

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xolair 150 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 150 mg omalizumab.

След разтваряне флаконът съдържа 125 mg/ml omalizumab (150 mg в 1.2 ml)

Omalizumab е хуманизирано моноклонално антитяло, получено чрез рекомбинантна ДНК технология в овариална клетъчна линия от бозайник – Китайски хамстер (СНО).

За пълния списък на помощните вещества, вж. раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Xolair е светлосив лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Xolair е показан като допълнителна терапия за подобряване на контрола на астмата при възрастни и подрастващи пациенти (над 12-годишна възраст) с тежка персистираща алергична астма, с положителен кожен тест или *in vitro* реактивност към целогодишни въздушни алергени и с намалена белодробна функция (ФЕО₁ < 80%), чести дневни симптоми или събуждания през нощта, и с множество документирани тежки екзацербации на астмата, независимо от високата дневна доза на инхалаторни кортикостероиди плюс дългодействащ инхалаторен бета₂-агонист. Лечението с Xolair трябва да се обсъжда единствено при пациенти с убедителни данни за IgE медирана астма (вж. раздел 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Употреба при възрастни и подрастващи (над-12 годишна възраст)

Лечението с Xolair трябва да се започва от лекари с опит в диагнозата и лечението на тежката персистираща астма.

Подходящата доза и честота на дозиране на Xolair се определя от изходното ниво на IgE (IU/ml), определено преди започване на лечението, и телесното тегло (kg). Преди прилагането на първата доза нивото на IgE на пациентите трябва да бъде установено чрез някои от търговските тестове за общ IgE в серума. Въз основа на тези резултати за всяко прилагане може да са необходими 75-375 mg Xolair в 1-3 инжекции.

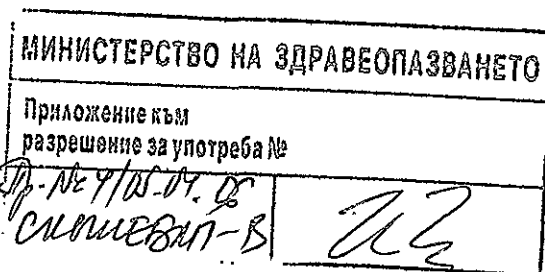
При пациентите с IgE под 76 IU/ml вероятността за добър ефект от лечението е по-малка (вж. раздел 5.1).

Лекарите, предписващи лекарствения продукт, трябва да са сигурни, че пациентите с IgE под 76 IU/ml имат несъмнена *in vitro* реактивност (RAST) към целогодишен алерген преди започване на терапията.

Виж Таблица 1. за схемата за преизчисляване и Таблицы 2. и 3. за схемите за определяне на дозата.

Пациентите, чиито изходни нива на IgE или телесно тегло в килограми са извън границите на таблицата за дозите, не трябва да получават Xolair.

Максималната препоръчвана доза е 375 mg omalizumab на всеки две седмици.



Само за подкожно приложение. Да не се прилага интравенозно или мускулно.

Инжекциите се прилагат подкожно в делтоидната област на мишницата. Като алтернатива, инжекциите може да се прилагат в бедрото, ако има причина, възпрепятстваща приложението в делтоидната област.

Опитът със самоинжектиране на Xolair е ограничен. Затова лекарственият продукт е предназначен за прилагане от здравен специалист.

За информация относно разтварянето на Xolair, вж раздел 6.6.

Таблица 1.: Преизчисляване от доза към брой флакони, брой инжекции и общ инжектиран обем за всяко прилагане

Доза (mg)	Брой флакони		Брой инжекции	Общ инжектиран обем (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

^a 0.6 ml = максимален получен обем на флакон (Xolair 75 mg).

^b 1.2 ml = максимален получен обем на флакон (Xolair 150 mg).

^c или да се използва 0.6 ml от 150 mg флакона

Таблица 2.: ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 4 СЕДМИЦИ. Дози на Xolair (mg/доза), прилагани чрез подкожна инжекция на всеки 4 седмици

Исходно ниво на IgE (IU/ml)	Телесно тегло (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		
>200-300	150	150	225	300	300					
>300-400	225	225	300							
>400-500	225	300								
>500-600	300	300								
>600-700	300									

ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 2 СЕДМИЦИ
ВЖ. ТАБЛИЦА 3.



Таблица 3.: ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 2 СЕДМИЦИ. Дози на Xolair (mg/ доза), прилагани чрез подкожна инжекция на всеки 2 седмици

Изходно ниво на IgE (IU/ml)	Телесно тегло (kg)									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30–100	ПРИЛАГАНЕ НА ВСЕКИ 4 СЕДМИЦИ									
>100–200	ВЖ. ТАБЛИЦА 2.									
>200–300						225	225	225	300	375
>300–400				225	225	225	300	300		
>400–500		225	225	300	300	375	375			
>500–600		225	300	300	375				ДА НЕ СЕ ПРИЛАГА – липсват данни, за да се препоръча доза	
>600–700	225	225	300	375						

Продължителност на лечението, мониториране и промяна на дозата

Прекратяването на лечението с Xolair обикновено води до възстановяване на повишените нива на свободен IgE и свързаните с тях симптоми.

16 седмици след започване на лечението с Xolair пациентите трябва да бъдат прегледани от лекаря им за оценка на ефективността от лечението преди да се прилагат по-нататъшни инжекции. Решението да се продължи Xolair трябва да се основава на това дали се наблюдава значително подобрение на цялостния контрол на астмата (вж. раздел 5.1; Цялостна оценка на лекаря за ефективността на лечението).

Нивата на общия IgE са повишени по време на лечението и остават повишени до една година след прекратяване на лечението. Затова, повторното определяне на нивата на IgE, не може да се използва като насока за определяне на дозата. Определянето на дозата след прекъсвания на лечението с продължителност под една година трябва да се основават на серумните нива на IgE, получени при първоначалното определяне на дозата. Серумни нива на общия IgE може да се изследват повторно за определяне на дозата, ако лечението с Xolair е било прекъснато за една година или повече.

Дозите трябва да се адаптират при значителни промени в телесното тегло (вж. Таблицы 2. и 3.).

Хора в напреднала възраст (над 65-годишна възраст)

Известни са ограничени данни за употребата на Xolair при пациенти на възраст над 65 години, но няма доказателства, че пациентите в напреднала възраст изискват по-различна дозировка от останалите възрастни пациенти.

Деца (възраст под 12 години)

Безопасността и ефикасността при деца на възраст под 12 години не са установени и затова не се препоръчва употребата на Xolair при тези пациенти.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Общи

Xolair не е показан за лечение на остри екзацербации на астма, остър бронхоспазъм или status asthmaticus.

Xolair не е проучван при пациенти с хиперимуноглобулин Е синдром или алергична бронхопулмонална аспергилоза или за превенция на анафилактични реакции, включително провокираните от хранителна алергия.

Лечението с Xolair не е проучвано при пациенти с аутоимунни заболявания, имуно-комплексни болести или предхождащо бъбречно или чернодробно увреждане. Трябва да се подхожда предпазливо при прилагане на Xolair при тези групи пациенти.

Не се препоръчва внезапното спиране на системните или инхалаторни кортикостероиди след започване на терапия с Xolair. Намалването на дозите на кортикостероидите трябва да се извършва под строгия контрол на лекар и може да се наложи да се осъществи постепенно.

При пациентите със захарен диабет, синдром на глюкозо-галактозна малабсорбция, фруктозна непоносимост или захарозо-изомалтазен дефицит трябва да се има предвид, че дозата от 75 mg Xolair съдържа 54 mg захароза.

Алергични реакции

Както при всеки белтък могат да се появят локални или системни алергични реакции, включително анафилаксия. Затова лечението с Xolair трябва да се провежда в здравни заведения, където има необходимите условия за лечение на анафилактична реакция и анафилактичен шок. Пациентите трябва да са информирани, че такива реакции са възможни и трябва да се потърси незабавно контакт с лекар, в случай, че възникнат алергични реакции. Анафилактичните реакции при клиничните проучвания са редки (вж. раздел 4.8).

Както при всички хуманизиранни моноклонални антитела, получени чрез рекомбинантна ДНК технология, пациентите в редки случаи може да образуват антитела към omalizumab.

Паразитози (хелминтози)

IgE може да участва в имунологичния отговор при някои хелминтози. При пациентите с хроничен висок риск от хелминтоза едно плацебо-контролирано проучване показва леко повишение на честотата на тези инфекции при употреба на omalizumab, въпреки че в хода на проучването, тежестта и отговора към лечението на инфекцията, не се променят. Честота на хелминтозите в цялата програма на клинични проучвания, която не е била планирана да открива специално такива инфекции, е по-малко от 1 на 1 000 пациенти. Въпреки това е необходимо повишено внимание при пациентите с риск от хелминтози, особено при пътуване в райони, където хелминтозите са ендемични заболявания. Ако пациентите не отговарят на препоръчаното антихелминтно лечение, трябва да се обсъди спирането на Xolair.

Злокачествени заболявания

По време на клиничните проучвания е имало числен дисбаланс в раковите заболявания, възникващи в терапевтичната група на Xolair в сравнение с контролната група. Честотата на наблюдаваните случаи е ниска (<1/100) както в групата с активно лечение, така и в контролната група, т.е. 25 случаи на рак при 5 015 пациенти, лекувани с Xolair (0,5%) и 5 случаи при 2 854 пациенти в контролната група (0,18%). Разнообразието в наблюдаваните видове рак, сравнително късата по продължителност експозиция и клиничните характеристики на отделните случаи определят причинно-следствената връзка като малко вероятна. Общата наблюдавана заболеваемост от малигнени заболявания в програмата за клинични проучвания на Xolair е сравнима със съобщаваната за общата популация.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Цитохром Р450 ензимите, ефлуксните помпи и протеин-свързващите механизми не участват в клирънса на omalizumab; и следователно съществува малка вероятност за междолекарствени взаимодействия. Не са провеждани никакви официални проучвания с Xolair за взаимодействия с лекарствени продукти или ваксини. Няма фармакологична причина да се очаква, че най-често предписваните лекарства, използвани при лечението на астмата, ще взаимодействат с omalizumab.

При клиничните проучвания Xolair се използва обикновено заедно с инхалаторни или перорални кортикостероиди, инхалаторни краткодействащи или дългодействащи бета агонисти, левкотриенови модулатори, теофилини и перорални антихистаминови средства. Няма данни, че безопасността на Xolair се променя от тези обичайно използвани лекарства за астма. Известни са ограничени данни за употребата на Xolair в комбинация със специфична имунотерапия (хипосенсибилизация). Не е установена ефикасността на лечението с Xolair в комбинация със специфична имунотерапия. Настоящите данни показват, че не са необходими никакви промени на дозата на Xolair при пациенти със започната хипосенсибилизираща терапия.

4.6 Бременност и лактация

Няма достатъчно данни за употребата на omalizumab при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. раздел 5.3). Omalizumab преминава плацентарната бариера, но не е доказано увреждане на фетуса. Omalizumab е свързан с възрастово зависимо понижено на тромбоцитите в кръвта при нечовекоподобни примати, с по-висока относителна чувствителост при младите животни (вж. раздел 5.3). Xolair не трябва да се използва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост. Не е известно дали omalizumab се екскретира в човешката кърма. Omalizumab се екскретира в кърмата на нечовекоподобни примати и не може да се изключи ефект върху кърмачето. Майките не трябва да кърмят по време на лечението с Xolair.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се съобщават никакви нежелани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини, но пациентите, получаващи Xolair трябва да бъдат предупредени, че ако почувстват замаяност, умора, слабост или сънливост, не трябва да шофират или да използват машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на клиничните проучвания най-честите нежелани реакции са тези на инжекционното място, включително болка в мястото на инжектиране, подуване, еритем и пруритус, както и главоболие. Повечето реакции са леки до умерени по тежест.

Таблица 4. изброява нежеланите реакции по системи и по честота, наблюдавани при клиничните проучвания в общата група за безопасност пациенти, лекувани с Xolair. Честотата на реакциите се дефинира както следва: чести (>1/100; <1/10), нечести (>1/1 000; <1/100) и редки (<1/1000).

Таблица 4. Нежелани реакции

Ифекции и паразитози	
Редки	Паразитози
Нарушения на имунната система	
Редки	Анафилактична реакция, други сериозни алергични състояния
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие
Нечести	Замаяност, сомнолентност, парестезия, синкоп
Съдови нарушения	
Нечести	Постурална хипотония, зачервяване на лицето



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Фарингит, кашлица, алергичен бронхоспазъм
Редки	Оток на ларинкса
Стомашно-чревни нарушения	
Нечести	Гадене, диария, диспептични признаци и симптоми
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Уртикария, обрив, пруритус, фоточувствителност
Редки	Ангиедем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Реакции на инжекционното място като болка, еритем, пруритус и подуване
Нечести	Надаване на тегло, умора, подуване на ръцете, грипоподобни симптоми

Злокачествени заболявания

Общата наблюдавана заболяемост от злокачествени заболявания в програмата от клинични проучвания на Xolair, е сравнима със съобщаваната за общата популация (вж. раздел 4.4).

Тромбоцити

При клиничните проучвания малък брой пациенти имат тромбоцитен брой под долната граница на нормалните лабораторни показатели. Нито една от тези промени не е свързана с епизоди на кръвоизливи или понижение на хемоглобина. При хора не се съобщава за продължително понижение на тромбоцитния брой подобно на наблюдаваното при нечовекоподобни примати (вж. раздел 5.3).

Паразитози

При пациентите с хронично висок риск от хелминтоза, плацебо-контролирано проучване показва леко повишение на честота на тези инфекции при употреба на omalizumab, което не е статистически значимо. Ходът, тежестта и отговорът към лечението на инфекцията не се променят (вж. раздел 4.4).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране. Не е определена максималната поносима доза на Xolair. На пациенти са прилагани дози до 4 000 mg без доказателства за дозолимитираща токсичност. Най-високата кумулативна доза, прилагана на пациенти, е 44 000 mg за период от 20 седмици и тази доза не води до никакви остри нежелани ефекти.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други системни средства за обструктивни заболявания на дихателните пътища, АТС код: R03DX05

Omalizumab е хуманизирано моноклонално антитяло, получено чрез рекомбинантна ДНК технология, което се свързва избирателно към човешкия имуноглобулин Е (IgE). Антитялото е от тип IgG₁ каппа и съдържа рамкиращи човешки участъци, а оределящите комплементарността участъци са от родителското мише антитяло, което се свързва с IgE.

Omalizumab се свързва с IgE и предотвратява свързването на IgE с високоафинитетния FCεRI рецептор, като по този начин намалява количеството на свободния IgE, който е в наличност при отключване на алергичната каскада. Лечението на лица с атопия с omalizumab води до изразено намаляване на FCεRI рецепторите върху базофилите. Освен това *in vitro* освобождаването на хистамин от базофилите, изолирани от лекувани с Xolair лица, е намалено с приблизително 90% след стимулация с алерген в сравнение със стойностите преди лечението.



При клиничните проучвания серумните нива на свободния IgE се намаляват дозозависимо в рамките на един час след първата доза и се запазват ниски между отделните дози. Една година след прекратяване на лечението с Xolair, IgE се връща до нивата от преди лечението без да се наблюдава рикошетен ефект след отмиване на лекарствения продукт.

Клиичен опит

Ефикасността и безопасността на Xolair са проследени в хода на 28-седмично двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване (проучване 1), включващо 419 пациенти с тежка алергична астма, на възраст 12-79 години, със снижена белодробна функция (ФЕО₁ 40-80% от предвидения) и лош контрол на симптомите на астмата независимо от получаването на висока доза инхалаторни кортикостероиди и дългодействащ бета₂-агонист. Пациентите, включени в проучването са имали множество, част от които тежки, астматични екзацербации през последната година, налагащи лечение със системни кортикостероиди или хоспитализация, или посещение на център за спешна помощ, независимо от продължителното лечение с високи дози инхалаторни кортикостероиди и дългодействащ бета₂-агонист. Прилагани са подкожно Xolair или плацебо като допълнителна терапия към >1 000 микрограма beclomethasone dipropionate (или еквивалент) плюс дългодействащ бета₂-агонист. Позволено е поддържащо лечение с перорални кортикостероиди, теофилин и левкотриенови модулатори (съответно при 22%, 27% и 35% от пациентите).

Първичен краен критерий, е честотата на астматичните екзацербации, налагащи лечение с пулсове от системни кортикостероиди. Omalizumab намалява честотата на екзацербациите на астмата с 19% (p = 0,153). По-нататъшните проучвания, които показват статистическа значимост (p<0,05) в полза на Xolair включват намаляване на тежките екзацербации (с намалена белодробна функция под 60% от най-добрата собствена за болния и налагаща лечение със системни кортикостероиди) и на свързаните с астмата посещения по спешност (хоспитализации, центрове за спешна помощ и непланирани посещения на лекар), както и подобрене на Цялостната оценка на лекаря за ефективността на лечението, Въпросника за качество на живот Asthma-related Quality of Life (AQL), симптомите на астмата и белодробната функция.

При подгруповия анализ пациентите с общ IgE ≥ 6 IU/ml преди лечението са с по-голяма вероятност да получат значима клинична полза от Xolair. При тези пациенти в проучване 1, Xolair намалява честотата на екзацербациите на астмата с 40% (p = 0,002). Освен това, повече пациенти имат клинично значими отговори в групата с общ IgE ≥ 6 IU/ml по време на програмата за изпитване на Xolair при тежка астма. Таблица 5. включва резултатите от групата на проучване 1.

Таблица 5.: Резултати от проучване 1.

	Цяла група на проучване 1	
	Xolair N=209	Плацебо N=210
Екзацербации на астма		
Честота за 28-седмичния период	0,74	0,92
% намаление, p-стойност за съотношението на честотата	19,4%, p = 0,153	
Тежки екзацербации на астма		
Честота за 28-седмичния период	0,24	0,48
% намаление, p-стойност за съотношението на честотата	50,1%, p = 0,002	
Посещения по спешност		
Честота за 28-седмичния период	0,24	0,43
% намаление, p-стойност за съотношението на честотата	43,9%, p = 0,038	
Обща оценка на лекаря		



% отговорили*	60,5%	42,8%
p-стойност**	<0,001	
Подобрение в AQL		
% от пациентите с ≥ 0.5 подобрение	60,8%	47,8%
p-стойност	0,008	

* значително подобрение или пълен контрол

** p-стойност за цялостното разпределение на оценките

Проучване 2 оценява ефикасността и безопасността на Xolair в група от 312 пациенти с тежка алергична астма, които съответстват на групата от проучване 1. Лечението с Xolair при това открито проучване води до 61% понижение на клинично значимите екзацербации на астмата в сравнение с настоящата антиастматична терапия като самостоятелно лечение.

Четири други големи плацебо-контролирани проучвания на поддържащата терапия с продължителност от 28 до 52 седмици, включващи 1 722 възрастни и подрастващи (проучвания 3, 4, 5, 6) оценяват ефикасността и безопасността на Xolair при пациенти с тежка персистираща астма. Повечето пациенти са с недостатъчен контрол, но са получавали по-слаба терапия за астмата от пациентите по проучвания 1 и 2. Проучвания 3-5 използват екзацербациите като основен критерий, докато проучване 6 оценява предимно ограничаването на кортикостероидите.

При проучвания 3, 4 и 5 пациентите, лекувани с Xolair, имат съответно понижение на честотата на екзацербациите на астмата от 37,5% ($p=0,027$), 40,3% ($p<0,001$) и 57,6 ($p<0,001$) в сравнение с плацебо.

При проучване 6, значително по-голям процент пациенти с тежка алергична астма лекувани с Xolair, успяват да понижат дозата на fluticasone до ≤ 500 микрограма/ден без влошаване на контрола на астмата си (60,3%), в сравнение с плацебо групата (45,8, $p<0,05$).

Точковите оценки за качеството на живот са измерени с използване на въпросника Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire. Във всичките шест проучвания има статистически значимо подобрение спрямо изходното ниво на оценките за качеството на живот за пациентите на Xolair спрямо тези на плацебо или в контролната група.

Цялостна оценка на лекаря за ефективността на лечението:

Цялостна оценка на лекаря е осъществена при пет от горните проучвания като широка мярка за контрола на астмата, извършена от лекуващия лекар. Лекарят е имал възможност да оцени ВЕД, дневните и нощните симптоми, употребата на спасително лечение, спирометрията и екзацербациите. При всичките пет проучвания е преценено, че значително по-голяма част от пациентите на Xolair са постигнали значимо подобрение или пълен контрол на астмата, в сравнение с пациентите на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на omalizumab е изследвана при пациенти с алергична астма.

Абсорбция

След подкожно приложение omalizumab се абсорбира със средна абсолютна бионаличност от 62%. След подкожно прилагане на единична доза при възрастни и подрастващи пациенти с астма omalizumab се абсорбира бавно и достига пик на серумните концентрации след средно 7-8 дни. Фармакокинетиката на omalizumab е линейна при дози над 0,5 mg/kg. След прилагане на многократни дози omalizumab, областта под кривата за серумната концентрация във времето от Ден 0 до Ден 14, в равновесно състояние, е до 6 пъти по-висока от тази, след първата доза.

Разпределение



In vitro omalizumab образува малки по размер комплекси с IgE. Преципитиращи комплекси и комплекси с молекулно тегло над 1 милион далтона, не се наблюдават *in vitro* или *in vivo*. Привидният обем на разпределение при пациентите след подкожно приложение е 78 ± 32 ml/kg.

Елиминирание

Клирънсът на omalizumab включва IgG процеси на клирънс, както и клирънс чрез специфично свързване и образуване на комплекси с таргетния му лиганд IgE. Елиминиранието чрез черния дроб на IgG включва разграждане в ретикуло-ендотелната система и ендотелните клетки. Интактен IgG се екскретира също с жлъчката. При астматици елиминационният полуживот на omalizumab от серума е средно 26 дни като привидният клирънс е средно $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/ден. Освен това удвояването на телесното тегло почти удвоява привидния клирънс.

Характеристики на пациентите

Възраст, Расов/Етнически произход, Пол

Анализирана е популационната фармакокинетика на Xolair, за са се оценят ефектите на демографските характеристики. Анализите на тези ограничени данни предполагат, че не са необходими никакви промени в дозата според възрастта (12-76 години), расата, етническия произход или пола.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Липсват данни за фармакокинетиката или фармакодинамиката при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Безопасността на omalizumab е проучвана при Дългоопашат макак, тъй като omalizumab се свързва с IgE на Дългоопашат макак и на човек със сходен афинитет. Антитела към omalizumab се откриват при някои маймуни след повторно подкожно или интравенозно приложение. Въпреки това не се наблюдава токсичност, комплемент-зависима цитотоксичност и имунокомплексни болести. Липсват доказателства за анафилактичен отговор поради дегранулация на мастоцитите при Дългоопашати макаци.

Хроничното приложение на omalizumab е с добра поносимост при нечовекоподобни маймуни с изключение на дозо-зависимото и възраст-зависимото понижаване на тромбоцитите в кръвта, което е с по-висока чувствителност при младите животни. Серумната концентрация, необходима за 50% спадане на тромбоцитите спрямо изходното ниво при възрастни Дългоопашати макаци, е около 4 до 20 пъти по-висока от очакваните максимални серумни концентрации в клинични условия. Освен това при Дългоопашати макаци се наблюдават остри кръвоизливи и възпаления на инжекционните места.

Не се провеждани официални проучвания с omalizumab за карциногенност.

В проучванията за репродуктивна токсичност при Дългоопашати макаци подкожните дози до 75 mg/kg (около 12-кратно съотношение на експозицията въз основа на стойностите за AUC на 28 ден при 75 mg/kg спрямо клиничната максимална доза) не разкриват токсичност за майката, ембриотоксичност или тератогенност, ако са прилагани по време на органогенезата, и не показват нежелани ефекти върху феталния и неонаталния растеж, ако се прилагат по време на късната бременност, раждането и кърменето.

Omalizumab се екскретира в кърмата на Дългоопашати макаци. Нивата на omalizumab в кърмата са 1,5% от кръвната концентрация в майката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:
Sucrose



Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Polysorbate 20

Разтворител:
Вода за инжекции

6.2 Физико-химични несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в раздел 6.6.

6.3 Срок на годност

4 години

След разтваряне: Химичната и физичната стабилност на разтворения продукт се запазва в рамките на 8 часа при съхранение при температура от 2°C до 8°C и за 4 часа при съхранение под 30°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва непосредствено след разтваряне. Ако не се използва веднага, потребителят е отговорен за времето и условията за съхранение преди употреба и нормално не би трябвало да превишават 8 часа при температура от 2°C до 8°C или до 4 часа при температура под 30°C.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и състав на контейнера

Флакон с прах: Прозрачен флакон от безцветно стъкло тип I, с бутилова гумена запушалка и сива отделима пломба.

Ампула с разтворител: Прозрачна ампула от безцветно стъкло тип I, съдържаща 2 ml вода за инжекции.

Опаковката съдържа: един флакон с прах за инжекционен разтвор и една ампула с вода за инжекции.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Лиофилизираният продукт изисква 15-20 минути за разтваряне, въпреки че в някои случаи това може да отнеме повече време. Напълно разтвореният продукт изглежда бистър или леко мътен и може да има няколко малки мехурчета или пяна по ръба на флакона. Поради вискозитета на разтворения продукт, трябва да се внимава **ДА СЕ ИЗТЕГЛИ ЦЯЛОТО КОЛИЧЕСТВО ПРОДУКТ** от флакона преди да се изгони въздуха или излишния разтвор, за да се получат 1,2 ml.

За да подготвите флаконите Xolair 150 mg за подкожно приложение, моля придържайте се към следните указания:

1. Изтеглете 1,4 ml вода за инжекции от ампулата в спринцовка с игла, широка 18G.
2. В изправения върху гладка повърхност флакон, вкарайте иглата и прехвърлете водата за инжекции във флакона, съдържащ лиофилизирания прах като следвате стандартните техники за асептика, насочвайки водата за инжекции директно върху праха.
3. Като държите флакона в изправено положение енергично го въртете (не го клатете), в продължение на приблизително 1 минута до равномерно овлажняване на праха.



4. За да улесните разтварянето след изпълнение на стъпка 3., леко завъртайте флакона в продължение на 5-10 секунди приблизително на всеки 5 минути, за да се разтворят твърдите остатъци.

Имайте предвид, че в някои случаи може да са необходими повече от 20 минути, за да се разтвори напълно праха. В този случай повторете стъпка 4. докато няма никакви видими гелоподобни частици в разтвора.

Когато продуктът е напълно разтворен не трябва да има никакви гелоподобни частици в разтвора. Малките мехурчета или пяна по ръба на флакона са чести. Разтвореният продукт изглежда бистър или леко мътен. Да не се използва при наличие на твърди частици.

5. Обърнете флакона за поне 15 секунди, така че да може разтворът да се стече към запушалката. Като използвате нова 3 милилитрова спринцовка с игла, широка 18G, вкарайте иглата в обърнатия флакон. Дръжте флакона в обърнато положение и върха на иглата на самото дъно на разтвора във флакона, докато изтеглите разтвора в спринцовката. Преди да отстраните иглата от спринцовката изтеглете буталото назад до края на цилиндъра на спринцовката, за да изтеглите целия разтвор от обърнатия флакон.
6. Заменете 18G иглата с 25G игла за подкожни инжекции.
7. Изгонете въздуха, големите мехури и излишния разтвор, за да получите нужната доза от 1,2 ml. На върха на разтвора в спринцовката може да остане тънък слой от малки мехурчета. Тъй като разтворът е с леко вискозен, може да са необходими 5-10 секунди, за да се въведе чрез подкожна инжекция.
Флаконът осигурява 1,2 ml (150 mg) Xolair. За доза от 75 mg, изтеглете в спринцовката 0,6 ml и изхвърлете останалия разтвор.
8. Инжекциите се прилагат подкожно в делтоидната област на мишницата или в бедрото.

Xolair 150 mg прах за инжекционен разтвор се доставя във флакон за еднократна употреба и не съдържа антибактериални консерванти.

От микробиологична гледна точка разтворът трябва да се използва непосредствено след разтваряне (вж. раздел 6.3).

Неизползваният продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС А ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma Service Inc.
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

Представител на притежателя на разрешението за употреба в България:

Novartis Pharma Services Inc.
Бизнес Парк София
Сграда 11А, ет. 1, Младост 4
София 1715
Тел: 02/976 98 28
Факс: 02/976 98 29

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ В БЪЛГАРИЯ

10. ДАТА НА ЧАСТИЧНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА 09.02.2006 г.

