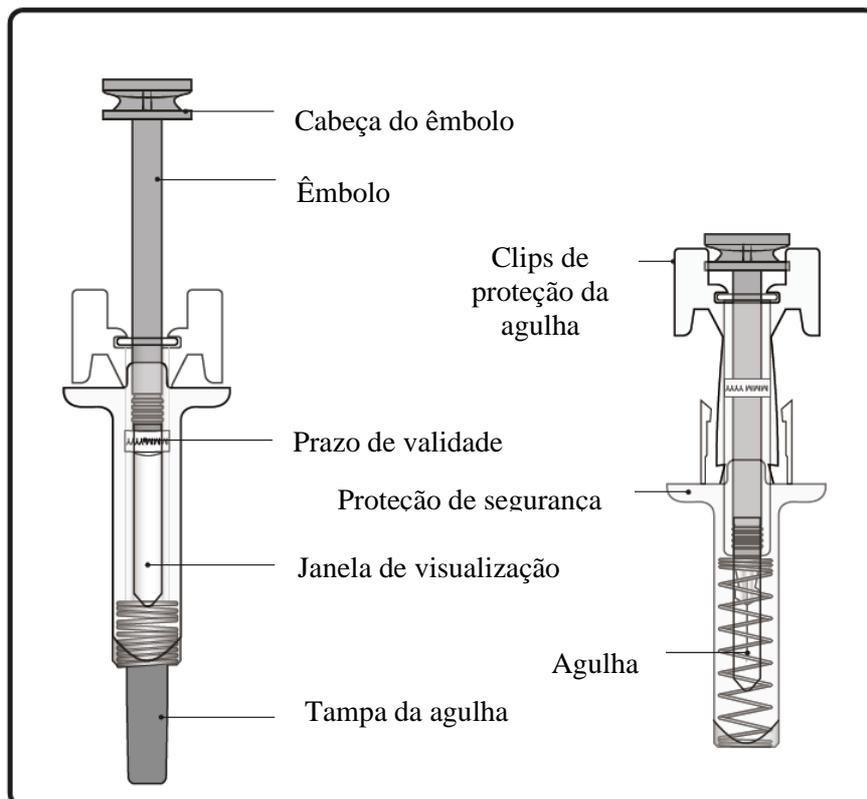
INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO DE XOLAIR SERINGA PRÉ-CHEIA

Estas “Instruções para utilização” contêm informação sobre como injetar Xolair.

Se o seu médico decidir que você ou um cuidador podem administrar as suas injeções de Xolair em casa, assegure-se que o seu médico ou enfermeiro lhe demonstra a si ou ao seu cuidador como deve preparar e injetar Xolair seringa pré-cheia antes de a utilizar pela primeira vez.

Crianças com idade inferior a 12 anos não devem autoinjetar Xolair, no entanto, se considerado adequado pelo seu médico, um cuidador pode administrar a injeção de Xolair após formação adequada.

Tenha a certeza que leu e compreendeu as “Instruções de Utilização” antes de injetar Xolair seringa pré-cheia. Fale com o seu médico se tiver quaisquer questões.



Informações importantes que precisa saber antes de injetar Xolair

- Xolair destina-se apenas para injeção subcutânea (injetar directamente na camada de gordura debaixo da pele).
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se o selo da embalagem exterior ou do blister estiver partido.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se tiver caído numa superfície dura ou se tiver caído após ter removido a tampa da agulha.
- **Não** injete se a seringa pré-cheia tiver estado fora do frigorífico durante mais de um total de 48 horas. Deite-a fora (ver Passo 12) e use uma seringa pré-cheia nova para a sua injeção.
- A seringa pré-cheia tem uma proteção de segurança que vai ser acionada para cobrir a agulha após a injeção ter terminado. A proteção de segurança vai ajudar a prevenir ferimentos por picada de agulha a qualquer pessoa que manuseie a seringa pré-cheia após a injeção.
- **Não** tente reutilizar ou desmontar a seringa pré-cheia.
- **Não** puxe o êmbolo para trás.

Conservar Xolair

- Conserve no frigorífico (2°C a 8°C). A embalagem contendo a seringa pré-cheia pode ser conservada à temperatura ambiente (25°C) durante um período de tempo total de 48 horas antes de ser utilizada.
- **Não** congelar.
- Mantenha a seringa pré-cheia na embalagem original até estar pronta a ser utilizada de modo a protegê-la da luz.
- Mantenha a seringa pré-cheia fora da vista e do alcance das crianças.

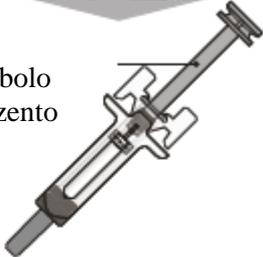
TABELA POSOLÓGICA

As seringas pré-cheias de Xolair estão disponíveis em 3 dosagens (uma seringa pré-cheia em cada embalagem). Estas instruções são para ser utilizadas para as 3 dosagens.

Dependendo da dose que lhe foi prescrita pelo seu médico, pode precisar de seleccionar uma ou mais seringas pré-cheias e injetar o conteúdo de todas de modo a administrar a sua dose total. A Tabela Posológica mostra a combinação necessária de seringas pré-cheias necessária para administrar a dose total.

	Importante: Se a dose se destina a uma criança com idade inferior a 12 anos é recomendado que se utilize apenas uma seringa pré-cheia azul (75 mg) e roxa (150 mg). Consulte a Tabela Posológica abaixo para a combinação recomendada de seringas pré-cheias para crianças com idade inferior a 12 anos.
---	---

Contacte o seu médico se tiver quaisquer questões acerca da Tabela Posológica.

Xolair 75 mg Seringa pré-cheia com êmbolo azul		Xolair 150 mg Seringa pré-cheia com êmbolo roxo		Xolair 300 mg Seringa pré-cheia com êmbolo cinzento	
Êmbolo azul		Êmbolo roxo		Êmbolo cinzento	
					
DOSE	Seringas pré-cheias necessárias para a dosagem	Azul 75 mg	Roxa 150 mg	Cinzenta 300 mg	
75 mg	1 azul				
150 mg	1 roxa				
225 mg	1 azul + 1 roxa				
300 mg (idade igual ou superior a 12 anos)	1 cinzenta				
300 mg (crianças com idade inferior a 12 anos)	2 roxas				
375 mg (idade igual ou superior a 12 anos)	1 azul + 1 cinzenta				
375 mg (crianças com idade inferior a 12 anos)	1 azul + 2 roxas				
450 mg (idade igual ou superior a 12 anos)	1 roxa + 1 cinzenta				
450 mg (crianças com idade inferior a 12 anos)	3 roxas				
525 mg (idade igual ou superior a 12 anos)	1 azul + 1 roxa + 1 cinzenta				
525 mg (crianças com idade inferior a 12 anos)	1 azul + 3 roxas				
600 mg (idade igual ou superior a 12 anos)	2 cinzentas				
600 mg (crianças com idade inferior a 12 anos)	4 roxas				

Preparação para injetar Xolair

Passo 1. Deixar atingir a temperatura ambiente

Tire a embalagem que contém a seringa pré-cheia do frigorífico e **deixe-a dentro da embalagem fechada para que atinja a temperatura ambiente (no mínimo 30 minutos)**.

Nota: Se necessitar de mais do que uma seringa pré-cheia (uma seringa pré-cheia por embalagem) para administrar a sua dose completa (ver Tabela Posológica), retire todas as embalagens do frigorífico na mesma altura.

Passo 2. Reunir o material necessário

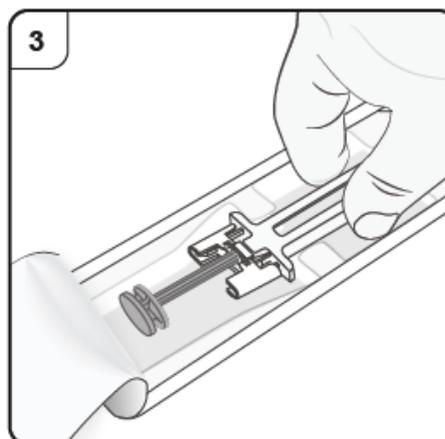
Irá necessitar dos seguintes componentes (não incluídos na embalagem):

- Toallete com álcool
- Bola de algodão ou gaze
- Contentor para objetos cortantes
- Curativo adesivo

Passo 3. Retirar da embalagem

Abra a bandeja de plástico removendo a cobertura. Retire a seringa pré-cheia segurando-a no meio como mostrado na imagem.

Não retire a tampa da agulha até estar preparado para injetar.

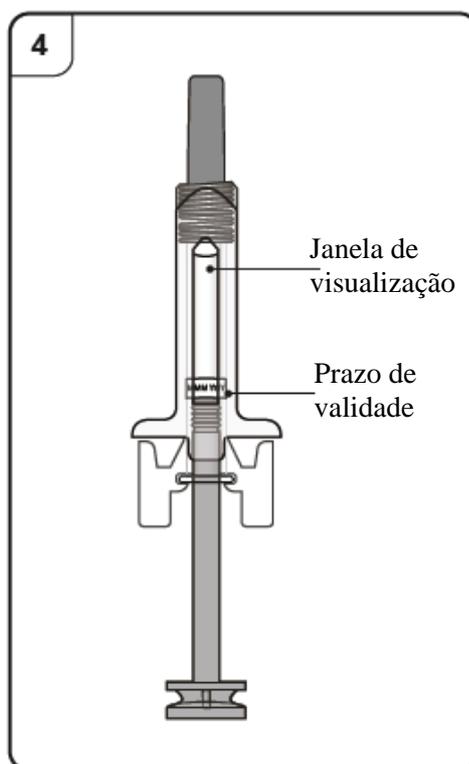


Passo 4. Inspeção a seringa pré-cheia

Olhe através da janela de visualização da seringa pré-cheia. O líquido no seu interior deve ser límpido a ligeiramente turvo. A sua cor pode variar de incolor a ligeiramente amarela-acastanhada. Poderá observar bolhas de ar no líquido, o que é normal. **Não tente** retirar o ar.

- **Não** utilize a seringa pré-cheia se o líquido contém partículas, ou se está nitidamente turvo ou é nitidamente castanho.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se parecer estar danificada ou se tiver vertido.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia após o prazo de validade (EXP), que está impresso no rótulo da seringa pré-cheia e na embalagem exterior.

Contate o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico em todas estas situações.

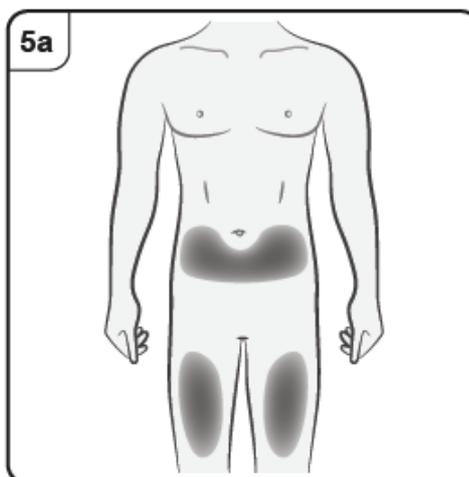


Passo 5. Escolha o local da injeção

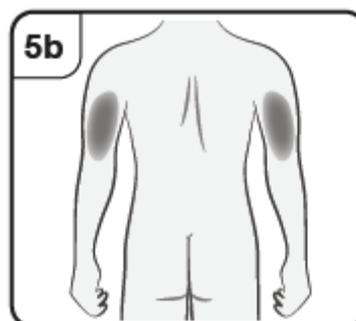
Deve injetar na frente das coxa ou na parte inferior do abdómen, mas não na área de 5 centímetros à volta do umbigo.

Não injete em áreas onde a pele é suave, está ferida, vermelha, a descamar ou dura ou em áreas com cicatrizes ou estrias.

Nota: Se necessitar de mais do que uma seringa pré-cheia para administrar a dose completa, assegure-se de que as suas injeções distam pelo menos 2 cm uma da outra.



Se o seu cuidador lhe administrar a injeção, pode utilizar a parte superior externa do braço.



Injetar Xolair

Passo 6. Limpe o local de injeção

Lave as suas mãos.

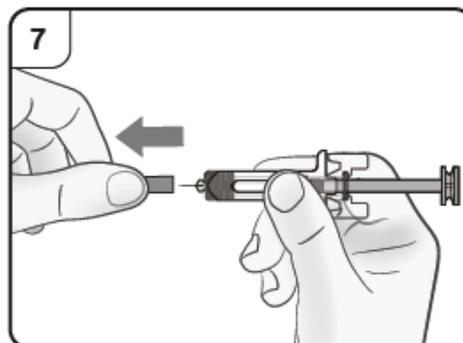
Limpe o local da injeção com um toalhete embebido em álcool. Deixe-o secar antes da injeção.

Não mexa ou sopre a pele limpa antes de injectar.

Passo 7. Remova a tampa da agulha

Puxe firmemente a direita para remover a tampa da agulha da seringa pré-cheia. Poderá observar uma pequena gota de líquido na extremidade de agulha. Isso é normal.

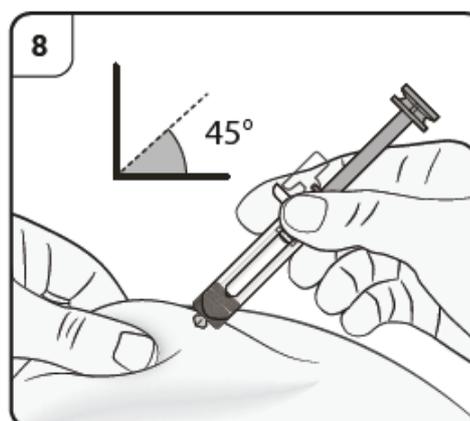
Não volte a colocar a tampa da agulha. Deite fora a tampa da agulha.



Passo 8. Insira a agulha

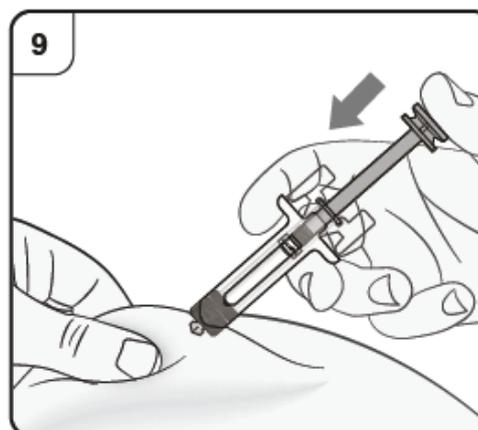
Aperte suavemente a pele no local da injeção e segure a pele durante a injeção. Com a outra mão insira a agulha na pele fazendo um ângulo de aproximadamente 45 graus como demonstrado.

Não pressione o êmbolo enquanto insere a agulha.



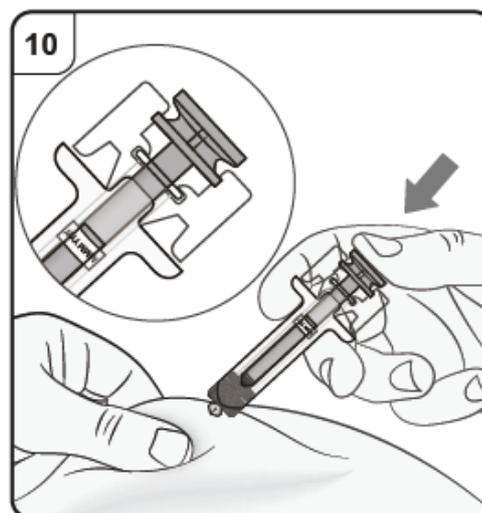
Passo 9. Inicie a injeção

Continue a segurar a pele. Pressione lentamente o êmbolo **até ao máximo possível**. Tal vai assegurar que a dose seja administrada na sua totalidade.



Passo 10. Complete a injeção

Confirme que a cabeça do êmbolo está entre as abas de segurança como demonstrado. Tal vai assegurar que a proteção de segurança foi ativada e vai cobrir a agulha após a injeção ter terminado.



Passo 11. Liberte o êmbolo

Mantendo a seringa pré-cheia no local de injeção, liberte lentamente o êmbolo até a agulha estar automaticamente coberta pela proteção de segurança. Retire a seringa pré-cheia do local de injeção e solte a prega na pele.

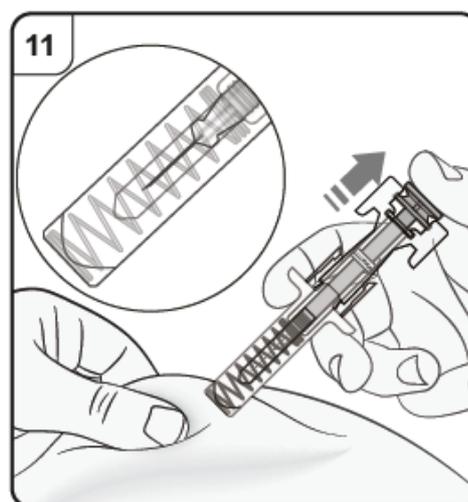
Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Pode pressionar uma bola de algodão ou gaze no local da injeção até que para de sangrar. **Não** esfregue o local da injeção. Pode cobrir o local da injeção com um pequeno curativo adesivo, se necessário.

Nota: Se necessitar de mais do que uma seringa pré-cheia para administrar a sua dose completa, deite fora a seringa pré-cheia usada como descrito no Passo 12.

Repita novamente os procedimentos do Passo 2 ao Passo 12 para todas as seringas pré-cheias que sejam necessárias para administrar a sua dose completa.

Administre as injeções imediatamente uma após a outra.

Assegure-se de que as injeções distam pelo menos 2 cm umas das outras.



Após a injeção

Passo 12. Deite fora a seringa pré-cheia

Coloque a seringa pré-cheia usada num contentor para objetos cortantes (ou seja num contentor fechado resistente a perfurações, ou semelhante) imediatamente após o seu uso.

Não tente colocar a tampa da agulha novamente na seringa.

Fale com o seu médico ou farmacêutico acerca da eliminação correcta do contentor para objetos cortantes. Podem existir requisitos locais para a sua eliminação.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Xolair 75 mg solução injetável em caneta pré-cheia omalizumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Xolair e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Xolair
3. Como utilizar Xolair
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xolair
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Xolair e para que é utilizado

Xolair contém a substância ativa omalizumab. O omalizumab é uma proteína fabricada pelo homem, que é semelhante às proteínas naturais produzidas pelo organismo. Pertence a uma classe de medicamentos designados anticorpos monoclonais.

Xolair é utilizado para o tratamento da:

- asma alérgica
- rinosinusite crónica (inflamação do nariz e dos sinus) com polipose nasal

Asma alérgica

Este medicamento é utilizado para prevenir o agravamento da sua asma, controlando os sintomas da asma alérgica grave em adultos, adolescentes e crianças (com idade igual ou superior a 6 anos) que já estão a receber medicamentos para a asma, mas cujos sintomas não estejam bem controlados com medicamentos, tais como esteroides inalados em doses elevadas e de agonistas beta inalados.

Rinosinusite crónica com polipose nasal

Este medicamento é utilizado para tratar a rinosinusite crónica com polipose nasal em adultos (com idade igual ou superior a 18 anos) que já estejam a receber corticosteroides intranasais (spray nasal de corticosteroide), mas cujos sintomas não estejam bem controlados com estes medicamentos. Os pólipos nasais são pequenos crescimentos que se desenvolvem no revestimento interno do nariz. Xolair ajuda a reduzir o tamanho dos pólipos e melhora os sintomas, incluindo a congestão nasal, perda do sentido do olfato, muco na garganta e corrimento nasal.

Xolair funciona bloqueando uma substância chamada Imunoglobulina E (IgE), que é produzida pelo organismo. A IgE contribui para um tipo de inflamação que desempenha um papel fundamental no desencadeamento da asma alérgica e da rinosinusite crónica com polipose nasal.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Xolair

Não utilize Xolair

- se tem alergia ao omalizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se pensa que pode ser alérgico a qualquer um dos componentes, informe o seu médico pois não deverá utilizar Xolair.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Xolair:

- se tem problemas de rins ou fígado.
- se tem uma doença em que o seu sistema imunitário ataca partes do seu próprio organismo (doença autoimune).
- se está a viajar para uma região onde sejam comuns infeções causadas por parasitas - Xolair pode diminuir a sua resistência a este tipo de infeções.
- se já teve uma reação alérgica grave anteriormente (anafilaxia), por exemplo, resultante de um medicamento, uma picada de inseto ou alimento.

Xolair não trata os sintomas agudos de asma, tais como uma crise súbita de asma. Assim, Xolair não deve ser usado para tratar tais sintomas.

Xolair não se destina a prevenir ou tratar outras condições de tipo-alérgico, tais como reações alérgicas súbitas, síndrome de hiperimmunoglobulina E (um distúrbio imune hereditário), aspergilose (uma doença pulmonar relacionada com fungos), alergias alimentares, eczema ou febre dos fenos, dado que Xolair não foi estudado nestas condições.

Fique atento aos sinais de reações alérgicas e outros efeitos indesejáveis graves

Xolair pode potencialmente causar efeitos indesejáveis graves. Deve ficar atento aos sinais destas condições enquanto utiliza Xolair. Procure ajuda médica imediatamente se notar quaisquer sinais que indiquem um possível efeito indesejável grave. Estes sinais estão listados em “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4.

É importante que receba formação do seu médico sobre como reconhecer os primeiros sintomas de reações alérgicas graves e sobre como gerir estas reações caso ocorram, antes de se autoinjetar com Xolair ou antes de alguém que não é profissional de saúde lhe administrar uma injeção de Xolair (ver secção 3, “Como utilizar Xolair”). A maioria das reações alérgicas graves ocorrem nas primeiras 3 doses de Xolair.

Crianças e adolescentes

Asma alérgica

Xolair não é recomendado para crianças com menos de 6 anos de idade. A sua utilização em crianças com menos de 6 anos de idade não foi estudada.

Rinossinusite crónica com polipose nasal

Xolair não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. A sua utilização em doentes com menos de 18 anos de idade não foi estudada.

Outros medicamentos e Xolair

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Isto é especialmente importante se estiver a tomar:

- medicamentos para tratar uma infeção causada por um parasita, pois Xolair pode reduzir o efeito dos seus medicamentos,
- corticosteroides inalados e outros medicamentos para a asma alérgica.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico irá discutir consigo os benefícios e potenciais riscos de utilizar este medicamento durante a gravidez.

Se ficar grávida enquanto está a ser tratada com Xolair, diga imediatamente ao seu médico.

Xolair pode passar para o leite. Se está a amamentar ou se planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Xolair vá afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

3. Como utilizar Xolair

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Como utilizar Xolair

O Xolair é utilizado como uma injeção sob a pele (conhecida como injeção subcutânea).

Injetar Xolair

- Você e o seu médico decidirão se deve autoinjetar Xolair. As primeiras 3 doses são sempre administradas por ou sob a supervisão de um profissional de saúde (ver secção 2).
- É importante que esteja devidamente treinado sobre como injetar o medicamento antes de se autoinjetar.
- Um cuidador (por exemplo, um familiar) pode também dar-lhe a sua injeção de Xolair depois de ter recebido formação adequada.

Para instruções detalhadas sobre como injetar Xolair, consulte “Instruções de utilização de Xolair caneta pré-cheia” no final deste folheto.

Formação para reconhecer reações alérgicas graves

É também importante que não injete Xolair até ter sido treinado pelo seu médico ou enfermeiro em:

- como reconhecer os primeiros sinais e sintomas de reações alérgicas graves.
- o que fazer se os sintomas ocorrerem.

Para mais informações sobre os primeiros sinais e sintomas de reações alérgicas graves, ver secção 4.

Que quantidade utilizar

O seu médico irá determinar a quantidade de Xolair que precisa e com que frequência irá necessitar. Isto depende do seu peso corporal e dos resultados dos testes sanguíneos efetuados antes do início do tratamento para avaliar a quantidade de IgE no seu sangue.

Irá precisar de 1 a 4 injeções de cada vez. Irá necessitar de injeções a cada duas semanas ou a cada quatro semanas.

Continue a tomar a sua medicação atual para a asma e/ou polipose nasal durante o tratamento com Xolair. Não pare de tomar qualquer medicação para a asma e/ou polipose nasal sem falar primeiro com o seu médico.

Poderá não ver uma melhoria imediata após o início do tratamento com Xolair. Em doentes com polipose nasal, os efeitos foram observados 4 semanas após o início do tratamento. Em doentes com asma, este leva normalmente entre 12 a 16 semanas para ter efeito.

Utilização em crianças e adolescentes

Asma alérgica

Xolair pode ser administrado a crianças e adolescentes com 6 anos de idade e mais velhas que já estejam a receber medicamentos para o tratamento da asma, mas cujos sintomas não estejam bem controlados por medicamentos tais como doses elevadas de corticosteroides inalados e agonistas beta inalados. O seu médico decidirá a quantidade de Xolair de que a sua criança necessita e a frequência de administração. Isto dependerá do peso da criança e dos resultados dos testes sanguíneos efetuados antes do início do tratamento para determinar a quantidade de IgE sanguínea da criança.

Crianças (6 a 11 anos de idade) não devem autoadministrar Xolair. No entanto, se considerado adequado pelo seu médico, um cuidador pode administrar Xolair na criança após formação adequada.

As canetas pré-cheias de Xolair não se destinam a ser utilizadas por crianças com menos de 12 anos de idade. Xolair 75 mg seringa pré-cheia e Xolair 150 mg seringa pré-cheia ou Xolair pó e solvente para solução injetável podem ser utilizados por crianças com idade compreendida entre 6-11 anos de idade com asma alérgica.

Rinossinusite crónica com polipose nasal

Xolair não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Se falhar uma dose de Xolair

Se falhou uma consulta, contacte o seu médico ou hospital o mais rápido possível para remarcar.

Se se esqueceu de tomar uma dose de Xolair, injete a dose assim que se lembrar. Em seguida, fale com seu médico para decidir quando deve injetar a próxima dose.

Se parar o tratamento com Xolair

Não pare o tratamento com Xolair a não ser que o seu médico lhe diga para tal. A interrupção ou o fim do tratamento com Xolair pode causar o retorno dos seus sintomas.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis causados por Xolair são normalmente ligeiros a moderados, mas ocasionalmente podem ser graves.

Efeitos indesejáveis graves:

Procure aconselhamento médico imediatamente se notar quaisquer sinais dos seguintes efeitos indesejáveis:

Raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)

- Reações alérgicas graves (incluindo anafilaxia). Os sintomas podem incluir erupção cutânea, comichão ou urticária na pele, inchaço da face, lábios, língua, laringe (caixa vocal), traqueia ou outras partes do corpo, batimento cardíaco acelerado, tonturas e dores de cabeça ligeiras, confusão, falta de ar, respiração com ruídos ou ofegante ou outros problemas de respiração, pele ou lábios azuis, colapso e perda de consciência. Se tiver história de reações alérgicas graves (anafilaxia) não relacionada com Xolair poderá estar em maior risco de desenvolver uma reação alérgica grave após utilização de Xolair.
- Lúpus eritematoso sistémico (LES). Os sintomas podem incluir dor muscular, dor e inchaço das articulações, erupção cutânea, febre, perda de peso e cansaço.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Síndrome de Churg-Strauss ou síndrome hipereosinofílica. Os sintomas podem incluir um ou mais dos seguintes: inchaço, dor ou eritema em torno de vasos sanguíneos ou linfáticos, valores elevados de determinado tipo de células brancas sanguíneas (eosinofilia marcada), agravamento de problemas respiratórios, congestão nasal, problemas cardíacos, dor, dormência, formigamento nos braços e nas pernas .
- Contagem baixa de plaquetas sanguíneas com sintomas como hemorragia ou nódulos negros mais fáceis do que o normal.
- Sinais de doença sérica. Os sintomas podem incluir um ou mais dos seguintes: dor nas articulações com ou sem edema ou rigidez, erupção cutânea, febre, aumento dos nódulos linfáticos, dor muscular.

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- febre (em crianças)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- reações no local de injeção, incluindo dor, inchaço, comichão e vermelhidão
- dor na parte superior da barriga
- dores de cabeça (muito frequentes em crianças)
- sensação de tonturas
- dor nas articulações (artralgias)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- sensação de sonolência ou cansaço
- formigamento ou torpor nas mãos ou pés
- desmaios, pressão sanguínea baixa enquanto está sentado ou deitado (hipotensão postural), rubor
- garganta dorida, tosse, problemas respiratórios agudos
- sensação de má disposição (náuseas), diarreia, indigestão
- comichão, urticária, erupção cutânea, sensibilidade aumentada da pele ao sol
- aumento de peso
- sintomas parecidos com a gripe
- inchaço dos braços

Raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)

- infecção parasitária

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- dores musculares e inchaço das articulações
- perda de cabelo

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Xolair

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado. A embalagem contendo a caneta pré-cheia pode ser conservada durante um período total de 48 horas à temperatura ambiente (25°C) antes de ser utilizada.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.
- Não utilizar se a embalagem se encontrar danificada ou apresentar sinais de deterioração.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Xolair

- A substância ativa é o omalizumab. Uma caneta de 0,5 ml de solução contém 75 mg omalizumab.
- Os outros componentes são cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, Polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Xolair e conteúdo da embalagem

Xolair solução injetável apresenta-se como uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-acastanhado pálido, numa caneta pré-cheia.

Xolair 75 mg solução injetável em caneta pré-cheia está disponível em embalagens contendo 1 caneta pré-cheia e em embalagens múltiplas contendo 3 (3 x 1) ou 6 (6 x 1) canetas pré-cheias.

Poderão não estar comercializadas todas as embalagens.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Esta disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

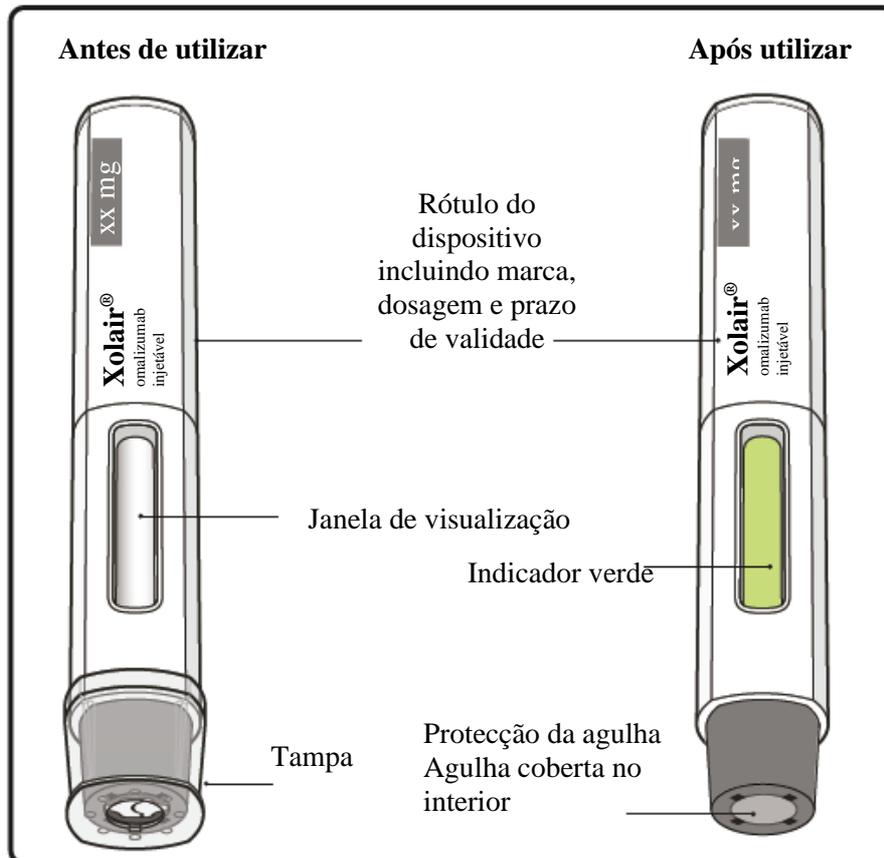
INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO DE XOLAIR CANETA PRÉ-CHEIA

Estas “Instruções para utilização” contêm informação sobre como injetar Xolair.

Se o seu médico decidir que você ou um cuidador podem administrar as suas injeções de Xolair em casa, assegure-se que o seu médico ou enfermeiro lhe demonstra a si ou ao seu cuidador como deve preparar e injetar Xolair caneta pré-cheia antes de a utilizar pela primeira vez.

Esta caneta Xolair destina-se a ser utilizada por doentes com idade igual ou superior a 12 anos.

Tenha a certeza que leu e compreendeu as “Instruções de Utilização” antes de se autoinjetar com Xolair caneta pré-cheia. Fale com o seu médico se tiver quaisquer questões.



Informações importantes que precisa saber antes de injetar Xolair

- Xolair destina-se apenas para injeção subcutânea (injetar directamente na camada de gordura debaixo da pele).
- **Não** utilize a caneta se o selo da embalagem exterior estiver partido.
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se tiver caído após ter removido a tampa.
- **Não** injete se a caneta tiver estado fora do frigorífico durante mais de um total de 48 horas. Deite-a fora (ver Passo 13) e use uma caneta nova para a sua injeção.
- **Não** toque ou puxe a proteção da agulha porque pode ficar ferido. Tocar ou puxar a proteção da agulha pode causar um ferimento por agulha.
- **Não** tente reutilizar ou desmontar a caneta.
- **Não** tente voltar a colocar a tampa após a ter removido.

Conservar Xolair

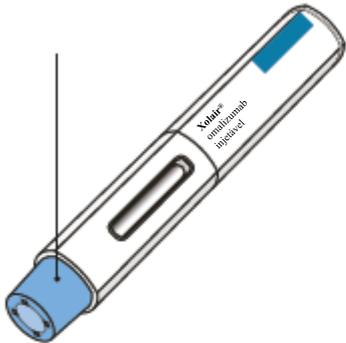
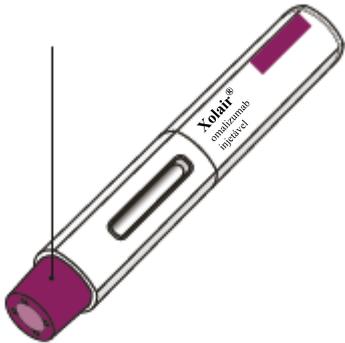
- Conserve no frigorífico (2°C a 8°C). A embalagem contendo a caneta pode ser conservada à temperatura ambiente (25°C) durante um período de tempo total de 48 horas antes de ser utilizada.
- **Não** congelar.
- Mantenha a caneta na embalagem original até estar pronta a ser utilizada de modo a protegê-la da luz.
- Mantenha a caneta fora da vista e do alcance das crianças.

TABELA POSOLÓGICA

As canetas de Xolair estão disponíveis em 3 dosagens (uma caneta pré-cheia em cada embalagem). Estas instruções são para ser utilizadas para as 3 dosagens.

Dependendo da dose que lhe foi prescrita pelo seu médico, pode precisar de seleccionar uma ou mais canetas e injectar o conteúdo de todas de modo a administrar a sua dose total. A Tabela Posológica mostra a combinação necessária de canetas necessária para administrar a dose total.

Contacte o seu médico se tiver quaisquer questões acerca da Tabela Posológica.

		Xolair 75 mg caneta com proteção da agulha azul	Xolair 150 mg caneta com proteção da agulha roxa	Xolair 300 mg caneta com proteção da agulha cinzenta	
					
				Proteção da agulha cinzenta	
Dose	Número de canetas necessário para a dose	Azul 75 mg	Roxa 150 mg	Cinzenta 300 mg	
75 mg	1 azul				
150 mg	1 roxa				
225 mg	1 azul + 1 roxa				
300 mg	1 cinzenta				
375 mg	1 azul + 1 cinzenta				
450 mg	1 roxa + 1 cinzenta				
525 mg	1 azul + 1 roxa + 1 cinzenta				
600 mg	1 cinzenta + 1 cinzenta				

Preparação para injetar Xolair

Passo 1. Deixar atingir a temperatura ambiente

Tire a embalagem que contém a caneta do frigorífico e **deixe-a dentro da embalagem fechada para que atinja a temperatura ambiente (no mínimo 30 minutos)**.

Nota: Se necessitar de mais do que uma caneta (uma caneta por embalagem) para administrar a sua dose completa (ver Tabela Posológica), retire todas as embalagens do frigorífico na mesma altura.

Passo 2. Reunir o material necessário

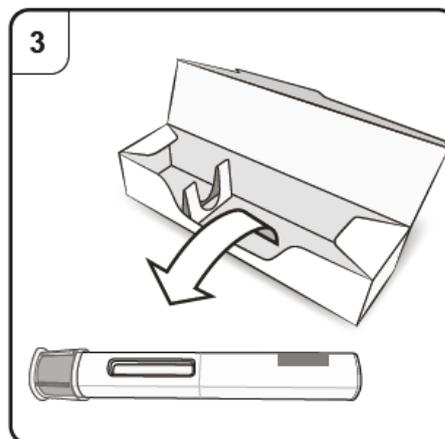
Irá necessitar dos seguintes componentes (não incluídos na embalagem):

- Toalhete com álcool
- Bola de algodão ou gaze
- Contentor para objetos cortantes
- Curativo adesivo

Passo 3. Retirar da embalagem

Retire a caneta da embalagem.

Não retire a tampa da agulha até estar preparado para injetar.



Passo 4. Inspeção a caneta

Olhe através da janela de visualização da caneta. O líquido no seu interior deve ser límpido a ligeiramente turvo. A sua cor pode variar de incolor a ligeiramente amarela-acastanhada. Poderá observar bolhas de ar no líquido, o que é normal.

- **Não** utilize a seringa pré-cheia se o líquido contém partículas, ou se está nitidamente turvo ou é nitidamente castanho.
- **Não** utilize a caneta se parecer estar danificada.
- **Não** utilize a caneta após o prazo de validade (EXP), que está impresso no rótulo da caneta e na embalagem exterior.

Em todas estas situações. Contate o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

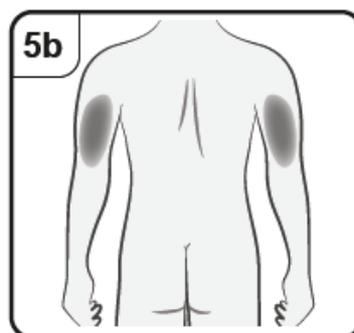
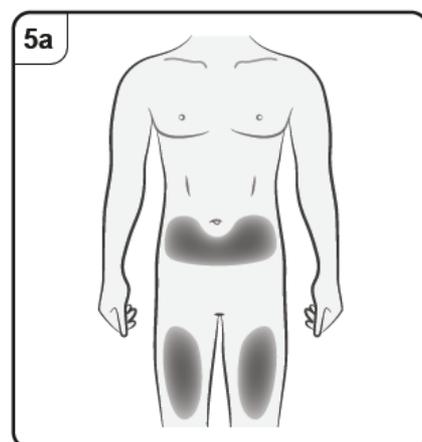
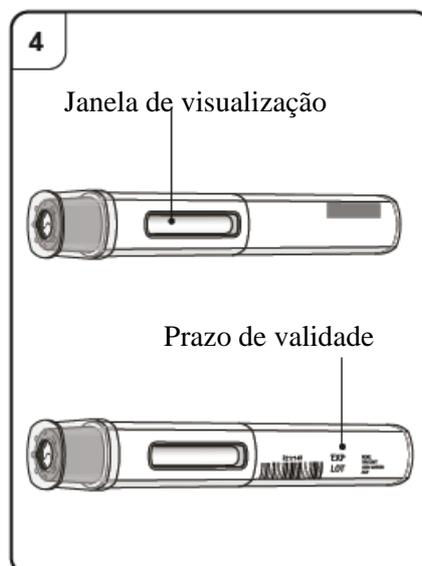
Passo 5. Escolha o local da injeção

Deve injetar na frente das coxa ou na parte inferior do abdómen, mas não na área de 5 centímetros à volta do umbigo.

Não injete em áreas onde a pele é suave, está ferida, vermelha, a descamar ou dura ou em áreas com cicatrizes ou estrias.

Nota: Se necessitar de mais do que uma caneta para administrar a dose completa, assegure-se de que as suas injeções distam pelo menos 2 cm uma da outra.

Se o seu cuidador lhe administrar a injeção, pode utilizar a parte superior externa do braço.



Injetar Xolair

Passo 6. Limpe o local de injeção

Lave as suas mãos.

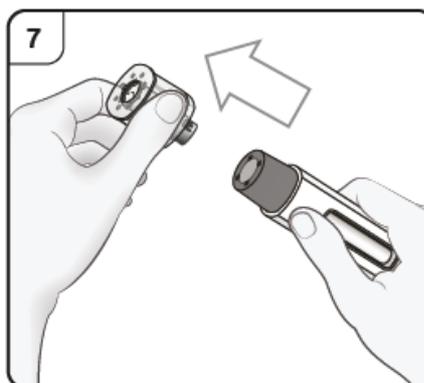
Limpe o local da injeção com um toalhete embebido em álcool. Deixe-o secar antes da injeção.

Não mexa ou sopre a pele limpa antes de injetar.

Passo 7. Remova a tampa

Puxe a tampa na direção da seta.

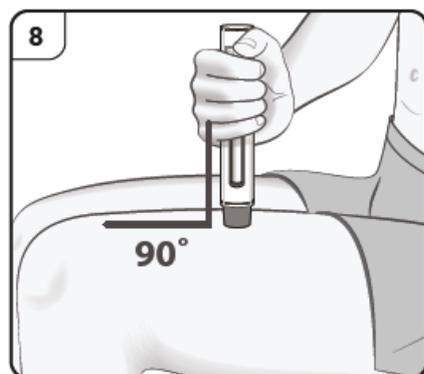
Não volte a colocar a tampa. Deite a tampa fora.



Passo 8. Posicione a caneta

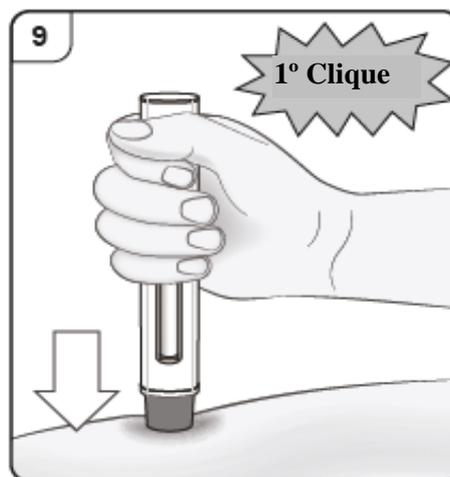
Segure a caneta confortavelmente **com a proteção da agulha diretamente contra a pele.**

A caneta deve fazer um ângulo de 90° com a pele como demonstrado.



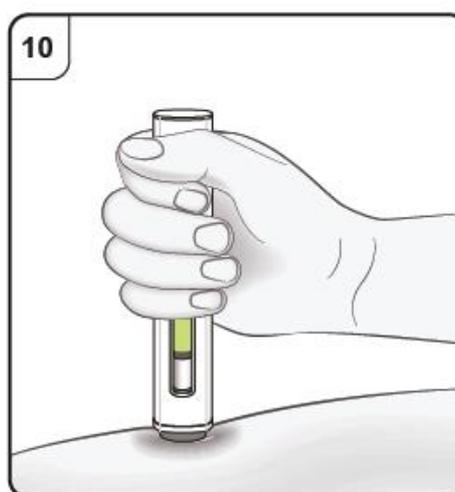
Passo 9. Inicie a injeção

Pressione a caneta com firmeza contra a pele. Ouça o **1º clique** que indica que a injeção começou.



Passo 10. Monitorize a injeção

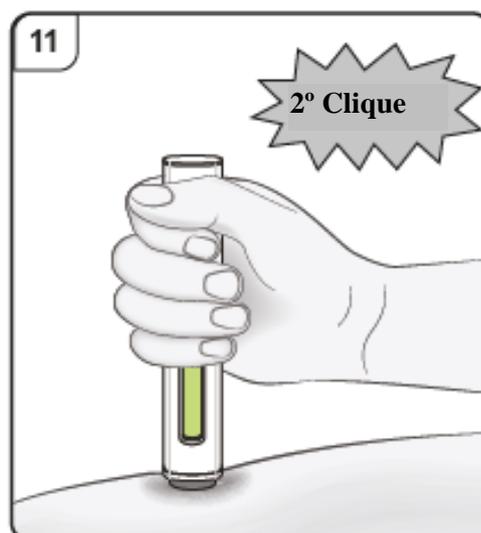
Continue a segurar a caneta com firmeza contra a pele. O indicador verde mostra o progresso da injeção.



Passo 11. Finalize a injeção

Ouça o **2º clique**. Este indica que a injeção está **quase** a terminar.

Continue a segurar a caneta na posição até que o indicador verde tenha parado de se mover para ter a certeza de que a injeção está completa. Retire a caneta da pele. A agulha é automaticamente coberta pela proteção da agulha. A injeção está agora completa.



Após a injeção

Passo 12. Verifique o indicador verde

Se o indicador verde não tiver preenchido completamente a janela de visualização, contacte o seu médico ou enfermeiro.

Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção.

Pode pressionar uma bola de algodão ou gaze no local da injeção até parar de sangrar.

Não esfregue o local da injeção. Se necessário, pode cobrir o local da injeção com um pequeno curativo adesivo.

Nota: Se necessitar de mais do que uma caneta para administrar a sua dose completa, deite fora a caneta usada como descrito no Passo 13.

Repita novamente os procedimentos do Passo 2 ao Passo 13 para todas as canetas que sejam necessárias para administrar a sua dose completa.

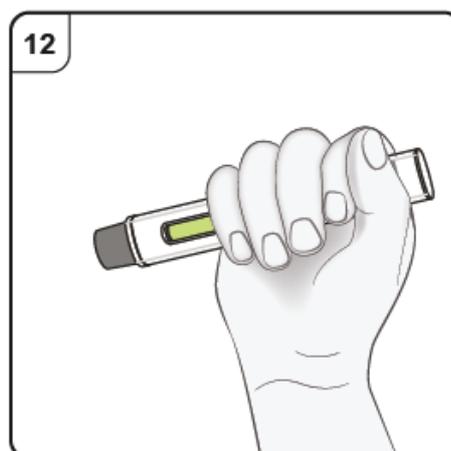
Administre as injeções imediatamente uma após a outra.

Assegure-se de que as injeções distam pelo menos 2 cm umas das outras.

Passo 13. Eliminar a caneta

Coloque a caneta usada num contentor para objetos cortantes (ou seja num contentor fechado resistente a perfurações, ou semelhante) imediatamente após o seu uso.

Fale com o seu médico ou farmacêutico acerca da eliminação correcta do contentor para objetos cortantes. Podem existir requisitos locais para a sua eliminação.



Folheto informativo: Informação para o utilizador

Xolair 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia

(seringa pré-cheia com agulha inclusa de calibre 26, protecção roxa da seringa)
omalizumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Xolair e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Xolair
3. Como utilizar Xolair
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xolair
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Xolair e para que é utilizado

Xolair contém a substância ativa omalizumab. O omalizumab é uma proteína fabricada pelo homem, que é semelhante às proteínas naturais produzidas pelo organismo. Pertence a uma classe de medicamentos designados anticorpos monoclonais.

Xolair é utilizado para o tratamento da:

- asma alérgica
- rinosinusite crónica (inflamação do nariz e dos sinus) com polipose nasal
- urticária crónica espontânea (UCE)

Asma alérgica

Este medicamento é utilizado para prevenir o agravamento da sua asma, controlando os sintomas da asma alérgica grave em adultos, adolescentes e crianças (com idade igual ou superior a 6 anos) que já estão a receber medicamentos para a asma, mas cujos sintomas asmáticos não estejam bem controlados com medicamentos, tais como esteroides inalados em doses elevadas e agonistas beta inalados.

Rinosinusite crónica com polipose nasal

Este medicamento é utilizado para tratar a rinosinusite crónica com polipose nasal em adultos (com idade igual ou superior a 18 anos) que já estejam a receber corticosteroides intranasais (spray nasal de corticosteroide), mas cujos sintomas não estejam bem controlados com estes medicamentos. Os pólipos nasais são pequenos crescimentos que se desenvolvem no revestimento interno do nariz. Xolair ajuda a reduzir o tamanho dos pólipos e melhora os sintomas, incluindo a congestão nasal, perda do sentido do olfato, muco na garganta e corrimento nasal.

Urticária crónica espontânea (UCE)

Este medicamento é utilizado para tratar a urticária crónica espontânea em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos) que já se encontram a tomar antihistamínicos mas cujos sintomas de UCE não se encontram bem controlados com estes medicamentos.

Xolair funciona bloqueando uma substância chamada Imunoglobulina E (IgE), que é produzida pelo organismo. A IgE contribui para um tipo de inflamação que desempenha um papel fundamental no desencadeamento da asma alérgica e da UCE..

2. O que precisa de saber antes de utilizar Xolair

Não utilize Xolair

- se tem alergia ao omalizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se pensa que pode ser alérgico a qualquer um dos componentes, informe o seu médico pois não deverá utilizar Xolair.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Xolair:

- se tem problemas de rins ou fígado.
- se tem uma doença em que o seu sistema imunitário ataca partes do seu próprio organismo (doença autoimune).
- se está a viajar para uma região onde sejam comuns infeções causadas por parasitas - Xolair pode diminuir a sua resistência a este tipo de infeções.
- se já teve uma reação alérgica grave anteriormente (anafilaxia), por exemplo, resultante de um medicamento, uma picada de inseto ou alimento.
- se alguma vez teve uma reação alérgica ao látex. A tampa da agulha da seringa pode conter borracha seca (látex).

Xolair não trata os sintomas agudos de asma, tais como uma crise súbita de asma. Assim, Xolair não deve ser usado para tratar tais sintomas.

Xolair não se destina a prevenir ou tratar outras condições de tipo-alérgico, tais como reações alérgicas súbitas, síndrome de hiperimunoglobulina E (um distúrbio imune hereditário), aspergilose (uma doença pulmonar relacionada com fungos), alergias alimentares, eczema ou febre dos fenos, dado que Xolair não foi estudado nestas condições.

Fique atento aos sinais de reações alérgicas e outros efeitos indesejáveis graves

Xolair pode potencialmente causar efeitos indesejáveis graves. Deve ficar atento aos sinais destas condições enquanto utiliza Xolair. Procure ajuda médica imediatamente se notar quaisquer sinais que indiquem um possível efeito indesejável grave. Estes sinais estão listados em “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4.

É importante que receba formação do seu médico sobre como reconhecer os primeiros sintomas de reações alérgicas graves e sobre como gerir estas reações caso ocorram, antes de se autoinjetar com Xolair ou antes de alguém que não é profissional de saúde lhe administrar uma injeção de Xolair (ver secção 3, “Como utilizar Xolair”). A maioria das reações alérgicas graves ocorrem nas primeiras 3 doses de Xolair.

Crianças e adolescentes

Asma alérgica

Xolair não é recomendado em crianças com menos de 6 anos de idade. A sua utilização em crianças com menos de 6 anos de idade não foi estudada.

Rinossinusite crónica com polipose nasal

Xolair não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. A sua utilização em doentes com menos de 18 anos de idade não foi estudada.

Urticária crónica espontânea

Xolair não é recomendado para crianças com idade inferior a 12 anos. A sua utilização em crianças com menos de 12 anos de idade não foi estudada.

Outros medicamentos e Xolair

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Isto é especialmente importante se estiver a tomar:

- medicamentos para tratar uma infeção causada por um parasita, pois Xolair pode reduzir o efeito dos seus medicamentos,
- corticosteroides inalados e outros medicamentos para a asma alérgica.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico irá discutir consigo os benefícios e potenciais riscos de utilizar este medicamento durante a gravidez.

Se ficar grávida enquanto está a ser tratada com Xolair, diga imediatamente ao seu médico.

Xolair pode passar para o leite. Se está a amamentar ou se planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Xolair vá afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

3. Como utilizar Xolair

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Como utilizar Xolair

O Xolair é utilizado como uma injeção sob a pele (conhecida como injeção subcutânea).

Injetar Xolair

- Você e o seu médico decidirão se deve autoinjetar Xolair. As primeiras 3 doses são sempre administradas por ou sob a supervisão de um profissional de saúde (ver secção 2).
- É importante que esteja devidamente treinado sobre como injetar o medicamento antes de se autoinjetar.
- Um cuidador (por exemplo, um familiar) pode também dar-lhe a sua injeção de Xolair depois de ter recebido formação adequada.

Para instruções detalhadas sobre como injetar Xolair, consulte “Instruções de utilização de Xolair seringa pré-cheia” no final deste folheto.

Formação para reconhecer reações alérgicas graves

É também importante que não injete Xolair até ter sido treinado pelo seu médico ou enfermeiro em:

- como reconhecer os primeiros sinais e sintomas de reações alérgicas graves.
- o que fazer se os sintomas ocorrerem.

Para mais informações sobre os primeiros sinais e sintomas de reações alérgicas graves, ver secção 4.

Que quantidade utilizar

Asma alérgica e rinosinusite crónica com polipose nasal

O seu médico irá determinar a quantidade de Xolair que precisa e com que frequência irá necessitar. Isto depende do seu peso corporal e dos resultados dos testes sanguíneos efetuados antes do início do tratamento para avaliar a quantidade de IgE no seu sangue.

Írá precisar 1 a 4 injeções de cada vez. Írá necessitar de injeções a cada duas semanas ou a cada quatro semanas.

Continue a tomar a sua medicação atual para a asma e/ou polipose nasal durante o tratamento com Xolair. Não pare de tomar qualquer medicação para a asma e/ou polipose nasal sem falar primeiro com o seu médico.

Poderá não ver uma melhoria imediata após o início do tratamento com Xolair. Em doentes com polipose nasal, foram observados efeitos 4 semanas após o início do tratamento. Em doentes com asma, este leva normalmente entre 12 a 16 semanas para ter efeito.

Urticária crónica espontânea

Irá necessitar duas injeções de 150 mg de cada vez a cada quatro semanas.

Continue a tomar o medicamento habitual para a UCE durante o tratamento com Xolair. Não pare de tomar qualquer medicamento sem falar primeiro com o seu médico.

Utilização em crianças e adolescentes

Asma alérgica

Xolair pode ser administrado a crianças e adolescentes com 6 anos de idade e mais velhas que já estejam a receber medicamentos para o tratamento da asma, mas cujos sintomas não estejam bem controlados por medicamentos tais como doses elevadas de corticosteroides inalados e agonistas beta inalados. O seu médico decidirá a quantidade de Xolair de que a sua criança necessita e a frequência de administração. Isto dependerá do peso da criança e dos resultados dos testes sanguíneos efetuados antes do início do tratamento para determinar a quantidade de IgE sanguínea da criança.

Crianças (6 a 11 anos de idade) não devem autoadministrar Xolair. No entanto, se considerado adequado pelo seu médico, um cuidador pode administrar Xolair após a formação adequada.

Rinossinusite crónica com polipose nasal

Xolair não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Urticária crónica espontânea

Xolair pode ser administrado a adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, que já tomaram antihistamínicos mas cujos sintomas de UCE não estão bem controlados por estes medicamentos. A dose para adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos é igual à dos adultos.

Se falhar uma dose de Xolair

Se falhou uma consulta, contacte o seu médico ou hospital o mais rápido possível para remarcar.

Se se esqueceu de tomar uma dose de Xolair, injete a dose assim que se lembrar. Em seguida, fale com seu médico para decidir quando deve injetar a próxima dose.

Se parar o tratamento com Xolair

Não pare o tratamento com Xolair a não ser que o seu médico lhe diga para tal. A interrupção ou o fim do tratamento com Xolair pode causar o retorno dos seus sintomas.

Contudo, se estiver a ser tratado para a UCE, o seu médico pode parar o tratamento de Xolair de tempos a tempos para que os sintomas possam ser avaliados. Siga as instruções do seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis causados por Xolair são normalmente ligeiros a moderados, mas ocasionalmente podem ser graves.

Efeitos indesejáveis graves:

Procure aconselhamento médico imediatamente se notar quaisquer sinais dos seguintes efeitos indesejáveis:

Raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)

- Reações alérgicas graves (incluindo anafilaxia). Os sintomas podem incluir erupção cutânea, comichão ou urticária na pele, inchaço da face, lábios, língua, laringe (caixa vocal), traqueia ou outras partes do corpo, batimento cardíaco acelerado, tonturas e dores de cabeça ligeiras, confusão, falta de ar, respiração com ruídos ou ofegante ou outros problemas de respiração, pele ou lábios azuis, colapso e perda de consciência. Se tiver história de reações alérgicas graves (anafilaxia) não relacionada com Xolair poderá estar em maior risco de desenvolver uma reação alérgica grave após utilização de Xolair.
- Lúpus eritematoso sistémico (LES). Os sintomas podem incluir dor muscular, dor e inchaço das articulações, erupção cutânea, febre, perda de peso e cansaço.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Síndrome de Churg-Strauss ou síndrome hipereosinofílica. Os sintomas podem incluir um ou mais dos seguintes: inchaço, dor ou eritema em torno de vasos sanguíneos ou linfáticos, valores elevados de determinado tipo de células brancas sanguíneas (eosinofilia marcada), agravamento de problemas respiratórios, congestão nasal, problemas cardíacos, dor, dormência, formigamento nos braços e nas pernas.
- Contagem baixa de plaquetas sanguíneas com sintomas como hemorragia ou nódulos negros mais fáceis do que o normal.
- Sinais de doença sérica. Os sintomas podem incluir um ou mais dos seguintes: dor nas articulações com ou sem edema ou rigidez, erupção cutânea, febre, aumento dos nódulos linfáticos, dor muscular.

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- febre (em crianças)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- reações no local de injeção, incluindo dor, inchaço, comichão e vermelhidão
- dor na parte superior da barriga
- dores de cabeça (muito frequentes em crianças)
- infeção do trato respiratório superior, tal como inflamação da faringe e constipação
- sensação de pressão ou dor na face e testa (sinusite, dor de cabeça sinusal)
- dor nas articulações (artralgia)
- sensação de tonturas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- sensação de sonolência ou cansaço
- formigamento ou torpor nas mãos ou pés
- desmaios, pressão sanguínea baixa enquanto está sentado ou deitado (hipotensão postural), rubor
- garganta dorida, tosse, problemas respiratórios agudos
- sensação de má disposição (náuseas), diarreia, indigestão
- comichão, urticária, erupção cutânea, sensibilidade aumentada da pele ao sol
- aumento de peso
- sintomas parecidos com a gripe
- inchaço dos braços

Raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)

- infecção parasitária

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- dores musculares e inchaço das articulações
- perda de cabelo

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Xolair

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado. A embalagem contendo a seringa pré-cheia pode ser conservada durante um período total de 48 horas à temperatura ambiente (25°C) antes de ser utilizada.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.
- Não utilizar se a embalagem se encontrar danificada ou apresentar sinais de deterioração.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Xolair

- A substância ativa é o omalizumab. Uma seringa de 1 ml de solução contém 150 mg de omalizumab.
- Os outros componentes são cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, Polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.
- A tampa da agulha da seringa pode conter borracha seca (látex).

Qual o aspeto de Xolair e conteúdo da embalagem

Xolair solução injetável apresenta-se como uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-acastanhado pálido, numa seringa pré-cheia.

Xolair 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia com agulha inclusa de calibre 26 e protecção roxa da seringa está disponível em embalagens contendo 1 seringa pré-cheia e em embalagens múltiplas contendo 4 (4 x 1), 6 (6 x 1) ou 10 (10 x 1) seringas pré-cheias.

Poderão não estar comercializadas todas as embalagens.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

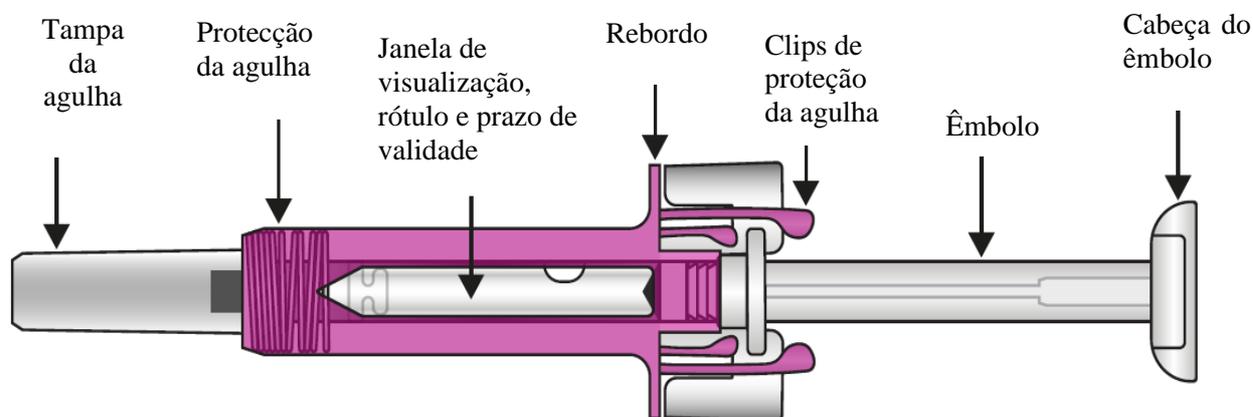
Outras fontes de informação

Esta disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUÇÕES PARA UTILIZAÇÃO DE XOLAIR SERINGA PRÉ-CHEIA

Leia TODAS as instruções até ao fim antes de injetar. Se o seu médico decidir que você ou um cuidador pode administrar as suas injeções de Xolair em casa, necessita de ser treinado pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de se injetar a si próprio ou a outras pessoas. Crianças (dos 6 aos 12 anos de idade) não devem autoinjetar Xolair, no entanto, se considerado adequado pelo seu médico, um cuidador pode administrar a injeção de Xolair após formação adequada. A embalagem contém seringa(s) pré-cheia(s) de Xolair seladas individualmente numa bandeja de plástico.

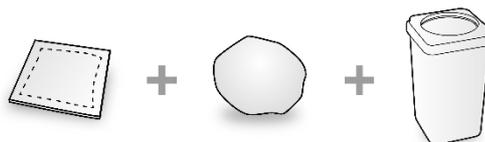
O seu Xolair 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia



Após o medicamento ser injetado, a protecção da agulha será ativada para cobrir a agulha. Isto tem o objetivo de ajudar na protecção de lesões acidentais com a agulha.

Outros componentes que necessita para a injeção:

- Toalhete com álcool.
- Bola de algodão ou gaze.
- Contentor para objetos cortantes.



Informações importantes de segurança

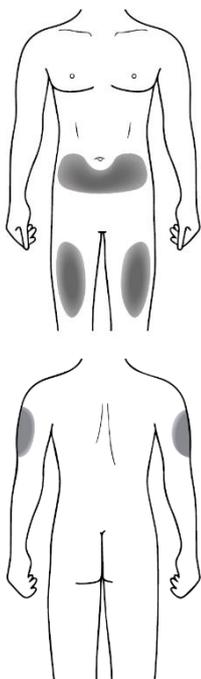
Cuidado: Mantenha a seringa fora da vista e do alcance das crianças.

- A tampa da agulha da seringa pode conter borracha seca (látex), que não deve ser manuseada por pessoas sensíveis a essa substância.
- Não abra a embalagem exterior selada até que esteja pronto para usar este medicamento.
- Não utilize este medicamento se o selo da embalagem exterior ou do blister estiver partido, pois a sua utilização pode não ser segura.
- Não utilize a seringa se esta tiver caído numa superfície dura ou se tiver caído após ter removido a tampa da agulha.
- Nunca deixe a seringa onde outros poderão mexer-lhe.
- Não agite a seringa.
- Tenha cuidado para não tocar nos clips de protecção da agulha antes de a usar. Ao tocar-lhes a protecção da seringa pode ser ativada demasiado cedo.
- Não retire a tampa da agulha até pouco antes da administração da injeção.
- A seringa não pode ser reutilizada. Elimine a seringa imediatamente após administração num contentor para objetos cortantes.

Conservação de Xolair solução injetável em seringa pré-cheia

- Conserve este medicamento selado na sua embalagem exterior para protegê-lo da luz. Conserve no frigorífico entre 2°C e 8°C. **NÃO CONGELAR.**
- Lembre-se de retirar a seringa do frigorífico e permita que atinja a temperatura ambiente (25°C) antes de prepará-la para a injeção (irá demorar cerca de 30 minutos). Deixe a seringa na embalagem para protegê-la da luz. O tempo total que a seringa é mantida à temperatura ambiente (25°C) antes da utilização não deve exceder 48 horas.
- Não utilize a seringa após o prazo de validade que está impresso na embalagem exterior ou no rótulo da seringa. Se tiver expirado, devolva a embalagem completa à farmácia.

O local da injeção



O local da injeção é o lugar do corpo onde irá administrar a seringa.

- O local recomendado é a frente das coxas. Também poderá administrar na parte inferior do abdômen, mas **não** na área de 5 centímetros à volta do umbigo.
- Se necessitar de administrar mais do que uma injeção para a dose completa, escolha um local diferente para cada vez que administre uma injeção a si próprio.
- Não injete em áreas onde a pele é suave, está ferida, vermelha, a descamar ou dura. Evite áreas com cicatrizes ou estrias.

Se um cuidador administrar a injeção, a parte superior externa dos braços também podem ser utilizada.

Preparação da administração Xolair solução injetável em seringa pré-cheia

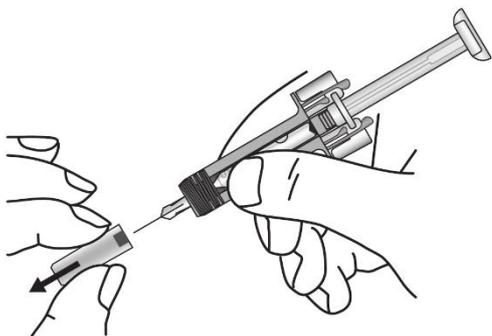
Nota: Dependendo da dose prescrita pelo seu médico, pode ser necessário preparar uma ou mais seringas pré-cheias e injetar o conteúdo de todas elas. A tabela seguinte mostra exemplos de quantas injeções de cada dose necessita para uma determinada quantidade de Xolair:

Dose	Seringas necessárias para a dose	
75 mg	1 azul (75 mg)	
150 mg	1 roxa (150 mg)	
225 mg	1 azul (75 mg) + 1 roxa (150 mg)	
300 mg	2 roxas (150 mg)	
375 mg	1 azul (75 mg) + 2 roxas (150 mg)	
450 mg	3 roxas (150 mg)	
525 mg	1 azul (75 mg) + 3 roxas (150 mg)	
600 mg	4 roxas (150 mg)	

1. Retire do frigorífico a embalagem contendo a seringa e mantenha-a **fechada** durante cerca de 30 minutos para que atinja a temperatura ambiente (mantenha a seringa na embalagem para proteger da luz).
2. Quando estiver preparado para utilizar a seringa, lave as suas mãos com água e sabão.
3. Limpe o local da injeção com um toalhete embebido em álcool.
4. Retire a bandeja de plástico da embalagem exterior, remova a capa de papel. Segurando o meio do protetor de seringa azul, levante a seringa para fora da bandeja.
5. Inspeccione a seringa. O líquido deve ser límpido a ligeiramente turvo. A sua cor pode variar de incolor a ligeiramente amarela-acastanhada. Poderá observar uma pequena bolha de ar, o que é normal. **NÃO UTILIZE** se a seringa estiver partida ou se o líquido está nitidamente turvo ou é nitidamente castanho, ou contiver partículas facilmente visíveis. Em todos estes casos, devolva a embalagem completa à farmácia.
6. Segurando a seringa horizontalmente, olhe pela janela de visualização para verificar o prazo de validade impresso na etiqueta. Nota: É possível rodar a parte interna do conjunto da seringa para que a etiqueta possa ser lida na janela de visualização. **NÃO UTILIZE** se o produto expirou. Se expirou, devolva a embalagem inteira à farmácia.

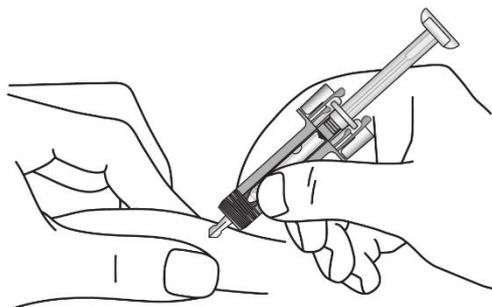
Como utilizar Xolair solução injetável em seringa pré-cheia

1



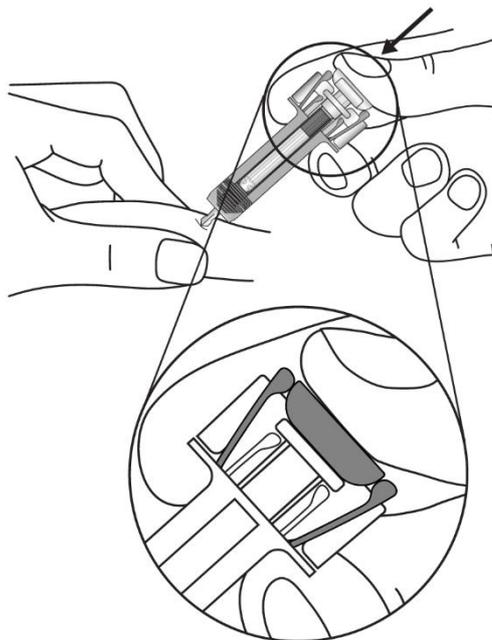
Remova cuidadosamente a tampa da agulha da seringa. Deite fora a tampa da agulha. Poderá observar uma pequena gota de líquido na extremidade de agulha. Isso é normal.

2



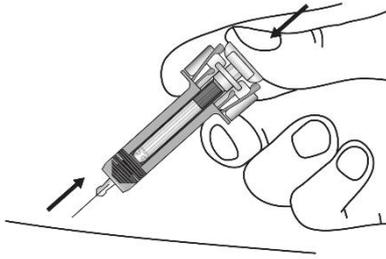
Aperte suavemente a pele no local da injeção e insira a agulha, como demonstrado. Empurre a agulha para dentro de forma a garantir que o medicamento é administrado totalmente.

3



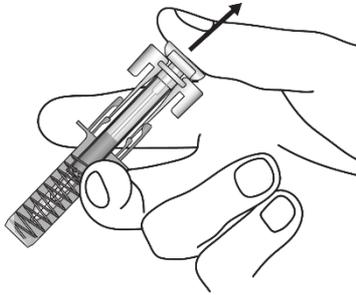
Segure a seringa como demonstrado. Pressione o êmbolo **lentamente e completamente** até que a cabeça do êmbolo esteja entre as abas de segurança da seringa.

4



Mantenha o êmbolo pressionado enquanto retira cuidadosamente a seringa do local da injeção.

5



Liberte lentamente o êmbolo permitindo que a proteção da seringa cubra automaticamente a agulha exposta.

Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Pode pressionar uma bola de algodão ou gaze no local da injeção e segurá-la durante 30 segundos. Não esfregue o local da injeção. Pode cobrir o local da injeção com um pequeno curativo adesivo, se necessário.

Instruções para eliminação



Deite fora a seringa num contentor para objetos cortantes (fechado, resistente a perfurações). Para salvaguardar a sua saúde e segurança, e a dos outros, as seringas usadas **nunca devem** ser reutilizadas. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Xolair 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia
(seringa pré-cheia com agulha inclusa de calibre 27, protecção roxa da seringa)
Xolair 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia
omalizumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Xolair e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Xolair
3. Como utilizar Xolair
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xolair
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Xolair e para que é utilizado

Xolair contém a substância ativa omalizumab. O omalizumab é uma proteína fabricada pelo homem, que é semelhante às proteínas naturais produzidas pelo organismo. Pertence a uma classe de medicamentos designados anticorpos monoclonais.

Xolair é utilizado para o tratamento da:

- asma alérgica
- rinosinusite crónica (inflamação do nariz e dos sinus) com polipose nasal
- urticária crónica espontânea (UCE)

Asma alérgica

Este medicamento é utilizado para prevenir o agravamento da sua asma, controlando os sintomas da asma alérgica grave em adultos, adolescentes e crianças (com idade igual ou superior a 6 anos) que já estão a receber medicamentos para a asma, mas cujos sintomas asmáticos não estejam bem controlados com medicamentos, tais como esteroides inalados em doses elevadas e agonistas beta inalados.

Rinosinusite crónica com polipose nasal

Este medicamento é utilizado para tratar a rinosinusite crónica com polipose nasal em adultos (com idade igual ou superior a 18 anos) que já estejam a receber corticosteroides intranasais (spray nasal de corticosteroide), mas cujos sintomas não estejam bem controlados com estes medicamentos. Os pólipos nasais são pequenos crescimentos que se desenvolvem no revestimento interno do nariz. Xolair ajuda a reduzir o tamanho dos pólipos e melhora os sintomas, incluindo a congestão nasal, perda do sentido do olfato, muco na garganta e corrimento nasal.

Urticária crónica espontânea (UCE)

Este medicamento é utilizado para tratar a urticária crónica espontânea em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos) que já se encontram a tomar antihistamínicos mas cujos sintomas de UCE não se encontram bem controlados com estes medicamentos.

Xolair funciona bloqueando uma substância chamada Imunoglobulina E (IgE), que é produzida pelo organismo. A IgE contribui para um tipo de inflamação que desempenha um papel fundamental no desencadeamento da asma alérgica e da UCE.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Xolair

Não utilize Xolair

- se tem alergia ao omalizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se pensa que pode ser alérgico a qualquer um dos componentes, informe o seu médico pois não deverá utilizar Xolair.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Xolair:

- se tem problemas de rins ou fígado.
- se tem uma doença em que o seu sistema imunitário ataca partes do seu próprio organismo (doença autoimune).
- se está a viajar para uma região onde sejam comuns infeções causadas por parasitas - Xolair pode diminuir a sua resistência a este tipo de infeções.
- se já teve uma reação alérgica grave anteriormente (anafilaxia), por exemplo, resultante de um medicamento, uma picada de inseto ou alimento.

Xolair não trata os sintomas agudos de asma, tais como uma crise súbita de asma. Assim, Xolair não deve ser usado para tratar tais sintomas.

Xolair não se destina a prevenir ou tratar outras condições de tipo-alérgico, tais como reações alérgicas súbitas, síndrome de hiperimmunoglobulina E (um distúrbio imune hereditário), aspergilose (uma doença pulmonar relacionada com fungos), alergias alimentares, eczema ou febre dos fenos, dado que Xolair não foi estudado nestas condições.

Fique atento aos sinais de reações alérgicas e outros efeitos indesejáveis graves

Xolair pode potencialmente causar efeitos indesejáveis graves. Deve ficar atento aos sinais destas condições enquanto utiliza Xolair. Procure ajuda médica imediatamente se notar quaisquer sinais que indiquem um possível efeito indesejável grave. Estes sinais estão listados em “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4.

É importante que receba formação do seu médico sobre como reconhecer os primeiros sintomas de reações alérgicas graves e sobre como gerir estas reações caso ocorram, antes de se autoinjetar com Xolair ou antes de alguém que não é profissional de saúde lhe administrar uma injeção de Xolair (ver secção 3, “Como utilizar Xolair”). A maioria das reações alérgicas graves ocorrem nas primeiras 3 doses de Xolair.

Crianças e adolescentes

Asma alérgica

Xolair não é recomendado em crianças com menos de 6 anos de idade. A sua utilização em crianças com menos de 6 anos de idade não foi estudada.

Rinosinusite crónica com polipose nasal

Xolair não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. A sua utilização em doentes com menos de 18 anos de idade não foi estudada.

Urticária crónica espontânea

Xolair não é recomendado para crianças com idade inferior a 12 anos. A sua utilização em crianças com menos de 12 anos de idade não foi estudada.

Outros medicamentos e Xolair

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Isto é especialmente importante se estiver a tomar:

- medicamentos para tratar uma infeção causada por um parasita, pois Xolair pode reduzir o efeito dos seus medicamentos,
- corticosteroides inalados e outros medicamentos para a asma alérgica.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico irá discutir consigo os benefícios e potenciais riscos de utilizar este medicamento durante a gravidez.

Se ficar grávida enquanto está a ser tratada com Xolair, diga imediatamente ao seu médico.

Xolair pode passar para o leite. Se está a amamentar ou se planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Xolair vá afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

3. Como utilizar Xolair

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Como utilizar Xolair

O Xolair é utilizado como uma injeção sob a pele (conhecida como injeção subcutânea).

Injetar Xolair

- Você e o seu médico decidirão se deve autoinjetar Xolair. As primeiras 3 doses são sempre administradas por ou sob a supervisão de um profissional de saúde (ver secção 2).
- É importante que esteja devidamente treinado sobre como injetar o medicamento antes de se autoinjetar.
- Um cuidador (por exemplo, um familiar) pode também dar-lhe a sua injeção de Xolair depois de ter recebido formação adequada.

Para instruções detalhadas sobre como injetar Xolair, consulte “Instruções de utilização de Xolair seringa pré-cheia” no final deste folheto.

Formação para reconhecer reações alérgicas graves

É também importante que não injete Xolair até ter sido treinado pelo seu médico ou enfermeiro em:

- como reconhecer os primeiros sinais e sintomas de reações alérgicas graves.
- o que fazer se os sintomas ocorrerem.

Para mais informações sobre os primeiros sinais e sintomas de reações alérgicas graves, ver secção 4.

Que quantidade utilizar

Asma alérgica e rinosinusite crónica com polipose nasal

O seu médico irá determinar a quantidade de Xolair que precisa e com que frequência irá necessitar. Isto depende do seu peso corporal e dos resultados dos testes sanguíneos efetuados antes do início do tratamento para avaliar a quantidade de IgE no seu sangue.

Írá precisar 1 a 4 injeções de cada vez. Írá necessitar de injeções a cada duas semanas ou a cada quatro semanas.

Continue a tomar a sua medicação atual para a asma e/ou polipose nasal durante o tratamento com Xolair. Não pare de tomar qualquer medicação para a asma e/ou polipose nasal sem falar primeiro com o seu médico.

Poderá não ver uma melhoria imediata após o início do tratamento com Xolair. Em doentes com polipose nasal, foram observados efeitos 4 semanas após o início do tratamento. Em doentes com asma, este leva normalmente entre 12 a 16 semanas para ter efeito.

Urticária crónica espontânea

Irá necessitar duas injeções de 150 mg de cada vez ou uma injeção de 300 mg a cada quatro semanas.

Continue a tomar o medicamento habitual para a UCE durante o tratamento com Xolair. Não pare de tomar qualquer medicamento sem falar primeiro com o seu médico.

Utilização em crianças e adolescentes

Asma alérgica

Xolair pode ser administrado a crianças e adolescentes com 6 anos de idade e mais velhas que já estejam a receber medicamentos para o tratamento da asma, mas cujos sintomas não estejam bem controlados por medicamentos tais como doses elevadas de corticosteroides inalados e agonistas beta inalados. O seu médico decidirá a quantidade de Xolair de que a sua criança necessita e a frequência de administração. Isto dependerá do peso da criança e dos resultados dos testes sanguíneos efetuados antes do início do tratamento para determinar a quantidade de IgE sanguínea da criança.

Crianças (6 a 11 anos de idade) não devem autoadministrar Xolair. No entanto, se considerado adequado pelo seu médico, um cuidador pode administrar Xolair após a formação adequada.

Xolair 300 mg seringa pré-cheia não se destina a ser utilizada por crianças com menos de 12 anos de idade. Xolair 75 mg seringa pré-cheia e Xolair 150 mg seringa pré-cheia ou Xolair pó e solvente para solução injetável podem ser utilizados por crianças com idade compreendida entre 6-11 anos de idade com asma alérgica.

Rinossinusite crónica com polipose nasal

Xolair não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Urticária crónica espontânea

Xolair pode ser administrado a adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, que já tomaram antihistamínicos mas cujos sintomas de UCE não estão bem controlados por estes medicamentos. A dose para adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos é igual à dos adultos.

Se falhar uma dose de Xolair

Se falhou uma consulta, contacte o seu médico ou hospital o mais rápido possível para remarcar.

Se se esqueceu de tomar uma dose de Xolair, injete a dose assim que se lembrar. Em seguida, fale com seu médico para decidir quando deve injetar a próxima dose.

Se parar o tratamento com Xolair

Não pare o tratamento com Xolair a não ser que o seu médico lhe diga para tal. A interrupção ou o fim do tratamento com Xolair pode causar o retorno dos seus sintomas.

Contudo, se estiver a ser tratado para a UCE, o seu médico pode parar o tratamento de Xolair de tempos a tempos para que os sintomas possam ser avaliados. Siga as instruções do seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis causados por Xolair são normalmente ligeiros a moderados, mas ocasionalmente podem ser graves.

Efeitos indesejáveis graves:

Procure aconselhamento médico imediatamente se notar quaisquer sinais dos seguintes efeitos indesejáveis:

Raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)

- Reações alérgicas graves (incluindo anafilaxia). Os sintomas podem incluir erupção cutânea, comichão ou urticária na pele, inchaço da face, lábios, língua, laringe (caixa vocal), traqueia ou outras partes do corpo, batimento cardíaco acelerado, tonturas e dores de cabeça ligeiras, confusão, falta de ar, respiração com ruídos ou ofegante ou outros problemas de respiração, pele ou lábios azuis, colapso e perda de consciência. Se tiver história de reações alérgicas graves (anafilaxia) não relacionada com Xolair poderá estar em maior risco de desenvolver uma reação alérgica grave após utilização de Xolair.
- Lúpus eritematoso sistémico (LES). Os sintomas podem incluir dor muscular, dor e inchaço das articulações, erupção cutânea, febre, perda de peso e cansaço.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Síndrome de Churg-Strauss ou síndrome hipereosinofílica. Os sintomas podem incluir um ou mais dos seguintes: inchaço, dor ou eritema em torno de vasos sanguíneos ou linfáticos, valores elevados de determinado tipo de células brancas sanguíneas (eosinofilia marcada), agravamento de problemas respiratórios, congestão nasal, problemas cardíacos, dor, dormência, formigamento nos braços e nas pernas.
- Contagem baixa de plaquetas sanguíneas com sintomas como hemorragia ou nódoas negras mais fáceis do que o normal.
- Sinais de doença sérica. Os sintomas podem incluir um ou mais dos seguintes: dor nas articulações com ou sem edema ou rigidez, erupção cutânea, febre, aumento dos nódulos linfáticos, dor muscular.

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- febre (em crianças)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- reações no local de injeção, incluindo dor, inchaço, comichão e vermelhidão
- dor na parte superior da barriga
- dores de cabeça (muito frequentes em crianças)
- infeção do trato respiratório superior, tal como inflamação da faringe e constipação
- sensação de pressão ou dor na face e testa (sinusite, dor de cabeça sinusal)
- dor nas articulações (artralgia)
- sensação de tonturas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- sensação de sonolência ou cansaço
- formigamento ou torpor nas mãos ou pés
- desmaios, pressão sanguínea baixa enquanto está sentado ou deitado (hipotensão postural), rubor
- garganta dorida, tosse, problemas respiratórios agudos
- sensação de má disposição (náuseas), diarreia, indigestão
- comichão, urticária, erupção cutânea, sensibilidade aumentada da pele ao sol
- aumento de peso
- sintomas parecidos com a gripe
- inchaço dos braços

Raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)

- infecção parasitária

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- dores musculares e inchaço das articulações
- perda de cabelo

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Xolair

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado. A embalagem contendo a seringa pré-cheia pode ser conservada durante um período total de 48 horas à temperatura ambiente (25°C) antes de ser utilizada.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.
- Não utilizar se a embalagem se encontrar danificada ou apresentar sinais de deterioração.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Xolair

- A substância ativa é o omalizumab.
 - Uma seringa de 1 ml de solução contém 150 mg de omalizumab.
 - Uma seringa de 2 ml de solução contém 300 mg de omalizumab.
- Os outros componentes são cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, Polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Xolair e conteúdo da embalagem

Xolair solução injetável apresenta-se como uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-acastanhado pálido, numa seringa pré-cheia.

Xolair 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia com agulha inclusa de calibre 27 e protecção roxa da seringa está disponível em embalagens contendo 1 seringa pré-cheia e em embalagens múltiplas contendo 3 (3 x 1) ou 6 (6 x 1) seringas pré-cheias.

Xolair 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia está disponível em embalagens contendo 1 seringa pré-cheia e em embalagens múltiplas contendo 3 (3 x 1) ou 6 (6 x 1) seringas pré-cheias.

Poderão não estar comercializadas todas as embalagens.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Esta disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

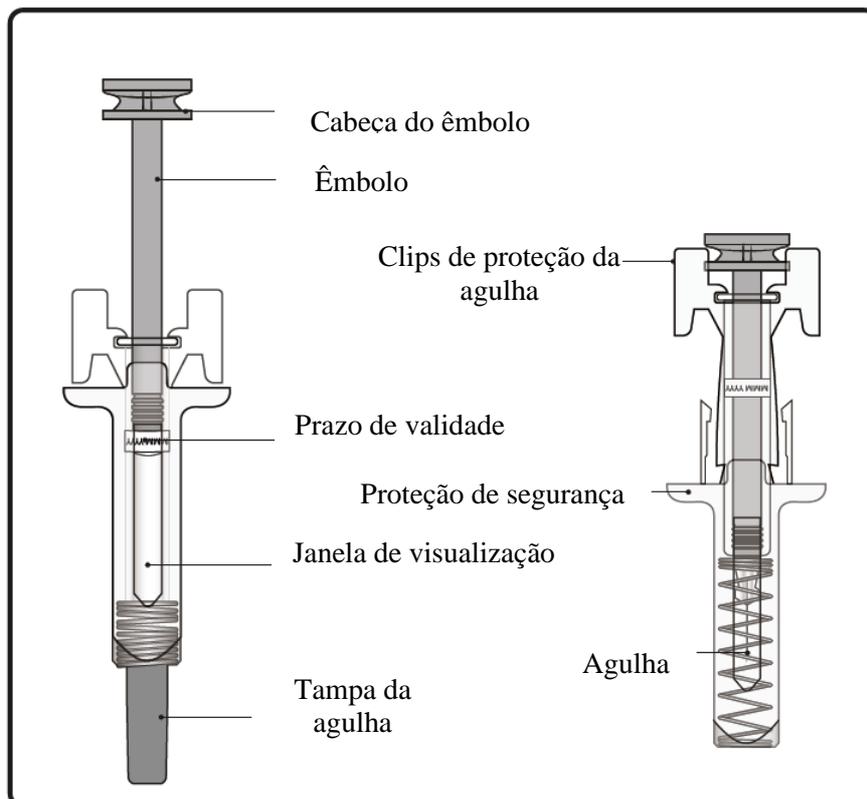
INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO DE XOLAIR SERINGA PRÉ-CHEIA

Estas “Instruções para utilização” contêm informação sobre como injetar Xolair.

Se o seu médico decidir que você ou um cuidador podem administrar as suas injeções de Xolair em casa, assegure-se que o seu médico ou enfermeiro lhe demonstra a si ou ao seu cuidador como deve preparar e injetar Xolair seringa pré-cheia antes de a utilizar pela primeira vez.

Crianças com idade inferior a 12 anos não devem autoinjetar Xolair, no entanto, se considerado adequado pelo seu médico, um cuidador pode administrar a injeção de Xolair após formação adequada.

Tenha a certeza que leu e compreendeu as “Instruções de Utilização” antes injetar Xolair seringa pré-cheia. Fale com o seu médico se tiver quaisquer questões.



Informações importantes que precisa saber antes de injetar Xolair

- Xolair destina-se apenas para injeção subcutânea (injetar directamente na camada de gordura debaixo da pele).
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se o selo da embalagem exterior ou do blister estiver partido.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia tiver caído numa superfície dura ou se tiver caído após ter removido a tampa da agulha.
- **Não** injete se a seringa pré-cheia tiver estado fora do frigorífico durante mais de um total de 48 horas. Deite-a fora (ver Passo 12) e use uma seringa pré-cheia nova para a sua injeção.
- A seringa pré-cheia tem uma proteção de segurança que vai ser acionada para cobrir a agulha após a injeção ter sido terminado. A proteção de segurança vai ajudar a prevenir ferimentos por picada de agulha a qualquer pessoa que manuseie a seringa pré-cheia após a injeção.
- **Não** tente reutilizar ou desmontar a seringa pré-cheia.
- **Não** puxe o êmbolo para trás.

Conservar Xolair

- Conserve no frigorífico (2°C a 8°C). A embalagem contendo a seringa pré-cheia pode ser conservada à temperatura ambiente (25°C) durante um período de tempo total de 48 horas antes de ser utilizada.
- **Não** congelar.
- Mantenha a seringa pré-cheia na embalagem original até estar pronta a ser utilizada de modo a protegê-la da luz.
- Mantenha a seringa pré-cheia fora da vista e do alcance das crianças.

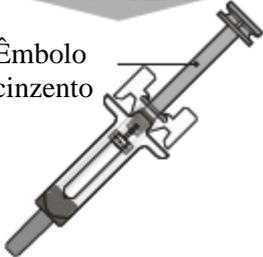
TABELA POSOLÓGICA

As seringas pré-cheias de Xolair estão disponíveis em 3 dosagens (uma seringa pré-cheia em cada embalagem). Estas instruções são para ser utilizadas para as 3 dosagens.

Dependendo da dose que lhe foi prescrita pelo seu médico, pode precisar de seleccionar uma ou mais seringas pré-cheias e injetar o conteúdo de todas de modo a administrar a sua dose total. A Tabela Posológica mostra a combinação necessária de seringas pré-cheias necessária para administrar a dose total.

	Importante: Se a dose se destina a uma criança com idade inferior a 12 anos é recomendado que se utilize apenas uma seringa pré-cheia azul (75 mg) e roxa (150 mg). Consulte a Tabela Posológica abaixo para a combinação recomendada de seringas pré-cheias para crianças com idade inferior a 12 anos
---	--

Contacte o seu médico se tiver quaisquer questões acerca da Tabela Posológica.

Xolair 75 mg Seringa pré-cheia com êmbolo azul		Xolair 150 mg Seringa pré-cheia com êmbolo roxo		Xolair 300 mg Seringa pré-cheia com êmbolo cinzento	
					
Êmbolo azul		Êmbolo roxo		Êmbolo cinzento	
DOSE	Seringas pré-cheias necessárias para a dosagem	Azul 75 mg	Roxa 150 mg	Cinzenta 300 mg	
75 mg	1 azul				
150 mg	1 roxa				
225 mg	1 azul + 1 roxa				
300 mg (idade igual ou superior a 12 anos)	1 cinzenta				
300 mg (crianças com idade inferior a 12 anos)	2 roxas				
375 mg (idade igual ou superior a 12 anos)	1 azul + 1 cinzenta				
375 mg (crianças com idade inferior a 12 anos)	1 azul + 2 roxas				
450 mg (idade igual ou superior a 12 anos)	1 roxa + 1 cinzenta				
450 mg (crianças com idade inferior a 12 anos)	3 roxas				
525 mg (idade igual ou superior a 12 anos)	1 azul + 1 roxa + 1 cinzenta				
525 mg (crianças com idade inferior a 12 anos)	1 azul + 3 roxas				
600 mg (idade igual ou superior a 12 anos)	2 cinzentas				
600 mg (crianças com idade inferior a 12 anos)	4 roxas				

Preparação para injetar Xolair

Passo 1. Deixar atingir a temperatura ambiente

Tire a embalagem que contém a seringa pré-cheia do frigorífico e **deixe-a dentro da embalagem fechada para que atinja a temperatura ambiente (no mínimo 30 minutos)**.

Nota: Se necessitar de mais do que uma seringa pré-cheia (uma seringa pré-cheia por embalagem) para administrar a sua dose completa (ver Tabela Posológica), retire todas as embalagens do frigorífico na mesma altura.

Passo 2. Reunir o material necessário

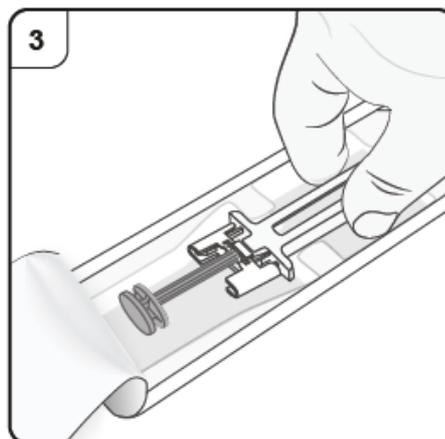
Irá necessitar dos seguintes components (não incluídos na embalagem):

- Toallete com álcool
- Bola de algodão ou gaze
- Contentor para objetos cortantes
- Curativo adesivo

Passo 3. Retirar da embalagem

Abra a bandeja de plástico removendo a cobertura. Retire a seringa pré-cheia segurando-a o meio como mostrado na imagem.

Não retire a tampa da agulha até estar preparado para injetar.

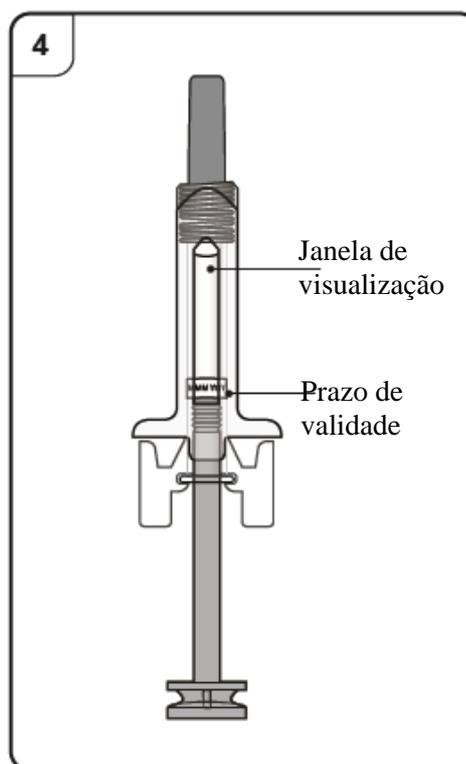


Passo 4. Inspeção a seringa pré-cheia

Olhe através da janela de visualização da seringa pré-cheia. O líquido no seu interior deve ser límpido a ligeiramente turvo. A sua cor pode variar de incolor a ligeiramente amarela-acastanhada. Poderá observar bolhas de ar no líquido, o que é normal. **Não tente** retirar o ar.

- **Não** utilize a seringa pré-cheia se o líquido contém partículas, ou se está nitidamente turvo ou é nitidamente castanho.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se parecer estar danificada ou se tiver vertido.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia após o prazo de validade (EXP), que está impresso no rótulo da seringa pré-cheia e na embalagem exterior.

Contate o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico em todas estas situações.

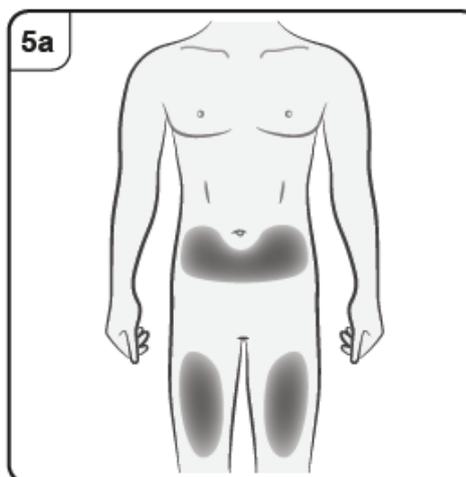


Passo 5. Escolha o local da injeção

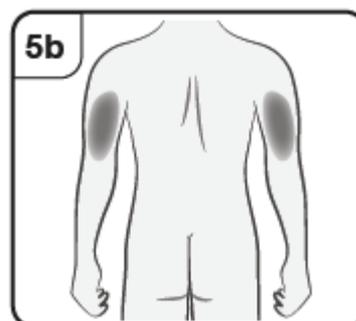
Deve injetar na frente das coxa ou na parte inferior do abdómen, mas não na área de 5 centímetros à volta do umbigo.

Não injete em áreas onde a pele é suave, está ferida, vermelha, a descamar ou dura ou em áreas com cicatrizes ou estrias.

Nota: Se necessitar de mais do que uma seringa pré-cheia para administrar a dose completa, assegure-se de que as suas injeções distam pelo menos 2 cm uma da outra.



Se o seu cuidador lhe administrar a injeção, pode utilizar a parte superior externa do braço.



Injetar Xolair

Passo 6. Limpe o local de injeção

Lave as suas mãos.

Limpe o local da injeção com um toalhete embebido em álcool. Deixe-o secar antes da injeção.

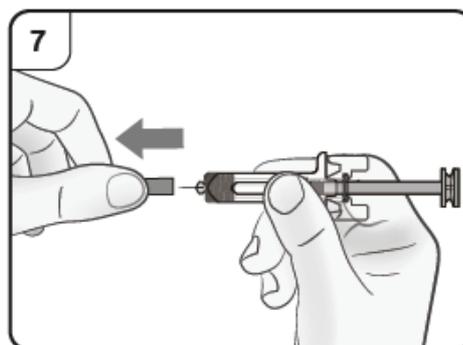
Não mexa ou sopre a pele limpa antes de injetar.

Passo 7. Remova a tampa da agulha

Puxe firmemente a direita para remover a tampa da agulha da seringa pré-cheia. Poderá observar uma pequena gota de líquido na extremidade de agulha. Isso é normal.

Não volte a colocar a tampa da agulha.

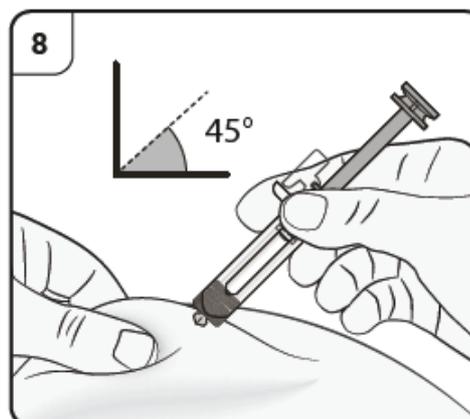
Deite fora a tampa da agulha.



Passo 8. Insira a agulha

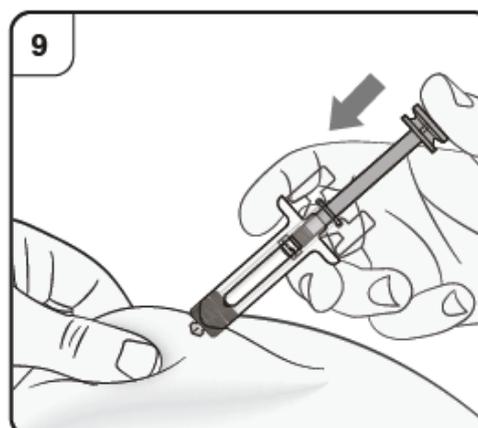
Aperte suavemente a pele no local da injeção e segure a pele durante a injeção. Com a outra mão insira a agulha na pele fazendo um ângulo de aproximadamente 45 graus como demonstrado.

Não pressione o êmbolo enquanto insere a agulha.



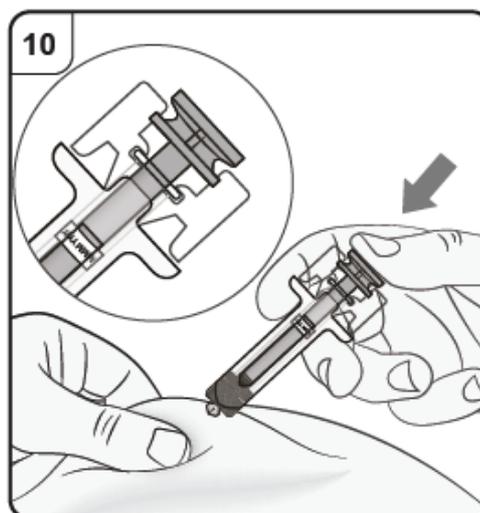
Passo 9. Inicie a injeção

Continue a segurar a pele. Pressione lentamente o êmbolo **até ao máximo possível**. Tal vai assegurar que a dose seja administrada na sua totalidade.



Passo 10. Complete a injeção

Confirme que a cabeça do êmbolo está entre as abas de segurança como demonstrado. Tal vai assegurar que a proteção de segurança foi ativada e vai cobrir a agulha após a injeção ter terminado.



Passo 11. Liberte o êmbolo

Mantendo a seringa pré-cheia no local de injeção, liberte lentamente o êmbolo até a agulha estar automaticamente coberta pela proteção de segurança. Retire a seringa pré-cheia do local de injeção e solte a prega na pele.

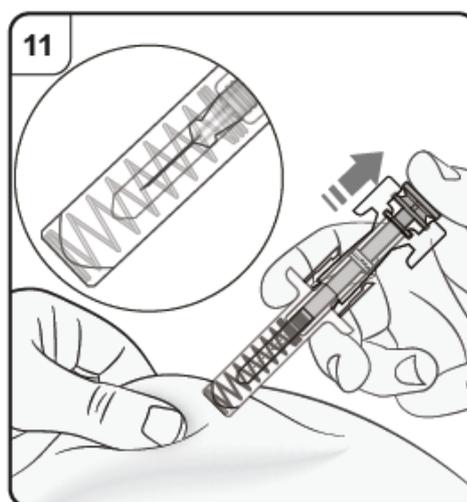
Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Pode pressionar uma bola de algodão ou gaze no local da injeção até que para de sangrar. **Não** esfregue o local da injeção. Pode cobrir o local da injeção com um pequeno curativo adesivo, se necessário.

Nota: Se necessitar de mais do que uma seringa pré-cheia para administrar a sua dose completa, deite fora a seringa pré-cheia usada como descrito no Passo 12.

Repita novamente os procedimentos do Passo 2 ao Passo 12 para todas as seringas pré-cheias que sejam necessárias para administrar a sua dose completa.

Administre as injeções imediatamente uma após a outra.

Assegure-se de que as injeções distam pelo menos 2 cm umas das outras.



Após a injeção

Passo 12. Deite fora a seringa pré-cheia

Coloque a seringa pré-cheia usada num contentor para objetos cortantes (ou seja num contentor fechado resistente a perfurações, ou semelhante) imediatamente após o seu uso.

Não tente colocar a tampa da agulha novamente na seringa.

Fale com o seu médico ou farmacêutico acerca da eliminação correcta do contentor para objetos cortantes. Podem existir requisitos locais para a sua eliminação.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Xolair 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Xolair 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia

omalizumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Xolair e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Xolair
3. Como utilizar Xolair
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xolair
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Xolair e para que é utilizado

Xolair contém a substância ativa omalizumab. O omalizumab é uma proteína fabricada pelo homem, que é semelhante às proteínas naturais produzidas pelo organismo. Pertence a uma classe de medicamentos designados anticorpos monoclonais.

Xolair é utilizado para o tratamento da:

- asma alérgica
- rinosinusite crónica (inflamação do nariz e dos sinus) com polipose nasal
- urticária crónica espontânea (UCE)

Asma alérgica

Este medicamento é utilizado para prevenir o agravamento da sua asma, controlando os sintomas da asma alérgica grave em adultos, adolescentes e crianças (com idade igual ou superior a 6 anos) que já estão a receber medicamentos para a asma, mas cujos sintomas asmáticos não estejam bem controlados com medicamentos, tais como esteroides inalados em doses elevadas e agonistas beta inalados.

Rinosinusite crónica com polipose nasal

Este medicamento é utilizado para tratar a rinosinusite crónica com polipose nasal em adultos (com idade igual ou superior a 18 anos) que já estejam a receber corticosteroides intranasais (spray nasal de corticosteroide), mas cujos sintomas não estejam bem controlados com estes medicamentos. Os pólipos nasais são pequenos crescimentos que se desenvolvem no revestimento interno do nariz. Xolair ajuda a reduzir o tamanho dos pólipos e melhora os sintomas, incluindo a congestão nasal, perda do sentido do olfato, muco na garganta e corrimento nasal.

Urticária crónica espontânea (UCE)

Este medicamento é utilizado para tratar a urticária crónica espontânea em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos) que já se encontram a tomar antihistamínicos mas cujos sintomas de UCE não se encontram bem controlados com estes medicamentos.

Xolair funciona bloqueando uma substância chamada Imunoglobulina E (IgE), que é produzida pelo organismo. A IgE contribui para um tipo de inflamação que desempenha um papel fundamental no desencadeamento da asma alérgica e da UCE.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Xolair

Não utilize Xolair

- se tem alergia ao omalizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se pensa que pode ser alérgico a qualquer um dos componentes, informe o seu médico pois não deverá utilizar Xolair.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Xolair:

- se tem problemas de rins ou fígado.
- se tem uma doença em que o seu sistema imunitário ataca partes do seu próprio organismo (doença autoimune).
- se está a viajar para uma região onde sejam comuns infeções causadas por parasitas - Xolair pode diminuir a sua resistência a este tipo de infeções.
- se já teve uma reação alérgica grave anteriormente (anafilaxia), por exemplo, resultante de um medicamento, uma picada de inseto ou alimento.

Xolair não trata os sintomas agudos de asma, tais como uma crise súbita de asma. Assim, Xolair não deve ser usado para tratar tais sintomas.

Xolair não se destina a prevenir ou tratar outras condições de tipo-alérgico, tais como reações alérgicas súbitas, síndrome de hiperimmunoglobulina E (um distúrbio imune hereditário), aspergilose (uma doença pulmonar relacionada com fungos), alergias alimentares, eczema ou febre dos fenos, dado que Xolair não foi estudado nestas condições.

Fique atento aos sinais de reações alérgicas e outros efeitos indesejáveis graves

Xolair pode potencialmente causar efeitos indesejáveis graves. Deve ficar atento aos sinais destas condições enquanto utiliza Xolair. Procure ajuda médica imediatamente se notar quaisquer sinais que indiquem um possível efeito indesejável grave. Estes sinais estão listados em “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4.

É importante que receba formação do seu médico sobre como reconhecer os primeiros sintomas de reações alérgicas graves e sobre como gerir estas reações caso ocorram, antes de se autoinjetar com Xolair ou antes de alguém que não é profissional de saúde lhe administrar uma injeção de Xolair (ver secção 3, “Como utilizar Xolair”). A maioria das reações alérgicas graves ocorrem nas primeiras 3 doses de Xolair.

Crianças e adolescentes

Asma alérgica

Xolair não é recomendado em crianças com menos de 6 anos de idade. A sua utilização em crianças com menos de 6 anos de idade não foi estudada.

Rinosinusite crónica com polipose nasal

Xolair não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. A sua utilização em doentes com menos de 18 anos de idade não foi estudada.

Urticária crónica espontânea

Xolair não é recomendado para crianças com idade inferior a 12 anos. A sua utilização em crianças com menos de 12 anos de idade não foi estudada.

Outros medicamentos e Xolair

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Isto é especialmente importante se estiver a tomar:

- medicamentos para tratar uma infeção causada por um parasita, pois Xolair pode reduzir o efeito dos seus medicamentos,
- corticosteroides inalados e outros medicamentos para a asma alérgica.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico irá discutir consigo os benefícios e potenciais riscos de utilizar este medicamento durante a gravidez.

Se ficar grávida enquanto está a ser tratada com Xolair, diga imediatamente ao seu médico.

Xolair pode passar para o leite. Se está a amamentar ou se planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Xolair vá afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

3. Como utilizar Xolair

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Como utilizar Xolair

O Xolair é utilizado como uma injeção sob a pele (conhecida como injeção subcutânea).

Injetar Xolair

- Você e o seu médico decidirão se deve autoinjetar Xolair. As primeiras 3 doses são sempre administradas por ou sob a supervisão de um profissional de saúde (ver secção 2).
- É importante que esteja devidamente treinado sobre como injetar o medicamento antes de se autoinjetar.
- Um cuidador (por exemplo, um familiar) pode também dar-lhe a sua injeção de Xolair depois de ter recebido formação adequada.

Para instruções detalhadas sobre como injetar Xolair, consulte “Instruções de utilização de Xolair caneta pré-cheia” no final deste folheto.

Formação para reconhecer reações alérgicas graves

É também importante que não injete Xolair até ter sido treinado pelo seu médico ou enfermeiro em:

- como reconhecer os primeiros sinais e sintomas de reações alérgicas graves.
- o que fazer se os sintomas ocorrerem.

Para mais informações sobre os primeiros sinais e sintomas de reações alérgicas graves, ver secção 4.

Que quantidade utilizar

Asma alérgica e rinosinusite crónica com polipose nasal

O seu médico irá determinar a quantidade de Xolair que precisa e com que frequência irá necessitar. Isto depende do seu peso corporal e dos resultados dos testes sanguíneos efetuados antes do início do tratamento para avaliar a quantidade de IgE no seu sangue.

Írá precisar 1 a 3 injeções de cada vez. Írá necessitar de injeções a cada duas semanas ou a cada quatro semanas.

Continue a tomar a sua medicação atual para a asma e/ou polipose nasal durante o tratamento com Xolair. Não pare de tomar qualquer medicação para a asma e/ou polipose nasal sem falar primeiro com o seu médico.

Poderá não ver uma melhoria imediata após o início do tratamento com Xolair. Em doentes com polipose nasal, foram observados efeitos 4 semanas após o início do tratamento. Em doentes com asma, este leva normalmente entre 12 a 16 semanas para ter efeito.

Urticária crónica espontânea

Irá necessitar duas injeções de 150 mg de cada vez ou uma injeção de 300 mg a cada quatro semanas.

Continue a tomar o medicamento habitual para a UCE durante o tratamento com Xolair. Não pare de tomar qualquer medicamento sem falar primeiro com o seu médico.

Utilização em crianças e adolescentes

Asma alérgica

Xolair pode ser administrado a crianças e adolescentes com 6 anos de idade e mais velhas que já estejam a receber medicamentos para o tratamento da asma, mas cujos sintomas não estejam bem controlados por medicamentos tais como doses elevadas de corticosteroides inalados e agonistas beta inalados. O seu médico decidirá a quantidade de Xolair de que a sua criança necessita e a frequência de administração. Isto dependerá do peso da criança e dos resultados dos testes sanguíneos efetuados antes do início do tratamento para determinar a quantidade de IgE sanguínea da criança.

Crianças (6 a 11 anos de idade) não devem autoadministrar Xolair. No entanto, se considerado adequado pelo seu médico, um cuidador pode administrar Xolair após a formação adequada.

As canetas pré-cheias de Xolair não se destinam a ser utilizadas por crianças com menos de 12 anos de idade. Xolair 75 mg seringa pré-cheia e Xolair 150 mg seringa pré-cheia ou Xolair pó e solvente para solução injetável podem ser utilizados por crianças com idade compreendida entre 6-11 anos de idade com asma alérgica.

Rinossinusite crónica com polipose nasal

Xolair não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Urticária crónica espontânea

Xolair pode ser administrado a adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, que já tomaram antihistamínicos mas cujos sintomas de UCE não estão bem controlados por estes medicamentos. A dose para adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos é igual à dos adultos.

Se falhar uma dose de Xolair

Se falhou uma consulta, contacte o seu médico ou hospital o mais rápido possível para remarcar.

Se se esqueceu de tomar uma dose de Xolair, injete a dose assim que se lembrar. Em seguida, fale com o seu médico para decidir quando deve injetar a próxima dose.

Se parar o tratamento com Xolair

Não pare o tratamento com Xolair a não ser que o seu médico lhe diga para tal. A interrupção ou o fim do tratamento com Xolair pode causar o retorno dos seus sintomas.

Contudo, se estiver a ser tratado para a UCE, o seu médico pode parar o tratamento de Xolair de tempos a tempos para que os sintomas possam ser avaliados. Siga as instruções do seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis causados por Xolair são normalmente ligeiros a moderados, mas ocasionalmente podem ser graves.

Efeitos indesejáveis graves:

Procure aconselhamento médico imediatamente se notar quaisquer sinais dos seguintes efeitos indesejáveis:

Raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)

- Reações alérgicas graves (incluindo anafilaxia). Os sintomas podem incluir erupção cutânea, comichão ou urticária na pele, inchaço da face, lábios, língua, laringe (caixa vocal), traqueia ou outras partes do corpo, batimento cardíaco acelerado, tonturas e dores de cabeça ligeiras, confusão, falta de ar, respiração com ruídos ou ofegante ou outros problemas de respiração, pele ou lábios azuis, colapso e perda de consciência. Se tiver história de reações alérgicas graves (anafilaxia) não relacionada com Xolair poderá estar em maior risco de desenvolver uma reação alérgica grave após utilização de Xolair.
- Lúpus eritematoso sistémico (LES). Os sintomas podem incluir dor muscular, dor e inchaço das articulações, erupção cutânea, febre, perda de peso e cansaço.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Síndrome de Churg-Strauss ou síndrome hipereosinofílica. Os sintomas podem incluir um ou mais dos seguintes: inchaço, dor ou eritema em torno de vasos sanguíneos ou linfáticos, valores elevados de determinado tipo de células brancas sanguíneas (eosinofilia marcada), agravamento de problemas respiratórios, congestão nasal, problemas cardíacos, dor, dormência, formigamento nos braços e nas pernas.
- Contagem baixa de plaquetas sanguíneas com sintomas como hemorragia ou nódulos negros mais fáceis do que o normal.
- Sinais de doença sérica. Os sintomas podem incluir um ou mais dos seguintes: dor nas articulações com ou sem edema ou rigidez, erupção cutânea, febre, aumento dos nódulos linfáticos, dor muscular.

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- febre (em crianças)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- reações no local de injeção, incluindo dor, inchaço, comichão e vermelhidão
- dor na parte superior da barriga
- dores de cabeça (muito frequentes em crianças)
- infeção do trato respiratório superior, tal como inflamação da faringe e constipação
- sensação de pressão ou dor na face e testa (sinusite, dor de cabeça sinusal)
- dor nas articulações (artralgia)
- sensação de tonturas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- sensação de sonolência ou cansaço
- formigamento ou torpor nas mãos ou pés
- desmaios, pressão sanguínea baixa enquanto está sentado ou deitado (hipotensão postural), rubor
- garganta dorida, tosse, problemas respiratórios agudos
- sensação de má disposição (náuseas), diarreia, indigestão
- comichão, urticária, erupção cutânea, sensibilidade aumentada da pele ao sol
- aumento de peso
- sintomas parecidos com a gripe
- inchaço dos braços

Raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)

- infecção parasitária

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- dores musculares e inchaço das articulações
- perda de cabelo

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Xolair

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado. A embalagem contendo a caneta pré-cheia pode ser conservada durante um período total de 48 horas à temperatura ambiente (25°C) antes de ser utilizada.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.
- Não utilizar se a embalagem se encontrar danificada ou apresentar sinais de deterioração.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Xolair

- A substância ativa é o omalizumab.
 - Uma caneta de 1 ml de solução contém 150 mg de omalizumab.
 - Uma caneta de 2 ml de solução contém 300 mg de omalizumab.
- Os outros componentes são cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, Polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Xolair e conteúdo da embalagem

Xolair solução injetável apresenta-se como uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-acastanhado pálido, numa seringa pré-cheia.

Xolair 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia está disponível em embalagens contendo 1 caneta pré-cheia e em embalagens múltiplas contendo 3 (3 x 1) ou 6 (6 x 1) canetas pré-cheias.

Xolair 300 mg solução injetável em caneta pré-cheia está disponível em embalagens contendo 1 caneta pré-cheia e em embalagens múltiplas 3 (3 x 1) ou 6 (6 x 1) canetas pré-cheias.

Poderão não estar comercializadas todas as embalagens.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Esta disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

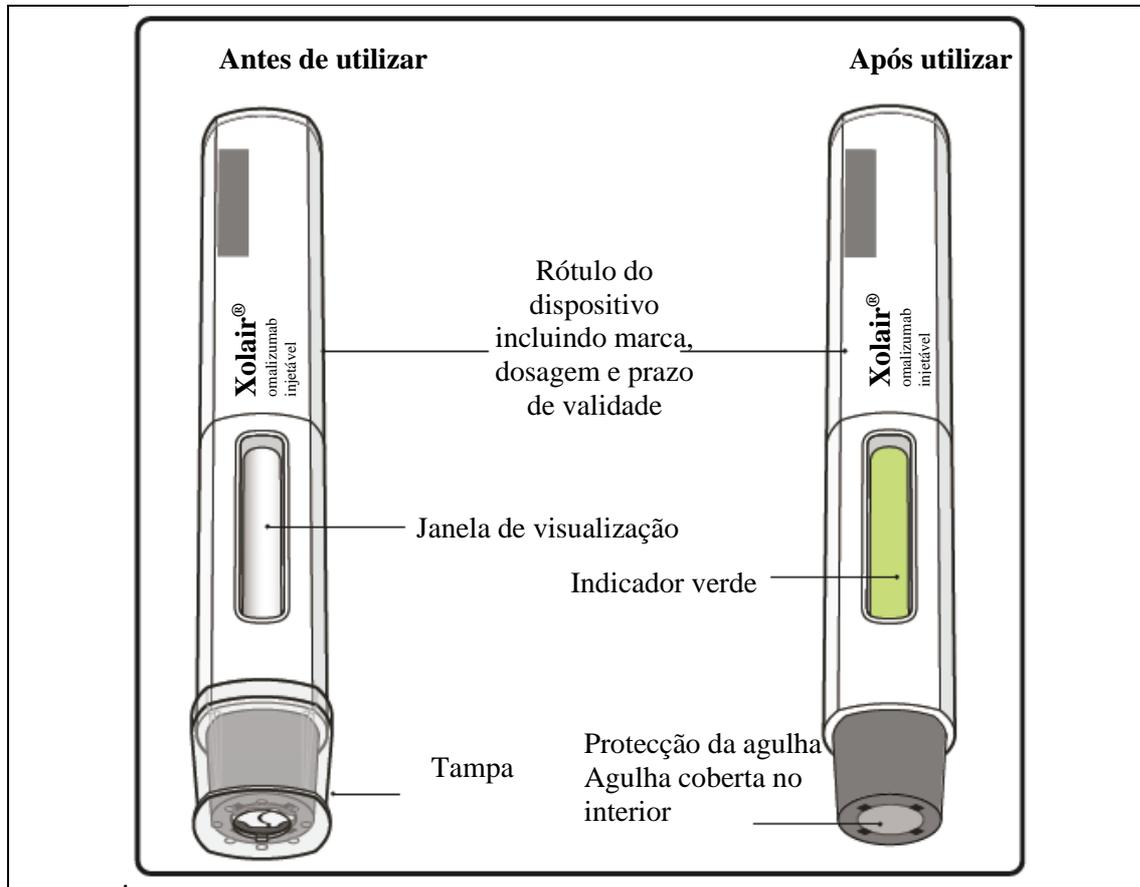
INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO DE XOLAIR CANETA PRÉ-CHEIA

Estas “Instruções para utilização” contêm informação sobre como injetar Xolair.

Se o seu médico decidir que você ou um cuidador podem administrar as suas injeções de Xolair em casa, assegure-se que o seu médico ou enfermeiro lhe demonstra a si ou ao seu cuidador como deve preparar e injetar Xolair caneta pré-cheia antes de a utilizar pela primeira vez.

Esta caneta Xolair destina-se a ser utilizada por doentes com idade igual ou superior a 12 anos.

Tenha a certeza que leu e compreendeu as “Instruções de Utilização” antes de se autoinjetar com Xolair caneta pré-cheia. Fale com o seu médico se tiver quaisquer questões.



Informações importantes que precisa saber antes de injetar Xolair

- Xolair destina-se apenas para injeção subcutânea (injetar directamente na camada de gordura debaixo da pele).
- **Não** utilize a caneta se o selo da embalagem exterior estiver partido.
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se tiver caído após ter removido a tampa.
- **Não** injete se a caneta tiver estado fora do frigorífico durante mais de um total de 48 horas. Deite-a fora (ver Passo 13) e use uma caneta nova para a sua injeção.
- **Não** toque ou puxe a proteção da agulha porque pode ficar ferido. Tocar ou puxar a proteção da agulha pode causar um ferimento por agulha.
- **Não** tente reutilizar ou desmontar a caneta.
- **Não** tente voltar a colocar a tampa após a ter removido.

Conservar Xolair

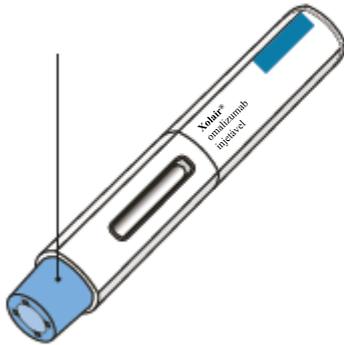
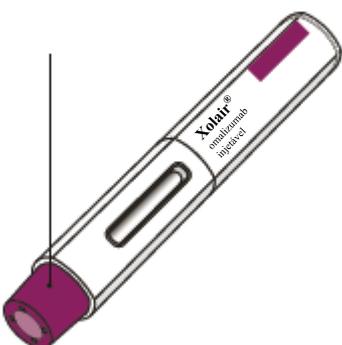
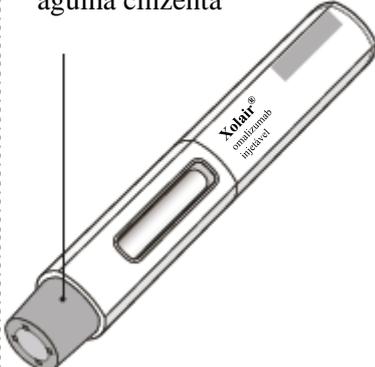
- Conserve no frigorífico (2°C a 8°C). A embalagem contendo a caneta pode ser conservada à temperatura ambiente (25°C) durante um período de tempo total de 48 horas antes de ser utilizada.
- **Não** congelar.
- Mantenha a caneta na embalagem original até estar pronta a ser utilizada de modo a protegê-la da luz.
- Mantenha a caneta fora da vista e do alcance das crianças.

TABELA POSOLÓGICA

As canetas de Xolair estão disponíveis em 3 dosagens (uma caneta pré-cheia em cada embalagem). Estas instruções são para ser utilizadas para as 3 dosagens.

Dependendo da dose que lhe foi prescrita pelo seu médico, pode precisar de seleccionar uma ou mais canetas e injectar o conteúdo de todas de modo a administrar a sua dose total. A Tabela Posológica mostra a combinação necessária de canetas necessária para administrar a dose total.

Contacte o seu médico se tiver quaisquer questões acerca da Tabela Posológica.

		Xolair 75 mg caneta com proteção da agulha azul	Xolair 150 mg caneta com proteção da agulha roxa	Xolair 300 mg caneta com proteção da agulha cinzenta
				 Proteção da agulha cinzenta
Dose	Número de canetas necessário para a dose	Azul 75 mg	Roxa 150 mg	Cinzenta 300 mg
75 mg	1 azul			
150 mg	1 roxa			
225 mg	1 azul + 1 roxa			
300 mg	1 cinzenta			
375 mg	1 azul + 1 cinzenta			
450 mg	1 roxa + 1 cinzenta			
525 mg	1 azul + 1 roxa + 1 cinzenta			
600 mg	1 cinzenta + 1 cinzenta			

Preparação para injetar Xolair

Passo 1. Deixar atingir a temperatura ambiente

Tire a embalagem que contém a caneta do frigorífico e **deixe-a dentro da embalagem fechada para que atinja a temperatura ambiente (no mínimo 30 minutos)**.

Nota: Se necessitar de mais do que uma caneta (uma caneta por embalagem) para administrar a sua dose completa (ver Tabela Posológica), retire todas as embalagens do frigorífico na mesma altura.

Passo 2. Reunir o material necessário

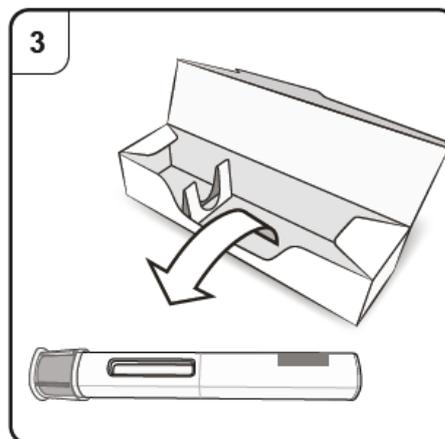
Irá necessitar dos seguintes componentes (não incluídos na embalagem):

- Toalhete com álcool
- Bola de algodão ou gaze
- Contentor para objetos cortantes
- Curativo adesivo

Passo 3. Retirar da embalagem

Retire a caneta da embalagem.

Não retire a tampa da agulha até estar preparado para injetar.



Passo 4. Inspeção a caneta

Olhe através da janela de visualização da caneta. O líquido no seu interior deve ser límpido a ligeiramente turvo. A sua cor pode variar de incolor a ligeiramente amarela-acastanhada. Poderá observar bolhas de ar no líquido, o que é normal.

- **Não** utilize a seringa pré-cheia se o líquido contém partículas, ou se está nitidamente turvo ou é nitidamente castanho.
- **Não** utilize a caneta se parecer estar danificada.
- **Não** utilize a caneta após o prazo de validade (EXP), que está impresso no rótulo da caneta e na embalagem exterior.

Em todas estas situações. Contate o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

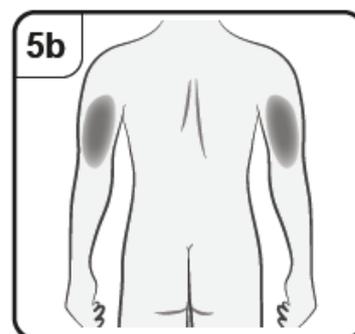
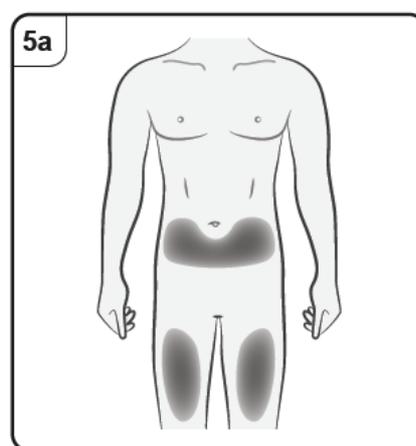
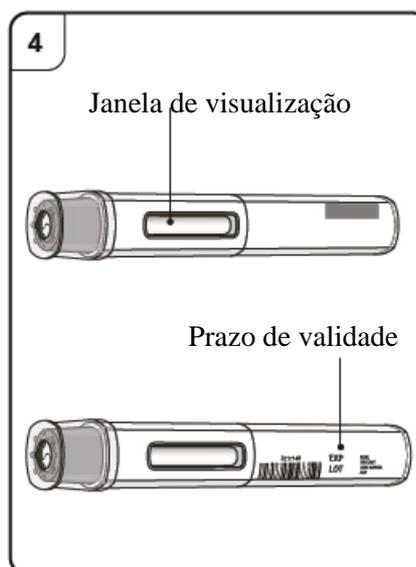
Passo 5. Escolha o local da injeção

Deve injetar na frente das coxa ou na parte inferior do abdómen, mas não na área de 5 centímetros à volta do umbigo.

Não injete em áreas onde a pele é suave, está ferida, vermelha, a descamar ou dura ou em áreas com cicatrizes ou estrias.

Nota: Se necessitar de mais do que uma caneta para administrar a dose completa, assegure-se de que as suas injeções distam pelo menos 2 cm uma da outra.

Se o seu cuidador lhe administrar a injeção, pode utilizar a parte superior externa do braço.



Injetar Xolair

Passo 6. Limpe o local de injeção

Lave as suas mãos.

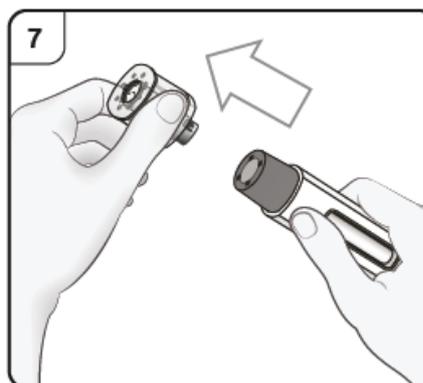
Limpe o local da injeção com um toalhete embebido em álcool. Deixe-o secar antes da injeção.

Não mexa ou sopre a pele limpa antes de injetar.

Passo 7. Remova a tampa

Puxe a tampa na direção da seta.

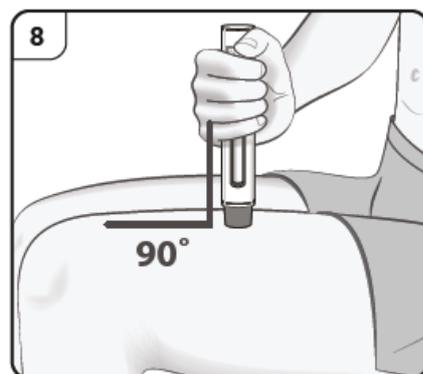
Não volte a colocar a tampa. Deite a tampa fora.



Passo 8. Posicione a caneta

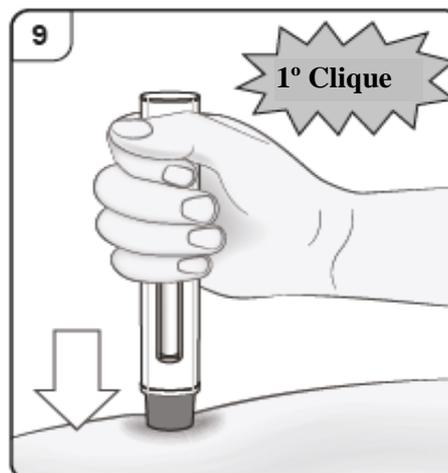
Segure a caneta confortavelmente **com a proteção da agulha diretamente contra a pele**.

A caneta deve fazer um ângulo de 90° com a pele como demonstrado.



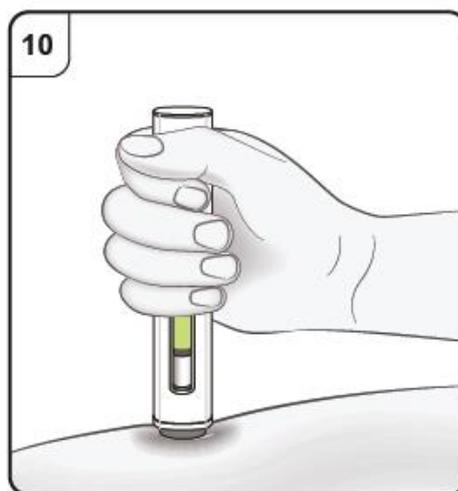
Passo 9. Inicie a injeção

Pressione a caneta com firmeza contra a pele. Ouça o **1º clique** que indica que a injeção começou.



Passo 10. Monitorize a injeção

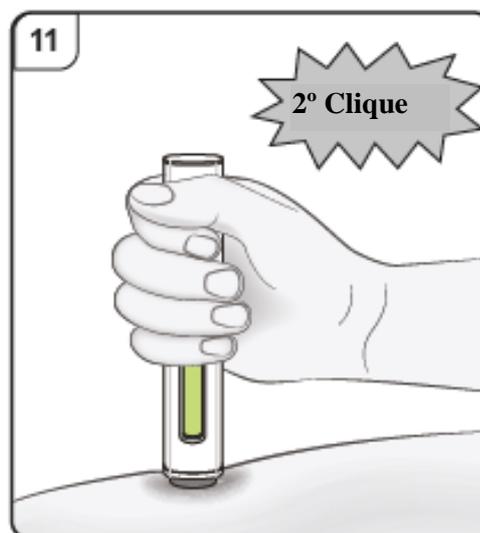
Continue a segurar a caneta com firmeza contra a pele. O indicador verde mostra o progresso da injeção.



Passo 11. Finalize a injeção

Oiça o **2º clique**. Este indica que a injeção está **quase** a terminar.

Continue a segurar a cabeta na posição até que o indicador verde tenha parado de se mover para ter a certeza de que a injeção está completa. Retire a caneta da pele. A agulha é automaticamente coberta pela proteção da agulha. A injeção está agora completa.



Após a injeção

Passo 12. Verifique o indicador verde

Se o indicador verde não tiver preenchido completamente a janela de visualização, contacte o seu médico ou enfermeiro.

Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção.

Pode pressionar uma bola de algodão ou gaze no local da injeção até parar de sangrar.

Não esfregue o local da injeção. Se necessário, pode cobrir o local da injeção com um pequeno curativo adesivo .

Nota: Se necessitar de mais do que uma caneta para administrar a sua dose completa, deite fora a caneta usada como descrito no Passo 13.

Repita novamente os procedimentos do Passo 2 ao Passo 13 para todas as canetas que sejam necessárias para administrar a sua dose completa.

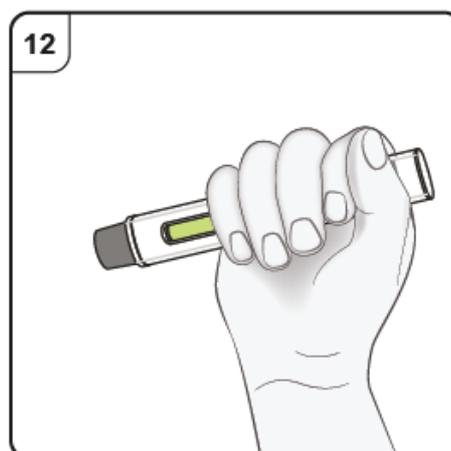
Administre as injeções imediatamente uma após a outra.

Assegure-se de que as injeções distam pelo menos 2 cm umas das outras.

Passo 13. Eliminar a caneta

Coloque a caneta usada num contentor para objetos cortantes (ou seja num contentor fechado resistente a perfurações, ou semelhante) imediatamente após o seu uso.

Fale com o seu médico ou farmacêutico acerca da eliminação correcta do contentor para objetos cortantes. Podem existir requisitos locais para a sua eliminação.



Folheto informativo: Informação para o utilizador

Xolair 75 mg pó e solvente para solução injetável omalizumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Xolair e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Xolair
3. Como é administrado Xolair
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xolair
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Xolair e para que é utilizado

Xolair contém a substância ativa omalizumab. O omalizumab é uma proteína fabricada pelo homem, que é semelhante às proteínas naturais produzidas pelo organismo. Pertence a uma classe de medicamentos designados anticorpos monoclonais.

Xolair é utilizado para o tratamento da:

- asma alérgica
- rinosinusite crónica (inflamação do nariz e dos sinus) com polipose nasal

Asma alérgica

Este medicamento é utilizado para prevenir o agravamento da sua asma, controlando os sintomas da asma alérgica grave em adultos, adolescentes e crianças (com idade igual ou superior a 6 anos) que já estão a receber medicamentos para a asma, mas cujos sintomas não estejam bem controlados com medicamentos, tais como esteroides inalados em doses elevadas e de agonistas beta inalados.

Rinosinusite crónica com polipose nasal

Este medicamento é utilizado para tratar a rinosinusite crónica com polipose nasal em adultos (com idade igual ou superior a 18 anos) que já estejam a receber corticosteroides intranasais (spray nasal de corticosteroide), mas cujos sintomas não estejam bem controlados com estes medicamentos. Os pólipos nasais são pequenos crescimentos que se desenvolvem no revestimento interno do nariz. Xolair ajuda a reduzir o tamanho dos pólipos e melhora os sintomas, incluindo a congestão nasal, perda do sentido do olfato, muco na garganta e corrimento nasal.

Xolair funciona bloqueando uma substância chamada Imunoglobulina E (IgE), que é produzida pelo organismo. A IgE contribui para um tipo de inflamação que desempenha um papel fundamental no desencadeamento da asma alérgica e da rinosinusite crónica com polipose nasal.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Xolair

Não lhe deve ser administrado Xolair

- se tem alergia ao omalizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se pensa que pode ser alérgico a qualquer um dos componentes, informe o seu médico pois não lhe deverá ser administrado Xolair.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Xolair:

- se tem problemas de rins ou fígado.
- se tem uma doença em que o seu sistema imunitário ataca partes do seu próprio organismo (doença autoimune).
- se está a viajar para uma região onde sejam comuns infeções causadas por parasitas - Xolair pode diminuir a sua resistência a este tipo de infeções.
- se já teve uma reação alérgica grave anteriormente (anafilaxia), por exemplo, resultante de um medicamento, uma picada de inseto ou alimento.

Xolair não trata os sintomas agudos de asma, tais como uma crise súbita de asma. Assim, Xolair não deve ser usado para tratar tais sintomas.

Xolair não se destina a prevenir ou tratar outras condições de tipo-alérgico, tais como reações alérgicas súbitas, síndrome de hiperimmunoglobulina E (um distúrbio imune hereditário), aspergilose (uma doença pulmonar relacionada com fungos), alergias alimentares, eczema ou febre dos fenos, dado que Xolair não foi estudado nestas condições.

Fique atento aos sinais de reações alérgicas e outros efeitos indesejáveis graves

Xolair pode potencialmente causar efeitos indesejáveis graves. Deve ficar atento aos sinais destas condições enquanto utiliza Xolair. Procure ajuda médica imediatamente se notar quaisquer sinais que indiquem um possível efeito indesejável grave. Estes sinais estão listados em “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4. A maioria das reações alérgicas graves ocorrem nas primeiras 3 doses de Xolair.

Crianças e adolescentes

Asma alérgica

Xolair não é recomendado para crianças com menos de 6 anos de idade. A sua utilização em crianças com menos de 6 anos de idade não foi estudada.

Rinossinusite crónica com polipose nasal

Xolair não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. A sua utilização em doentes com menos de 18 anos de idade não foi estudada.

Outros medicamentos e Xolair

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Isto é especialmente importante se estiver a tomar:

- medicamentos para tratar uma infeção causada por um parasita, pois Xolair pode reduzir o efeito dos seus medicamentos,
- corticosteroides inalados e outros medicamentos para a asma alérgica.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico irá discutir consigo os benefícios e potenciais riscos de utilizar este medicamento durante a gravidez.

Se ficar grávida enquanto está a ser tratada com Xolair, diga imediatamente ao seu médico.

Xolair pode passar para o leite. Se está a amamentar ou se planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Xolair vá afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

3. Como é administrado Xolair

Na secção “Informação para o profissional de saúde” são dadas instruções sobre como deve ser utilizado Xolair.

Xolair é-lhe administrado por um médico ou enfermeiro como uma injeção mesmo por debaixo da pele (subcutaneamente).

Siga cuidadosamente todas as instruções que lhe forem dadas pelo seu médico ou enfermeiro.

Que quantidade irá receber

O seu médico irá determinar a quantidade de Xolair que precisa e com que frequência irá necessitar. Isto depende do seu peso corporal e dos resultados dos testes sanguíneos efetuados antes do início do tratamento para avaliar a quantidade de IgE no seu sangue.

Irá receber 1 a 4 injeções de cada vez, a cada duas semanas ou a cada quatro semanas.

Continue a tomar a sua medicação atual para a asma e/ou polipose nasal durante o tratamento com Xolair. Não pare de tomar qualquer medicação para a asma e/ou polipose nasal sem falar primeiro com o seu médico.

Poderá não ver uma melhoria imediata após o início do tratamento com Xolair. Em doentes com polipose nasal, os efeitos foram observados 4 semanas após o início do tratamento. Em doentes com asma, leva normalmente entre 12 a 16 semanas para ter efeito.

Utilização em crianças e adolescentes

Asma alérgica

Xolair pode ser administrado a crianças e adolescentes com 6 anos de idade e mais velhas que já estejam a receber medicamentos para o tratamento da asma, mas cujos sintomas não estejam bem controlados por medicamentos tais como doses elevadas de corticosteroides inalados e agonistas beta inalados. O seu médico decidirá a quantidade de Xolair de que a sua criança necessita e a frequência de administração. Isto dependerá do peso da criança e dos resultados dos testes sanguíneos efetuados antes do início do tratamento para determinar a quantidade de IgE sanguínea da criança.

Rinossinusite crónica com polipose nasal

Xolair não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Se falhar uma dose de Xolair

Contacte o seu médico ou o hospital mais próximo logo que possível para reagendar a administração.

Se parar o tratamento com Xolair

Não pare o tratamento com Xolair a não ser que o seu médico lhe diga para tal. A interrupção ou o fim do tratamento com Xolair pode causar o retorno dos seus sintomas.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis causados por Xolair são normalmente ligeiros a moderados, mas ocasionalmente podem ser graves.

Efeitos indesejáveis graves:

Procure aconselhamento médico imediatamente se notar quaisquer sinais dos seguintes efeitos indesejáveis:

Raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)

- Reações alérgicas graves (incluindo anafilaxia): Os sintomas podem incluir erupção cutânea, comichão ou urticária na pele, inchaço da face, lábios, língua, laringe (caixa vocal), traqueia ou outras partes do corpo, batimento cardíaco acelerado, tonturas e dores de cabeça ligeiras, confusão, falta de ar, respiração com ruídos ou ofegante ou outros problemas de respiração, pele ou lábios azuis, colapso e perda de consciência. Se tiver história de reações alérgicas graves (anafilaxia) não relacionada com Xolair poderá estar em maior risco de desenvolver uma reação alérgica grave após utilização de Xolair.
- Lúpus eritematoso sistémico (LES). Os sintomas podem incluir dor muscular, dor e inchaço das articulações, erupção cutânea, febre, perda de peso e cansaço.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Síndrome de Churg-Strauss ou síndrome hipereosinofílica. Os sintomas podem incluir um ou mais dos seguintes: inchaço, dor ou eritema em torno de vasos sanguíneos ou linfáticos, valores elevados de determinado tipo de células brancas sanguíneas (eosinofilia marcada), agravamento de problemas respiratórios, congestão nasal, problemas cardíacos, dor, dormência, formigamento nos braços e nas pernas .
- Contagem baixa de plaquetas sanguíneas com sintomas como hemorragia ou nódulos negros mais fáceis do que o normal.
- Sinais de doença sérica. Os sintomas podem incluir um ou mais dos seguintes: dor nas articulações com ou sem edema ou rigidez, erupção cutânea, febre, aumento dos nódulos linfáticos, dor muscular.

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- febre (em crianças)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- reações no local de injeção, incluindo dor, inchaço, comichão e vermelhidão
- dor na parte superior da barriga
- dores de cabeça (muito frequentes em crianças)
- sensação de tonturas
- dor nas articulações (artralgias)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- sensação de sonolência ou cansaço
- formigamento ou torpor nas mãos ou pés
- desmaios, pressão sanguínea baixa enquanto está sentado ou deitado (hipotensão postural), rubor
- garganta dorida, tosse, problemas respiratórios agudos
- sensação de má disposição (náuseas), diarreia, indigestão
- comichão, urticária, erupção cutânea, sensibilidade aumentada da pele ao sol
- aumento de peso
- sintomas parecidos com a gripe
- inchaço dos braços

Raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)

- infecção parasitária

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- dores musculares e inchaço das articulações
- perda de cabelo

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Xolair

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Xolair

- A substância ativa é o omalizumab. Um frasco para injetáveis contém 75 mg de omalizumab. Após reconstituição, um frasco para injetáveis contém 125 mg/ml de omalizumab (75 mg em 0,6 ml).
- Os outros componentes são sacarose, histidina, cloridrato de histidina monohidratado e polissorbato 20.

Qual o aspeto de Xolair e conteúdo da embalagem

Xolair 75 mg pó e solvente para solução injetável é fornecido como um pó branco a esbranquiçado num pequeno frasco para injetáveis de vidro, juntamente com uma ampola contendo 2 ml de água para preparações injetáveis. O pó é reconstituído na água antes de ser injetado por um médico ou enfermeiro.

Xolair está disponível em embalagens contendo um frasco para injetáveis de pó para solução injetável e uma ampola de 2 ml de água para preparações injetáveis.

Xolair também está disponível em frascos para injetáveis com 150 mg de omalizumab.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Esta disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

INFORMAÇÃO PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

O medicamento liofilizado demora cerca de 15-20 minutos a dissolver, embora em alguns casos possa demorar mais tempo. O medicamento completamente reconstituído será límpido a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-acastanhado pálido e poderá ter algumas pequenas bolhas ou espuma à volta da abertura o frasco para injetáveis. Devido à viscosidade do medicamento reconstituído deve ser aplicado cuidado em retirar todo o medicamento do frasco para injetáveis antes de expelir algum ar ou excesso de solução da seringa, para obter os 0,6 ml.

Para preparar os frascos para injetáveis de Xolair 75 mg para administração subcutânea, siga por favor as seguintes instruções:

1. Retire 0,9 ml de água para preparações injetáveis da ampola para uma seringa equipada com um agulha de alto débito de 18-gauge.
2. Com o frasco para injetáveis colocado em posição vertical numa superfície plana, insira a agulha e transfira a água para preparações injetáveis para o frasco para injetáveis contendo o pó liofilizado utilizando técnicas assépticas standard, dirigindo a água para injeções diretamente para o pó.
3. Mantendo o frasco para injetáveis numa posição vertical, mexa-o com um movimento em espiral vigorosamente (não agite) durante aproximadamente 1 minuto, para molhar o pó homogeneamente.
4. Para ajudar a dissolução, após completar o passo 3, mexa o frasco para injetáveis suavemente durante 5 a 10 segundos aproximadamente cada 5 minutos para dissolver algum sólido remanescente.

Note que em alguns casos poderá levar mais que 20 minutos para o pó se dissolver completamente. Se for este o caso, repita o passo 4 até não existirem partículas tipo-gel visíveis na solução.

Quando o medicamento estiver completamente dissolvido, não deverão existir partículas tipo-gel na solução. É normal a presença de bolhas pequenas, ou alguma espuma à volta da abertura do frasco para injetáveis. O medicamento reconstituído terá uma aparência límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-acastanhado pálido. Não utilize se estiverem presentes algumas partículas sólidas.

5. Inverta o frasco para injetáveis por pelo menos 15 segundos para permitir que a solução esorra até à rolha. Utilizando uma nova seringa de 3 ml, equipada com uma agulha de boca larga de 18 gauges, insira a agulha no frasco para injetáveis invertido. Mantendo o frasco para injetáveis nesta posição coloque a agulha no final da solução no frasco para injetáveis quando recolher a solução para a seringa. Antes de remover a agulha do frasco para injetáveis, puxe o êmbolo todo para trás até ao final da seringa para remover toda a solução do frasco para injetáveis invertido.
6. Substitua a agulha de 18 gauge pela de 25 gauge para injeção subcutânea.
7. Expulse o ar, bolhas de grandes dimensões e alguma solução em excesso para obter a dose definida de 0,6 ml. Irá permanecer no topo da solução na seringa uma camada fina de pequenas bolhas. Devido à ligeira viscosidade da solução, poderá levar 5-10 segundos a administrar a solução por administração subcutânea.

O frasco para injetáveis fornece 0,6 ml (75 mg) de Xolair.

8. As injeções são administradas subcutaneamente na região do deltoide no braço, na parte inferior do abdómen (mas não na área de 5 centímetros à volta do umbigo) ou na coxa.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Xolair 150 mg pó e solvente para solução injetável omalizumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Xolair e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Xolair
3. Como é administrado Xolair
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xolair
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Xolair e para que é utilizado

Xolair contém a substância ativa omalizumab. O omalizumab é uma proteína fabricada pelo homem, que é semelhante às proteínas naturais produzidas pelo organismo. Pertence a uma classe de medicamentos designados anticorpos monoclonais.

Xolair é utilizado para o tratamento da:

- asma alérgica
- rinosinusite crónica (inflamação do nariz e dos sinus) com polipose nasal
- urticária crónica espontânea (UCE)

Asma alérgica

Este medicamento é utilizado para prevenir o agravamento da sua asma, controlando os sintomas da asma alérgica grave em adultos, adolescentes e crianças (com idade igual ou superior a 6 anos) que já estão a receber medicamentos para a asma, mas cujos sintomas não estejam bem controlados com medicamentos, tais como esteroides inalados em doses elevadas e de agonistas beta inalados.

Rinosinusite crónica com polipose nasal

Este medicamento é utilizado para tratar a rinosinusite crónica com polipose nasal em adultos (com idade igual ou superior a 18 anos) que já estejam a receber corticosteroides intranasais (spray nasal de corticosteroide), mas cujos sintomas não estejam bem controlados com estes medicamentos. Os pólipos nasais são pequenos crescimentos que se desenvolvem no revestimento interno do nariz. Xolair ajuda a reduzir o tamanho dos pólipos e melhora os sintomas, incluindo a congestão nasal, perda do sentido do olfato, muco na garganta e corrimento nasal.

Urticária crónica espontânea (UCE)

Este medicamento é utilizado para tratar a urticária crónica espontânea em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos) que já se encontram a tomar antihistamínicos mas cujos sintomas de UCE não se encontram bem controlados com estes medicamentos.

Xolair funciona bloqueando uma substância chamada Imunoglobulina E (IgE), que é produzida pelo organismo. A IgE contribui para um tipo de inflamação que desempenha um papel fundamental no desencadeamento da asma alérgica e da UCE.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Xolair

Não lhe deve ser administrado Xolair

- se tem alergia ao omalizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se pensa que pode ser alérgico a qualquer um dos componentes, informe o seu médico pois não lhe deverá ser administrado Xolair.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Xolair:

- se tem problemas de rins ou fígado.
- se tem uma doença em que o seu sistema imunitário ataca partes do seu próprio organismo (doença autoimune).
- se está a viajar para uma região onde sejam comuns infeções causadas por parasitas - Xolair pode diminuir a sua resistência a este tipo de infeções.
- se já teve uma reação alérgica grave anteriormente (anafilaxia), por exemplo, resultante de um medicamento, uma picada de inseto ou alimento.

Xolair não trata os sintomas agudos de asma, tais como uma crise súbita de asma. Assim, Xolair não deve ser usado para tratar tais sintomas.

Xolair não se destina a prevenir ou tratar outras condições de tipo-alérgico, tais como reações alérgicas súbitas, síndrome de hiperimmunoglobulina E (um distúrbio imune hereditário), aspergilose (uma doença pulmonar relacionada com fungos), alergias alimentares, eczema ou febre dos fenos, dado que Xolair não foi estudado nestas condições.

Fique atento aos sinais de reações alérgicas e outros efeitos indesejáveis graves

Xolair pode potencialmente causar efeitos indesejáveis graves. Deve ficar atento aos sinais destas condições enquanto utiliza Xolair. Procure ajuda médica imediatamente se notar quaisquer sinais que indiquem um possível efeito indesejável grave. Estes sinais estão listados em “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4. A maioria das reações alérgicas graves ocorrem nas primeiras 3 doses de Xolair.

Crianças e adolescentes

Asma alérgica

Xolair não é recomendado em crianças com menos de 6 anos de idade. A sua utilização em crianças com menos de 6 anos de idade não foi estudada.

Rinossinusite crónica com polipose nasal

Xolair não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. A sua utilização em doentes com menos de 18 anos de idade não foi estudada.

Urticária crónica espontânea

Xolair não é recomendado para a crianças com idade inferior a 12 anos. A sua utilização em crianças com menos de 12 anos de idade não foi estudada.

Outros medicamentos e Xolair

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Isto é especialmente importante se estiver a tomar:

- medicamentos para tratar uma infeção causada por um parasita, pois Xolair pode reduzir o efeito dos seus medicamentos,
- corticosteroides inalados e outros medicamentos para a asma alérgica.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico irá discutir consigo os benefícios e potenciais riscos de utilizar este medicamento durante a gravidez.

Se ficar grávida enquanto está a ser tratada com Xolair, diga imediatamente ao seu médico.

Xolair pode passar para o leite. Se está a amamentar ou se planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Xolair vá afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

3. Como é administrado Xolair

Na secção “Informação para o profissional de saúde” são dadas instruções sobre como deve ser utilizado Xolair.

Xolair é-lhe administrado por um médico ou enfermeiro como uma injeção mesmo por debaixo da pele (subcutaneamente).

Siga cuidadosamente todas as instruções que lhe forem dadas pelo seu médico ou enfermeiro.

Que quantidade irá receber

Asma alérgica e rinosinusite crónica com polipose nasal

O seu médico irá determinar a quantidade de Xolair que precisa e com que frequência lhe será administrada. Isto depende do seu peso corporal e dos resultados dos testes sanguíneos efetuados antes do início do tratamento para avaliar a quantidade de IgE no seu sangue.

Irá receber 1 a 4 injeções de cada vez, a cada duas semanas ou a cada quatro semanas.

Continue a tomar a sua medicação atual para a asma e/ou polipose nasal durante o tratamento com Xolair. Não pare de tomar qualquer medicação para a asma e/ou polipose nasal sem falar primeiro com o seu médico.

Poderá não ver uma melhoria imediata após o início do tratamento com Xolair. Em doentes com polipose nasal, foram observados efeitos 4 semanas após o início do tratamento. Em doentes com asma, este leva normalmente entre 12 a 16 semanas para ter efeito.

Urticária crónica espontânea

Irá ser-lhe administrado duas injeções de 150 mg a cada vez a cada quatro semanas.

Continue a tomar o medicamento habitual para a UCE durante o tratamento com Xolair. Não pare de tomar qualquer medicamento sem falar primeiro com o seu médico.

Utilização em crianças e adolescentes

Asma alérgica

Xolair pode ser administrado a crianças e adolescentes com 6 anos de idade e mais velhas que já estejam a receber medicamentos para o tratamento da asma, mas cujos sintomas não estejam bem controlados por medicamentos tais como doses elevadas de corticosteroides inalados e agonistas beta inalados. O seu médico decidirá a quantidade de Xolair de que a sua criança necessita e a frequência de administração. Isto dependerá do peso da criança e dos resultados dos testes sanguíneos efetuados antes do início do tratamento para determinar a quantidade de IgE sanguínea da criança.

Rinossinusite crónica com polipose nasal

Xolair não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Urticária crónica espontânea

Xolair pode ser administrado a adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, que já tomaram antihistamínicos mas cujos sintomas de UCE não estão bem controlados por estes medicamentos. A dose para adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos é igual à dos adultos.

Se falhar uma dose de Xolair

Contacte o seu médico ou o hospital mais próximo logo que possível para reagendar a administração.

Se parar o tratamento com Xolair

Não pare o tratamento com Xolair a não ser que o seu médico lhe diga para tal. A interrupção ou o fim do tratamento com Xolair pode causar o retorno dos seus sintomas.

Contudo, se estiver a ser tratado para a UCE, o seu médico pode parar o tratamento de Xolair de tempos a tempos para que os sintomas possam ser avaliados. Siga as instruções do seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis causados por Xolair são normalmente ligeiros a moderados, mas ocasionalmente podem ser graves.

Efeitos indesejáveis graves:

Procure aconselhamento médico imediatamente se notar quaisquer sinais dos seguintes efeitos indesejáveis:

Raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)

- Reações alérgicas graves (incluindo anafilaxia). Os sintomas podem incluir erupção cutânea, comichão ou urticária na pele, inchaço da face, lábios, língua, laringe (caixa vocal), traqueia ou outras partes do corpo, batimento cardíaco acelerado, tonturas e dores de cabeça ligeiras, confusão, falta de ar, respiração com ruídos ou ofegante ou outros problemas de respiração, pele ou lábios azuis, colapso e perda de consciência.. Se tiver história de reações alérgicas graves (anafilaxia) não relacionada com Xolair poderá estar em maior risco de desenvolver uma reação alérgica grave após utilização de Xolair.
- Lúpus eritematoso sistémico (LES). Os sintomas podem incluir dor muscular, dor e inchaço das articulações, erupção cutânea, febre, perda de peso e cansaço.
-

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Síndrome de Churg-Strauss ou síndrome hipereosinofílica. Os sintomas podem incluir um ou mais dos seguintes sintomas: inchaço, dor ou eritema em torno de vasos sanguíneos ou linfáticos, valores elevados de determinado tipo de células brancas sanguíneas (eosinofilia marcada), agravamento de problemas respiratórios, congestão nasal, problemas cardíacos, dor, dormência, formigueiro nos braços e nas pernas.
- Contagem baixa de plaquetas sanguíneas com sintomas como hemorragia ou nódulos negros mais fáceis do que o normal.
- Sinais de doença sérica. Os sintomas podem incluir um ou mais dos seguintes: dor nas articulações com ou sem edema ou rigidez, erupção cutânea, febre, aumento dos nódulos linfáticos, dor muscular.

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- febre (em crianças)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- reações no local de injeção, incluindo dor, inchaço, comichão e vermelhidão
- dor na parte superior da barriga
- dores de cabeça (muito frequentes em crianças)
- infecção do trato respiratório superior, tal como inflamação da faringe e constipação
- sensação de pressão ou dor na face e testa (sinusite, dor de cabeça sinusal)
- dor nas articulações (artralgia)
- sensação de tonturas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- sensação de sonolência ou cansaço
- formiguelo ou torpor nas mãos ou pés
- desmaios, pressão sanguínea baixa enquanto está sentado ou deitado (hipotensão postural), rubor
- garganta dorida, tosse, problemas respiratórios agudos
- sensação de má disposição (náuseas), diarreia, indigestão
- comichão, urticária, erupção cutânea, sensibilidade aumentada da pele ao sol
- aumento de peso
- sintomas parecidos com a gripe
- inchaço dos braços

Raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)

- infecção parasitária

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- dores musculares e inchaço das articulações
- perda de cabelo

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Xolair

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Xolair

- A substância ativa é o omalizumab. Um frasco para injetáveis contém 150 mg de omalizumab. Após reconstituição, um frasco para injetáveis contém 125 mg/ml de omalizumab (150 mg em 1,2 ml).
- Os outros componentes são sacarose, histidina, cloridrato de histidina monohidratado e polissorbato 20.

Qual o aspeto de Xolair e conteúdo da embalagem

Xolair 150 mg pó e solvente para solução injetável é fornecido como um pó branco a esbranquiçado num pequeno frasco para injetáveis de vidro, juntamente com uma ampola contendo 2 ml de água para preparações injetáveis. O pó é reconstituído na água antes de ser injetado por um médico ou enfermeiro.

Xolair 150 mg pó e solvente para solução injetável está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis de pó e 1 ampola de água para preparações injetáveis, e embalagens múltiplas contendo 4 (4 x 1) frascos para injetáveis de pó e 4 (4 x 1) ampolas de água para preparações injetáveis ou 10 (10 x 1) frascos para injetáveis de pó e 10 (10 x 1) ampolas de água para preparações injetáveis. Poderão não ser comercializadas todas as apresentações.

Xolair também está disponível em frascos para injetáveis com 75 mg de omalizumab.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

INFORMAÇÃO PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

O medicamento liofilizado demora cerca de 15-20 minutos a dissolver, embora em alguns casos possa demorar mais tempo. O medicamento completamente reconstituído será límpido a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-acastanhado pálido e poderá ter algumas pequenas bolhas ou espuma à volta da abertura o frasco para injetáveis. Devido à viscosidade do medicamento reconstituído deve ser aplicado cuidado em retirar todo o medicamento do frasco para injetáveis antes de expelir algum ar ou excesso de solução da seringa, para obter os 1,2 ml.

Para preparar os frascos para injetáveis de Xolair 150 mg para administração subcutânea, siga por favor as seguintes instruções:

1. Retire 1,4 ml de água para preparações injetáveis da ampola para uma seringa equipada com um agulha de alto débito de 18-gauge.
2. Com o frasco para injetáveis colocado em posição vertical numa superfície plana, insira a agulha e transfira a água para preparações injetáveis para o frasco para injetáveis contendo o pó liofilizado utilizando técnicas assépticas standard, dirigindo a água para injeções diretamente para o pó.
3. Mantendo o frasco para injetáveis numa posição vertical, mexa-o com um movimento em espiral vigorosamente (não agite) durante aproximadamente 1 minuto, para molhar o pó homogeneamente.
4. Para ajudar a dissolução, após completar o passo 3, mexa o frasco para injetáveis suavemente durante 5 a 10 segundos aproximadamente cada 5 minutos para dissolver algum sólido remanescente.

Note que em alguns casos poderá levar mais que 20 minutos para o pó se dissolver completamente. Se for este o caso, repita o passo 4 até não existirem partículas tipo-gel visíveis na solução.

Quando o medicamento estiver completamente dissolvido, não deverão existir partículas tipo-gel na solução. É normal a presença de bolhas pequenas, ou alguma espuma à volta da abertura do frasco para injetáveis. O medicamento reconstituído terá uma aparência límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-acastanhado pálido. Não utilize se estiverem presentes algumas partículas sólidas.

5. Inverta o frasco para injetáveis por pelo menos 15 segundos para permitir que a solução esorra até à rolha. Utilizando uma nova seringa de 3 ml, equipada com uma agulha de boca larga de 18 gauges, insira a agulha no frasco para injetáveis invertido. Mantendo o frasco para injetáveis nesta posição coloque a agulha no final da solução no frasco para injetáveis quando recolher a solução para a seringa. Antes de remover a agulha do frasco para injetáveis, puxe o êmbolo todo para trás até ao final da seringa para remover toda a solução do frasco para injetáveis invertido.
6. Substitua a agulha de 18 gauge pela de 25 gauge para injeção subcutânea.
7. Expulse o ar, bolhas de grandes dimensões e alguma solução em excesso para obter a dose definida de 1,2 ml. Irá permanecer no topo da solução na seringa uma camada fina de pequenas bolhas. Devido à ligeira viscosidade da solução, poderá levar 5-10 segundos a administrar a solução por administração subcutânea.

O frasco contém 1,2 ml (150 mg) de Xolair. Para uma dose de 75 mg, retire 0,6 ml para uma seringa e descarte a restante solução.

8. As injeções são administradas subcutaneamente na região do deltoide no braço, na parte inferior do abdómen (mas não na área de 5 centímetros à volta do umbigo) ou na coxa.