

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xolair 75 mg süstelahus süstlis
Xolair 75 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Xolair 75 mg süstelahus süstlis

Iga süstel sisaldab 75 mg omalizumabi* (*omalizumabum*) 0,5 ml-s lahuses.

Xolair 75 mg süstelahus pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab 75 mg omalizumabi* (*omalizumabum*) 0,5 ml-s lahuses.

*Omalizumab on inimese monoklonaalne antikeha, mis on toodetud hiina hamstri munasarja rakuliinis (*Chinese hamster ovary*, CHO) rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)

Selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatupruunikaskollane süstelahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Allergiline astma

Xolair on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele ja lastele (6...<12-aastased).

Xolairi ravi kasutamist tuleb kaaluda üksnes patsientidel, kellel esineb tõestatud IgE (immunoglobuliin E) poolt vahendatud bronhiaalastma (vt lõik 4.2).

Täiskasvanud ja noorukid (12-aastased ja vanemad)

Xolair on näidustatud astma ägenemiste kontrolli tõhustamiseks kasutamisel täiendava ravina raske püsiva allergilise astmaga patsientidel, kellel on positiivne nahatest või *in vitro* reaktiivsus aastaringsele aeroallergeenile ning kellel on vähenenud kopsufunktsioon ($FEV_1 < 80\%$), samuti esineb sageli päevaseid sümptomeid või öiseid ärkamisi ning kellel on esinenud mitmeid dokumenteeritud raske astma ägenemisi hoolimata igapäevasest suurtes annustes inhaleeritavate glükokortikosteroidide pluss pikatoimelise inhaleeritava β_2 -agonisti kasutamisest.

Lapsed (6...<12-aastased)

Xolair on näidustatud täiendava ravina astma kontrolli tõhustamiseks raske püsiva allergilise astmaga patsientidel, kellel on positiivne nahatest või *in vitro* reaktiivsus aastaringsele aeroallergeenile ja kellel esineb sageli päevaseid sümptomeid või öiseid ärkamisi ning kellel on korduvalt esinenud dokumenteeritud raskeid astma ägenemisi hoolimata igapäevaselt suurtes annustes inhaleeritavate glükokortikosteroidide ja pikatoimelise inhaleeritava β_2 -agonisti kasutamisest.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (*chronic rhinosinusitis with nasal polyps*, CRSwNP)

Xolair on näidustatud täiendava ravimina koos ninasiseste kortikosteroididega raske kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi raviks täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad), kellel ravi ninasiseste kortikosteroididega ei anna piisavat ravivastust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama arst, kellel on raske püsiva astma või kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi (CRSwNP) diagnoosimise ja ravi kogemus.

Annustamine

Annustamine allergilise astma ja CRSwNP ravis järgib samu põhimõtteid. Omalizumabi sobiv annus ja manustamise sagedus nende seisundite korral määratakse enne ravi alustamist mõõdetud IgE algväärtuse (RÜ/ml) ja kehakaalu (kg) põhjal. Enne ravimi algannuse esmakordset manustamist peab mõõtma patsientide IgE taset mistahes müügiloleva seerumi üldise IgE sisalduse testi abil, et kindlaks teha õige annus. Nende tulemuste põhjal võidakse iga manustamiskorra puhul vajada omalizumabi annuses 75...600 mg 1...4 süstena.

Allergilise astmaga patsientidel ravieelse IgE tasemega alla 76 RÜ/ml on eeldatav kasu ravist vähene (vt lõik 5.1). Enne ravi alustamist peab ravi määrav arst olema veendunud, et täiskasvanud ja noorukieas patsiendil IgE tasemega alla 76 RÜ/ml ja lastel (6...<12-aastased) IgE tasemega alla 200 RÜ/ml on püsiv *in vitro* reaktiivsus (RAST) aastaringsele allergeenile.

Tabelis 1 on toodud ümberarvutamise skeem ning tabelites 2 ja 3 annustamisskeemid.

Omalizumabi ei tohi manustada patsientidele, kelle IgE algväärtus või kehakaal kilogrammides jääb väljapoole annustamistabelis toodud piire.

Maksimaalne soovitatav annus on 600 mg omalizumabi iga kahe nädala järel.

Tabel 1 Annuste ümberarvutamine süstlite/pen-süstlite* arvuks, süstete arvuks ja kogu süstemahuks iga manustamise puhul**

Annus (mg)	Süstlite/pen-süstlite* arv			Süstete arv	Kogu süstemaht (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 süstlis ega ükski Xolairi pen-süstli tugevus ei ole mõeldud kasutamiseks <12-aastastele lastele.

**Tabelis on toodud väikseim süstete arv patsiendile, siiski on võimalik vajaliku annuse saavutamiseks kasutada teisi süstlite/pen-süstlite kombinatsioone.

Tabel 2 MANUSTAMINE 4 NÄDALA JÄREL. Omalizumabi annused (milligrammides), mis manustatakse nahaaluse süstena 4 nädala järel

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

MANUSTAMINE 2 NÄDALA JÄREL
VT TABEL 3

* CRSwNP kesksetesse uuringutesse ei kaasatud patsiente kehakaaluga alla 30 kg.

Tabel 3 MANUSTAMINE 2 NÄDALA JÄREL. Omalizumabi annused (milligrammides), mis manustatakse nahaaluse süstena 2 nädala järel

	Kehakaal (kg)									
IgE algväärtus (RÜ/ml)	≥20- 25*	>25- 30*	>30- 40	>40- 50	>50- 60	>60- 70	>70- 80	>80- 90	>90- 125	>125- 150
≥30-100	MANUSTAMINE 4 NÄDALA JÄREL									
>100-200	VT TABEL 2									
>200-300										375
>300-400								450	525	
>400-500						375	375	525	600	
>500-600					375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	Annustamissoovitusteks on andmed puudulikud				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

* CRSwNP kesksetesse uuringutesse ei kaasatud patsiente kehakaaluga alla 30 kg.

Ravi kestus, jälgimine ja annuse kohandamine

Allergiline astma

Xolair on näidustatud pikaajalises ravis. Kliiniliste uuringute käigus on tõestatud, et raviefektiivsus saabub vähemalt 12...16 nädalat pärast ravi alustamist. 16 nädala möödudes Xolair-ravi alustamisest on vajalik arstipoolne raviefektiivsuse hindamine patsientidel enne järgnevate raviannuste manustamist. Otsus ravi jätkamise kohta 16-nädalase perioodi järel või järgnevatel kordadel peaks põhinema asjaolul, kas astma üldises kontrollis on täheldatav märkimisväärne paranemine (vt lõik 5.1, Raviefektiivsuse üldine hindamine arsti poolt).

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

CRSwNP kliinilistes uuringutes täheldati muutusi ninapolüüptide skooris (*nasal polyps score*, NPS) ja ninakinnisuse skooris (*nasal congestion score*, NCS) 4. nädalal. Ravi jätkamise vajadust tuleb perioodiliselt üle hinnata vastavalt patsiendi haiguse raskusastele ja sümptomite kontrolli tasemele.

Allergiline astma ja krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

Ravi lõpetamine viib üldiselt vaba IgE taseme tõusu ning sellega seotud sümptomite taastekkeni. Üld-IgE väärtus on tõusnud ravi ajal ning jääb kõrgeks kuni üks aasta pärast ravi lõpetamist. Sellest tulenevalt ei ole võimalik kasutada ravi ajal annuste määramiseks IgE taseme korduvat määramist. Annuste määramine vähem kui üheaastase ravi katkestamise järgselt peaks põhinema esialgsetel seerumi IgE tasemetel, mis mõõdeti enne ravi alustamist. Annuse määramiseks on võimalik kasutada korduvat seerumi üld-IgE taseme määramist juhul, kui ravist on möödunud üks aasta või enam.

Annuste korrigeerimine on vajalik suuremate kehakaalu muutuste korral (vt tabelid 2 ja 3).

Patsientide erirühmad

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Omalizumabi kasutamise kohta üle 65-aastastel patsientidel on andmeid vähe, kuid ei ole tõestatud, et eakad patsiendid vajaksid erinevaid annuseid nooremate täiskasvanud patsientidega võrreldes.

Neeru- või maksakahjustus

Toimet omalizumabi farmakokineetikale neeru- ja maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Kuna omalizumabi kliirens kliiniliste annuste puhul on kõrgem retikuloendoteliaalsüsteemis (RES), on vähetõenäoline selle muutumine neeru- või maksakahjustuse korral. Kuna puuduvad kindlad soovitusel annustamise osas, tuleb omalizumabi manustada ettevaatlikkusega (vt lõik 4.4).

Lapsed

Omalizumabi ohutus ja efektiivsus allergilise astmaga patsientidel vanuses alla 6 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Omalizumabi ohutus ja efektiivsus CRSwNP-ga patsientidel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ainult subkutaanseks manustamiseks. Omalizumabi ei tohi manustada intravenoossel või intramuskulaarsel teel.

Xolair 300 mg süstlis ega ükski Xolairi pen-süstli tugevus ei ole mõeldud kasutamiseks <12-aastastele lastele. Xolair 75 mg süstlis ja Xolair 150 mg pen-süstlis võib kasutada allergilist astmat põdevatel 6...11-aastastel lastel.

Kui vajaliku annuse manustamiseks on vaja teha rohkem kui üks süst, peab süsted jaotama kahe või enama süstekoha vahel (tabel 1).

Patsiendid, kellel teadaolevalt pole anamneesis anafülaksia, võivad Xolairi alates neljandast annusest ise manustada või neid võib süstida hooldaja, juhul kui arst seda sobivaks peab (vt lõik 4.4). Patsient või hooldaja peavad olema omandanud korrektse süstimistehnika ja ära tundma tõsiste allergiliste reaktsioonide varajased nähud ja sümptomid.

Patsiente või hooldajaid peab juhendama, kuidas vastavalt pakendi infolehe kasutusjuhiste süstida Xolairi täisannus.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldine

Omalizumab ei ole ette nähtud astma akuutse ägenemise, ägeda bronhospasmi või *status asthmaticus*'e raviks.

Omalizumabi ei ole uuritud hüperimmunoglobuliin E sündroomi või allergilise bronhopulmonaalse aspergilloosiga patsientidel või anafülaktiliste, sealhulgas toiduallergiast, atoopilisest dermatiidist või allergilisest riniidist tingitud reaktsioonide vältimiseks. Omalizumab ei ole näidustatud nende haigusseisundite raviks.

Ravi omalizumabiga ei ole uuritud autoimmuunhaiguste, immuunkompleksi poolt vahendatud haigusseisundite või olemasoleva neeru- või maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2). Omalizumabi peab nendele patsientidele manustama ettevaatusega.

Süsteemsete või inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamise järsk katkestamine pärast ravi alustamist omalizumabiga allergilise astma või CRSwNP ravis ei ole soovitatav. Kortikosteroidide annuse vähendamine peab toimuma arsti otsese järelevalve all ning see peab toimuma astmeliselt.

Immuunsüsteemi häired

I tüüpi allergilised reaktsioonid

Omalizumabi kasutamisel võivad tekkida I tüüpi lokaalsed või süsteemsed allergilised reaktsioonid, sealhulgas anafülaksia ja anafülaktiline šokk, isegi pärast pikka aega kestnud ravi. Siiski ilmnes enamik nendest reaktsioonidest 2 tunni jooksul pärast esimest või korduvat omalizumabi süsti, kuid mõned algasid ka hiljem kui 2 tundi ning isegi hiljem kui 24 tundi pärast süsti. Enamus anafülaktilistest reaktsioonidest ilmnes omalizumabi esimese kolme annuse manustamise jooksul. Seetõttu tuleb esimesed kolm annust manustada kas tervishoiutöötajal või tema juhendamisel. Omalizumabi manustamisel on suurem risk anafülaksia tekkeks patsientidel, kellel varasemalt on esinenud anafülaktilisi reaktsioone omalizumabi kasutamisest sõltumatult. Seetõttu peab teadaoleva anafülaksia anamneesiga patsiendile manustama omalizumabi tervishoiutöötaja, kellel peab alati pärast omalizumabi manustamist koheseks kasutamiseks olema käepärast ravimpreparaadid anafülaktiliste reaktsioonide raviks. Anafülaktilise või muu raske allergilise reaktsiooni ilmnemisel tuleb omalizumabi manustamine kohe katkestada ja sobiva raviga alustada. Patsiente tuleb teavitada, et sellised reaktsioonid on võimalikud ning allergiliste reaktsioonide ilmnemisel on vajalik kohene arstiabi.

Kliinilistes uuringutes on vähesel arvul patsientidel leitud omalizumabi vastaseid antikehi (vt lõik 4.8). Omalizumabi vastaste antikehade kliiniline olulisus ei ole hästi teada.

Seerumtõbi

Seerumtõbi ja seerumtõve-laadsed reaktsioonid, mis on hilist tüüpi (tüüp III) allergilised reaktsioonid, on esinenud humaniseeritud monoklonaalsete antikehadega, kaasa arvatud omalizumabiga ravitud patsientidel. Soovituslik patofüsioloogiline mehhanism seisneb immuunkomplekside moodustumises ja ladestumises vastuseks omalizumabi-vastaste antikehade tekkele. Reaktsiooni tüüpiline algus on enamasti 1...5 päeva peale esimest manustamiskorda või peale järgnevat süstimist, samuti peale pikaajalist ravi. Seerumtõvele viitavateks sümptomiteks on artriit/artralgia, lööve (urtikaaria või teised vormid), palavik ja lümfadenopaatia. Raviks või ennetavaks vahendiks võib kasutada antihistamiine ja kortikosteroide, ja patsiente tuleb teavitada võimalike sümptomite tekkimise korral, sellest teatamise vajalikkusest.

Churgi-Straussi sündroom ja hüpereosinofiilne sündroom

Raske astmaga patsientidel võib harva esineda süsteemne hüpereosinofiilne sündroom või allergiline eosinofiilne granulomatoosne vaskuliit (Churgi-Straussi sündroom), neid mõlemaid ravitakse tavaliselt süsteemsete kortikosteroididega.

Harvadel juhtudel võivad astmavastast ravi, kaasa arvatud omalizumabi saavatel patsientidel esineda või välja kujuneda süsteemne eosinofiilia ja vaskuliit. Need juhtumid on tavaliselt seotud suukaudse kortikosteroidravi vähendamisega.

Nende patsientide puhul peavad arstid olema valvsad märkimisväärse eosinofiilia, vaskuliitilise lööbe, kopsusümptomite halvenemise, ninakõrvalurgete häirete, südame komplikatsioonide ja/või neuropaatia ilmnemise suhtes.

Omalizumab-ravi katkestamist tuleb kaaluda kõigi eelnevalt nimetatud raskete immuunsüsteemi häirete korral.

Parasitaarsed (helmintidest põhjustatud) infektsioonid

IgE võib osaleda immuunreaktsioonis mõnede parasitaarsete infektsioonide suhtes. Krooniliselt kõrge parasitaarse infektsiooni riskiga patsientidel näitas platseebokontrolliga uuring infektsiooni esinemissageduse vähest suurenemist omalizumabi kasutamisel, kuigi infektsiooni kulg, raskus ja ravile reageerimine ei muutunud. Üldises kliinilises programmis, mis ei olnud mõeldud selliste infektsioonide avastamiseks, oli parasitaarsete infektsioonide esinemissagedus alla 1 juhu 1000 patsiendi kohta. Siiski peaks kõrge parasitaarse infektsiooni riskiga patsientide puhul olema ettevaatlik, eriti endeemilistesse piirkondadesse reisimisel. Kui patsiendid ei reageeri soovitatud antiparasitaarsele ravile, tuleb kaaluda omalizumabiga tehtava ravi lõpetamist.

Lateksile tundlikud inimesed (süstel)

Süstli eemaldatav nõelakate sisaldab loodusliku lateksi derivaati. Senini pole nõelakattes täheldatud looduslikku lateksit. Siiski pole uuritud süstlis Xolair süstelahuse kasutamist lateksile tundlikel inimestel ja seetõttu ei saa välistada potentsiaalset ülitundlikkuse riski.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

IgE võib olla seotud immuunvastuse tekkega teatud ussnugiliste infektsioonidele, seetõttu võib omalizumab kaudselt vähendada helmintooside või teiste parasitaarsete infektsioonide raviks kasutatavate ravimpreparaatide efektiivsust (vt lõik 4.4).

Omalizumabi eliminatsioonis ei osale tsütokroom P450 ensüümid, väljavoolupumbad ja valkudega sidumise mehhanismid; siiski esineb väike võimalus koostoimete tekkeks. Omalizumabi koostoimete kohta ravimpreparaatide või vaktsiinidega pole uuringuid läbi viidud. Ei ole farmakoloogilist põhjust arvata, et astma või CRSwNP raviks sageli kasutatavatel ravimpreparaatidel oleks koostoimeid omalizumabiga.

Allergiline astma

Kliinilistes uuringutes kasutati omalizumabi sageli koos inhaleeritavate ja suukaudsete glükokortikosteroidide, inhaleeritavate lühi- ja pikatoimeliste beeta-agonistide, leukotrieni retseptorite antagonistide, teofüllinide ja suukaudsete antihistamiinsete ravimitega. Ei ole tõendeid omalizumabi ohutuse muutumisest nende sageli kasutatavate astmavastaste ravimite samaaegsel manustamisel. Omalizumabi kasutamise kohta kombinatsioonis spetsiifilise immuunraviga (hüposensibiliseeriv ravi) on vähe andmeid. Kliinilises uuringus, kus omalizumabi manustati koos immuunteraapiaga, ei leitud ohutuse ning efektiivsuse osas erinevusi võrreldes omalizumabi kombinatsioonis spetsiifilise immuunteraapiaga ja omalizumabi üksinda.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

Kliinilistes uuringutes kasutati omalizumabi koos mometasooni ninaspreiga vastavalt protokollile. Teised sageli kooskasutatavad ravimid on ninasisesed kortikosteroidid, bronhodilataatorid, antihistamiinid, leukotrieni retseptori antagonistid, adrenergilised/sümpatomimeetilised ained ja paiksed ninaanestetikumid. Puudusid viited, et omalizumabi ohutus oleks nende teiste sageli kasutatavate ravimite kooskasutamise tõttu muutunud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedusregistril ja turuletulekujärgsetel spontaansetel raportitel põhinevad mõõdukalt hulgal andmed rasedatel (ligikaudu 300...1000 raseduse tulemust) ei viita väärarengutele ega loote/vastsündinu toksilisusele. Prospektiivse rasedusregistri uuringu (EXPECT) tulemused omalizumabi saanud 250 astmaga rasedal näitasid, et raskete kaasasündinud anomaaliade esinemine oli uuringu EXPECT patsientidel ja võrdlusrühma (mõõdukas ja raske astma) patsientidel sarnane (8,1% vs 8,9%). Andmete tõlgendamist võivad mõjutada uuringu metodoloogilised piirangud, sealhulgas väike valim ja mitterandomiseeritud ülesehitus.

Omalizumab läbib platsentaarbarjääri. Siiski, loomkatsed ei näita ei otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Primaatidel on omalizumabi seostatud vanusest sõltuva trombotsüütide arvu langusega, suhteline tundlikkus oli suurem noorloomadel (vt lõik 5.3).

Kliinilise vajaduse korral võib kaaluda omalizumabi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Rinnapiimas esineb immunoglobuliin G-d ja seetõttu võib eeldada, et omalizumab jõuab rinnapiima. Olemasolevad andmed primaatidel on näidanud, et omalizumab eritub piima (vt lõik 5.3).

Uuringus EXPECT, kus 154 imikut puutus kokku omalizumabiga raseduse ajal ja imetamise kaudu, ei ilmnenud imetataval lapsel kõrvaltoimeid. Andmete tõlgendamist võivad mõjutada uuringu metodoloogilised piirangud, sealhulgas väike valim ja mitterandomiseeritud ülesehitus.

Suukaudselt manustatuna lõhustatakse immunoglobuliin G valgud soolestiku protolüüsiga ja neil on madal biosaadavus. Ei ole oodata mõju imetavatele vastsündinutele/imikutele. Seetõttu võib kliinilise vajaduse korral kaaluda omalizumabi kasutamist imetamise ajal.

Fertiilsus

Puuduvad andmed omalizumabi toime kohta inimeste fertiilsusele. Pärast korduvat omalizumabi kuni 75 mg/kg annustamist ei täheldatud isas- või emasloomadel spetsiifilise disainiga primaatide mittekliinilistes fertiilsuse ega sigivuse uuringutes fertiilsuse kahjustust. Lisaks ei täheldatud genotoksilist toimet eraldi teostatud mittekliinilises genotoksilisuse uuringus.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Omalizumab ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Allergiline astma ja krooniline ninapoliüüridega rinosinusiit (CRSwNP)

Ohutusandmete kokkuvõte

Täiskasvanutel ja noorukitel vanuses 12 aastat ja enam olid allergilise astma kliinilistes uuringutes kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks peavalud ning süstekoha reaktsioonid, sealhulgas süstekoha valu, turse, punetus ja sügelus. 6...<12-aastastel lastel kliinilistes uuringutes kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks olid peavalu, püreeksia ja valu ülakõhu piirkonnas. Enamik kõrvaltoimeid oli kerge või keskmise raskusega. 18-aastastel ja vanematel CRSwNP-ga patsientidel kliinilistes uuringutes kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks olid peavalu, pearinglus, artralgia, valu ülakõhu piirkonnas ja süstekoha reaktsioonid.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 4 on MedDRA-süsteemi organklasside ja esinemissageduse konventsiooni järgi loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati kõigi allergilise astma ja CRSwNP kliinilistes uuringutes Xolairiga ravitud patsientidel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on toodud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\,000$). Turuletulekujärgsetel teadetest on esinemissageduseks märgitud teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 4 Kõrvaltoimed allergilise astma ja CRSwNP ravis

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Aeg-ajalt	Farüngiit
Harv	Parasitaarne infektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Teadmata	Idiopaatiline trombotsütopeenia, sealhulgas ägedad juhud
Immuunsüsteemi häired	
Harv	Anafülaktiline reaktsioon, muud rasked allergilised seisundid, omalizumabivastaste antikehade teke
Teadmata	Seerumtõbi, millega võib kaasneda palavik ja lümfadenopaatia
Närvisüsteemi häired	
Sage	Peavalu*
Aeg-ajalt	Sünkoop, paresteesia, somnolentsus, pearinglus [#]
Vaskulaarsed häired	
Aeg-ajalt	Posturaalne hüpotensioon, õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Aeg-ajalt	Allergiline bronhospasm, köha
Harv	Larüngödeem
Teadmata	Allergiline granulomatoosne vaskuliit (st Churgi-Straussi sündroom)
Seedetrakti häired	
Sage	Valu ülakõhu piirkonnas ^{**#}
Aeg-ajalt	Düspepsia nähud ja sümptomid, kõhulahtisus, iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Valgustundlikkus, urtikaaria, lööve, sügelus
Harv	Angioödeem
Teadmata	Alopeetsia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Sage	Artralgia [†]
Harv	Süsteemne erütematoosne luupus
Teadmata	Müalgia, liigeste turse
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Püreksia ^{**}
Sage	Süstekoha reaktsioonid, nagu turse, punetus, valu, sügelus
Aeg-ajalt	Gripitaoline haigus, käsivarte turse, kehakaalu suurenemine, väsimus

*: Väga sage 6 kuni <12-aastastel lastel

** : 6 kuni <12-aastastel lastel

[#]: Sage ninapolüüpide uuringutes

[†]: Teadmata allergilise astma uuringutes

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immuunsüsteemi häired

Lisainformatsioon vt lõik 4.4.

Anafülaksia

Kliinilistes uuringutes esines anafülaktilise reaktsioone harva. Siiski on turuletulekujärgselt kogutud andmetest leitud kumulatiivse päringuga 898 anafülaksia juhtu. Võttes arvesse, et summaarne ravi kestus on hinnanguliselt 566 923 patsiendiaastat, on raporteeritud juhtude põhjal esinemissagedus ligikaudu 0,20%.

Arteriaalsed trombemboolsed tüsistused (ATE)

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ja käimasoleva vaatlusuuringu vaheanalüüsi käigus täheldati arteriaalsete trombemboolsete tüsistuste osas arvilise tasakaalu puudumist. Definitsiooni järgi arvati liit-tulemusnäitaja ATE hulka insult, transitoorne isheemiline atakk, müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia ja kardiovaskulaarne surm (mille hulka arvati ka surm teadmata põhjusel). Vaatlusuuringu lõplikus analüüsis oli ATE esinemismäär 1000 patsiendi kohta Xolair-ravi saanud patsientide hulgas 7,52 (115/15 286 patsiendi kohta aastas) ja kontrollrühma patsientide hulgas 5,12 (51/9963 patsiendi kohta aastas). Peamiste südameveresoonkonna riskitegurite mitmemõõtmelise analüüsi põhjal oli riskisuhe 1,32 (95% usaldusvahemik 0,91...1,91). Kõigi 8 nädalat või kauem kestnud randomiseeritud, topeltpimedate, platseebokontrolliga kliiniliste uuringute eraldiseisval metaanalüüsil oli ATE määr 1000 patsiendiaasta kohta Xolairiga ravitud patsientide rühmas 2,69 (5/1856 patsiendi kohta aastas) ja platseeborühmas 2,38 (4/1680 patsiendi kohta aastas) (kordaja suhe 1,13, 95% usaldusvahemik 0,24...5,71).

Trombotsüüdid

Kliinilistes uuringutes oli vähestel patsientidel trombotsüütide arv allpool laboratoorse normi alumist piiri. Turuletulekujärgselt on üksikjuhtudel teatatud idiopaatilise trombotsütopeenias juhtudest, sealhulgas ägedatest juhtudest.

Parasitaarsed infektsioonid

Krooniliselt kõrge parasitaarse infektsiooni riskiga patsientidel näitas platseebokontrolliga uuring infektsiooni esinemissageduse vähest arvulist suurenemist omalizumabi kasutamisel, mis ei olnud statistiliselt oluline. Infektsiooni kulg, raskus ja ravile reageerimine ei muutunud (vt lõik 4.4).

Süsteemne erütematoosne luupus

Mõõduka kuni raske astmaga ja kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientidel on teatatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt süsteemse erütematoosse luupuse juhtudest. Süsteemse erütematoosse luupuse patogenees ei ole selge.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Xolairi maksimaalne talutav annus ei ole kindlaks tehtud. Annust limiteerivad mürgistust ei ole tekkinud ühekordsete kuni 4000 mg intravenoossete annuste manustamisel. Suurim kumulatiivne annus oli 44 000 mg, mis manustati 20 nädala jooksul ning sellega ei kaasnenud ebasoodsaid ägedaid toimeid.

Ravimi üleannustamise kahtluse korral on vajalik patsiendi jälgimine mittetavapäraste ilmingute ja sümptomite osas. Vajalik on asjakohase meditsiinilise abi otsimine ning rakendamine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, teised süsteemse toimega hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, ATC-kood: R03DX05

Toimemehhanism

Omalizumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil saadud humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub selektiivselt inimese immunoglobuliin E-ga (IgE) ja hoiab ära IgE seondumise FcεRI retseptoriga (suure afiinsusega IgE retseptor) basofiilidel ja nuumrakkudel, vähendades seeläbi vaba IgE hulka, mis võib vallandada allergia kaskaadi. Antikeha on IgG1 kapa, mis koosneb inimese antikeha struktuuridest ja närilise komplementaarsetest regioonidest ning mis seondub IgE-ga.

Atoopiliste isikute ravi omalizumabiga viis FcεRI retseptorite ekspressiooni märkimisväärse vähenemiseni basofiilidel. Omalizumab inhibeerib IgE-vahendatud põletikku, mida tõendab veres ja kudedes olevate eosinofiilide ja põletikumediaatorite sisalduse vähenemine, sealhulgas IL-4, IL-5 ja IL-13 sisalduse langus läbi kaasasündinud, omandatud ja mitte-immuunrakkude.

Farmakodünaamilised toimed

Allergiline astma

Pärast stimulatsiooni allergeeniga *in vitro* vähenes histamiini vabanemine omalizumabiga ravi saanud isikutelt isoleeritud basofiilidest ligikaudu 90% võrreldes ravieelsete väärtustega.

Allergilise astmaga patsientide kliinilistes uuringutes vähenes seerumi vaba IgE sisaldus annusest sõltuvalt ühe tunni jooksul pärast esimest annust, mis jäi püsima annuste manustamise vahepeal. Üks aasta pärast omalizumabiga ravi lõppu olid taastunud IgE sisalduse ravieelsed väärtused, pärast ravimpreparaadi eliminatsiooni organismist tagasilöögiefekti ei täheldatud.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

CRSwNP-ga patsientide kliinilistes uuringutes põhjustas ravi omalizumabiga seerumi vaba IgE vähenemist (ligikaudu 95%) ja seerumi kogu IgE tasemete suurenemist, sarnasel määral nagu täheldati allergilise astmaga patsientidel. Kogu seerumi IgE taseme tõus suurenes omalizumabi-IgE komplekside moodustumise tõttu, millel on võrreldes vaba IgE-ga aeglasem eritumiskiirus.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Allergiline astma

≥12-aastased täiskasvanud ja noorukid

Omalizumabi efektiivsust ja ohutust demonstreeriti 28-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (uuring 1), kus osales 419 raske allergilise astmaga patsienti vanuses 12...79 eluaastat, kellel oli vähenenud kopsufunktsioon (FEV₁ 40...80% normist) ja kontroll astmanähtude üle oli puudulik hoolimata suures annuses inhaleeritavate glükokortikosteroidide ja pikatoimelise β₂-agonisti kasutamisest. Sobilikel patsientidel oli esinenud süsteemset glükokortikosteroidravi vajavaid korduvaid astma ägenemisi või nad olid olnud hospitaliseeritud või pöördunud vastuvõtuosakonda raske astma ägenemise tõttu viimase aasta jooksul hoolimata pidevast ravist suures annuses inhaleeritavate glükokortikosteroidide ja pikatoimelise β₂-agonistiga. Subkutaanset omalizumabi või platseebot manustati täiendava ravina lisaks >1000 mikrogrammile beklometasoonidipropionaadile (või samaväärsele ravimile) pluss pikatoimelisele β₂-agonistile. Säilitusravi suukaudse glükokortikosteroidi, teofüllini ja leukotrieeni modifikaatoriga oli lubatud (vastavalt 22%, 27% ja 35% patsientidest).

Esmane tulemusnäitaja oli astma ägenemiste sagedus, mis vajasis ravi süsteemsete glükokortikosteroididega. Omalizumabi toime vähenes astma ägenemiste sagedus 19% ($p = 0,153$). Muud tähelepanekud, mis olid statistiliselt olulised ($p < 0,05$) omalizumabi kasuks, olid raskete ägenemiste (kus patsiendi kopsufunktsioon langes alla 60% isiklikust parimast väärtusest ja vajab ravi süsteemsete glükokortikosteroididega) ning astmaga seotud erakorraliste visiitide (hospitaliseerimised, pöördumised vastuvõtuosakonda ja plaanivälised arstivisiidid) vähenemine ning arsti üldhinnang ravi efektiivsusele, astmaga seotud elukvaliteedi (AQL), astmanähtude ja kopsufunktsiooni paranemine.

Alagrupi analüüsil selgus, et üldise ravieelse IgE sisaldusega ≥ 76 RÜ/ml patsientidel on suurem tõenäosus saada omalizumabiga ravist kliiniliselt märkimisväärset kasu. Uuringus 1 vähenes neil patsientidel omalizumabi toime astma ägenemiste sagedus 40% ($p = 0,002$). Lisaks saavutas omalizumabi raske astma programmis kliiniliselt märkimisväärse ravivastuse rohkem patsiente nende seas, kellel oli üldine IgE sisaldus ≥ 76 RÜ/ml. Tabelis 5 on toodud uuringu 1 tulemused kogu populatsiooni kohta.

Tabel 5 Uuringu 1 tulemused

	Kogu uuringu 1 populatsioon	
	Omalizumab N=209	Platseebo N=210
Astma ägenemised		
Sagedus 28-nädalase perioodi kohta	0,74	0,92
% vähenemine, sageduse suhte	19,4%, p = 0,153	
p-väärtus		
Rasked astma ägenemised		
Sagedus 28-nädalase perioodi kohta	0,24	0,48
% vähenemine, sageduse suhte	50,1%, p = 0,002	
p-väärtus		
Erakorralised visiidid		
Sagedus 28-nädalase perioodi kohta	0,24	0,43
% vähenemine, sageduse suhte	43,9%, p = 0,038	
p-väärtus		
Arsti üldine hinnang		
Ravile reageerinute %*	60,5%	42,8%
p-väärtus**	<0,001	
AQL paranemine		
Patsientide %, kelle paranemine oli ≥0,5	60,8%	47,8%
p-väärtus	0,008	

* märgatav paranemine või täielik kontroll

** üldhinnangu jaotuse p-väärtus

Uuringus 2 hinnati omalizumabi efektiivsust ja ohutust 312 raske allergilise astmaga patsiendil, mis ühtib uuringu 1 populatsiooniga. Selles avatud uuringus viis ravi omalizumabiga kliiniliselt oluliste astma ägenemiste sageduse 61% vähenemiseni võrreldes ainult hetkel kasutatava astmaraviga.

Omalizumabi efektiivsust ja ohutust raske püsiva astmaga patsientidel on hinnatud neljas täiendavas suures platseebokontrolliga toetavas uuringus kestusega 28 kuni 52 nädalat, kus osales 1722 täiskasvanut ja noorukit (uuringud 3, 4, 5, 6). Enamikel patsientidel puudus piisav kontroll astma üle, kuid nad said vähem kaasuvaid astmaravimeid kui uuringutes 1 või 2 osalenud patsiendid. Uuringutes 3...5 oli esmaseks tulemusnäitajaks astma ägenemine, samal ajal kui uuringus 6 hinnati esmajoonelise inhaleeritava glükokortikosteroidi vajaduse vähenemist.

Uuringutes 3, 4 ja 5 osalenud omalizumabiga ravitud patsientidel vähenes astma ägenemiste sagedus võrreldes platseeboga vastavalt 37,5% ($p = 0,027$), 40,3% ($p = 0,001$) ja 57,6% ($p < 0,001$).

Uuringus 6 sai oluliselt rohkem omalizumabi kasutavaid raske allergilise astmaga patsiente vähendada flutikasooni annust ≤ 500 mikrogrammini/päevas, ilma et oleks halvenenud astmakontroll (60,3%), kui platseebigrupis (45,8%, $p < 0,05$).

Elukvaliteedi skoori hindamiseks kasutati Juniperi astmaga seotud elukvaliteedi hindamise küsimustikku. Kõigis kuues uuringus täheldati omalizumabi saanud patsientidel elukvaliteedi skoori statistiliselt olulist paranemist algväärtusest platseebo- või kontrollgrupiga võrreldes.

Arsti üldhinnang ravi efektiivsusele:

Viies ülalnimetatud uuringus kasutati arsti üldist hinnangut kui raviarsti poolt antud mitmekülgset hinnangut astma kontrollile. Arst võttis arvesse ekspiratoorse tippvoolu (PEF) väärtusi, päeval ja öösel esinevaid sümptomeid, hooravimi kasutamist, spiromeetria tulemusi ja ägenemisi. Kõigis viies uuringus saavutas oluliselt suurem arv omalizumabiga ravi saanud patsiente märgatava paranemise või täieliku kontrolli astma üle platseebot saanud patsientidega võrreldes.

6...<12-aastased lapsed

Esmased ohutuse ja efektiivsuse andmed, mis toetavad omalizumabi kasutamist 6...<12-aastastel lastel, pärinevad randomiseeritud, topeltpimedast, platseebo-kontrollitud, mitmekeskuselisest uuringust (uuring 7).

Uuring 7 oli platseebo-kontrollitud uuring, kuhu oli kaasatud spetsiifiline näidustustes kirjeldatud patsientide alagrupp (N=235), keda raviti kõrgete annuste inhaleeritavate kortikosteroididega (≥ 500 μg /päevas flutikasooni ekvivalent) pluss pikatoimeline β -agonist.

Kliiniliselt oluline ägenemine oli määratletud kui uurija kliinilise hinnangu alusel astma sümptomite halvenemine, mis vajab püsiravina kasutatava inhaleeritava glükokortikosteroidi annuse kahekordistamist vähemalt kolmel päeval ja/või päästvat ravi süsteemse (suukaudse või veenisisesse) glükokortikosteroidiga vähemalt 3 päeval.

Patsientide alagrupis, keda raviti kõrgete annuste inhaleeritavate kortikosteroididega, esines omalizumabi grupis statistiliselt oluliselt vähem astma ägenemisi, kui platseebo grupis. 24 nädala jooksul esines omalizumabi grupis 34% (sageduse suhe 0,662, $p = 0,047$) vähem astma ägenemisi kui platseebo grupis. Teise topeltpimedaga 28-nädalase raviperioodi käigus ilmnes omalizumabi grupis 63% (sageduse suhe 0,37, $p < 0,001$) langus võrreldes platseebo grupiga.

52-nädalase topeltpimedaga raviperioodi jooksul (sisaldas 24-nädalast fikseeritud doosiga steroidide faasi ja 28-nädalast steroidide kohandamise faasi) esines ravigruppide vahel 50% (sageduse suhe 0,504, $p < 0,001$) erinevus ägenemiste suhtelise languse osas omalizumabi grupis.

52-nädalase raviperioodi lõpus esines omalizumabi grupis suurem langus β -agonistide esmaabi vajaduses kui platseebo grupis, kuigi erinevus ravigruppide vahel ei olnud statistiliselt oluline. Ravi efektiivsuse hindamine 52-nädalase topeltpimedaga raviperioodi lõpus kõrgete annuste inhaleeritavate kortikosteroidide pluss pikatoimeliste β -agonistidega ravitud ägedalt haigestunud patsientide alagrupis näitas, et patsiente, kes hindasid ravi tulemusi „suurepärasteks“, oli proportsionaalselt rohkem ja patsiente, kes hindasid ravi tulemusi „mõõdukaks“ või „ebarahuldavaks“, oli proportsionaalselt vähem omalizumabi grupis kui platseebo grupis. Gruppidevaheline erinevus oli statistiliselt oluline, ($p < 0,001$), kuid subjektiivse Elu Kvaliteedi (Quality of Life) hinnangul omalizumabi grupi ja platseebo grupi patsientide vahel ei olnud erinevusi.

Krooniline ninapolüüptidega rinosinusiit (CRSwNP)

Omalizumabi efektiivsust ja ohutust hinnati CRSwNP-ga patsientidel kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (tabel 7). Patsiendid said omalizumabi või platseebot nahaaluse süstena iga 2 või 4 nädala järel (vt lõik 4.2). Kõik patsiendid said taustraviks ninasiseselt mometasooni kogu uuringu jooksul. Uuringuga liitumiseks ei olnud vajalik eelnev ninakõrvalkoobaste operatsioon ega eelnev süsteemne kortikosteroidide kasutamine. Patsiendid said omalizumabi või platseebot 24 nädalat, millele järgnes 4-nädalane jälgimisperiood. Demograafilised ja ravieelsed näitajad, sealhulgas allergilised kaasuvad haigused, on esitatud tabelis 6.

Tabel 6 Ninapolüüptide uuringute demograafilised ja ravieelsed näitajad

Näitaja	1. ninapolüüptide uuring N=138	2. ninapolüüptide uuring N=127
Keskmine vanus (aastad) (SD)	5,10 (13,2)	50,1 (11,9)
% meessoost	63,8	65,4
Eelneval aastal süsteemseid kortikosteroidide kasutanud patsiendid (%)	18,8	26,0
Kahepoolne endoskoopiline ninapolüübi skoor (NPS): keskmine (SD), vahemik 0...8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Ninakinnisuse skoor (NCS): keskmine (SD), vahemik 0...3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Lõhnataju skoor: keskmine (SD), vahemik 0...3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
SNOT-22 koguskoor: keskmine (SD), vahemik 0...110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Vere eosinofiilid (rakud/ μ l): keskmine (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Kogu IgE IU/ml: keskmine (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
Kerge (%)	37,8	32,5
Mõõdukas (%)	58,1	58,4
Raske (%)	4,1	9,1
Aspiriin-indutseeritud hingamisteede haigus (%)	19,6	35,4
Allergiline riniit	43,5	42,5

SD = standardhälve; SNOT-22 = siinuste-nina tulemustesti 22 küsimustik; IgE = immunoglobuliin E; IU = rahvusvaheline ühik. NPS, NCS ja SNOT-22 puhul tähendavad kõrgemad skoorid raskemat haigust.

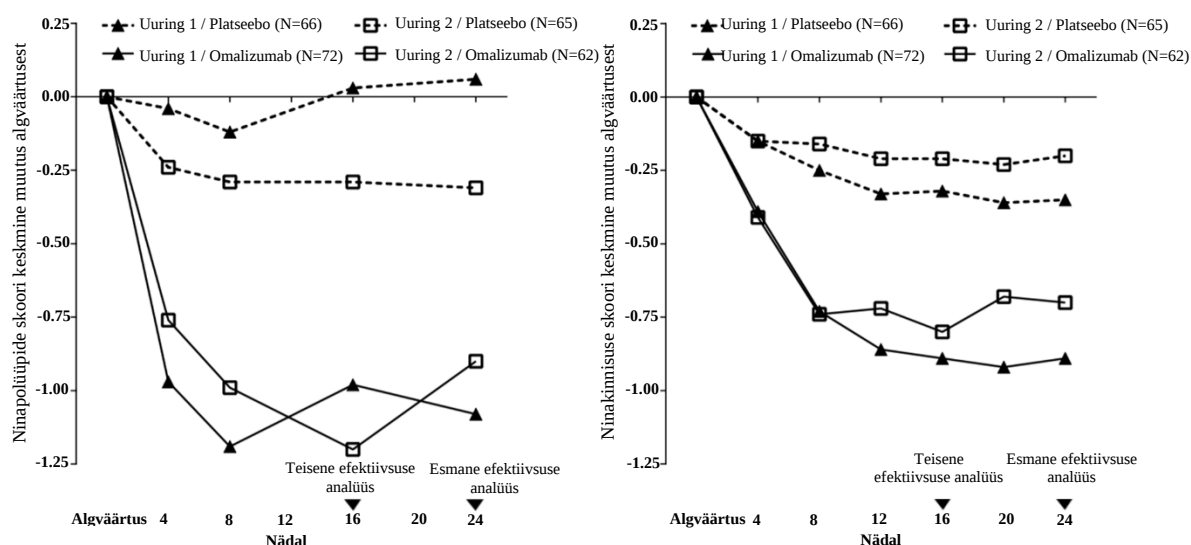
Peamised kaastulemusnäitajad olid kahepoolne ninapolüüptide skoor (NPS) ja igapäevane keskmine ninakinnisuse skoor (NCS) 24. nädalal. Mõlemas, nii 1. kui 2. ninapolüüptide uuringus täheldati omalizumabi saanud patsientidel 24. nädalal statistiliselt olulist tulemuste paranemist algväärtusest NPS-s ja nädala keskmises NCS-s, võrreldes platseebot saanud patsientidega. 1. ja 2. ninapolüüptide uuringu tulemused on toodud tabelis 7.

Tabel 7 Kliiniliste skooride muutus algväärtusest 24. nädalal 1. ninapolüüpide uuringus, 2. ninapolüüpide uuringus ja koondandmetes

	1. ninapolüüpide uuring		2. ninapolüüpide uuring		Ninapolüüpide koondtulemused	
	Platseebo	Omalizumab	Platseebo	Omalizumab	Platseebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Ninapolüüpide skoor						
Algväärtuse keskmine	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
LS keskmine muutus 24. nädalal	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Muutus (95% CI)	-1,14 (-1,59...-0,69)		-0,59 (-1,05...-0,12)		-0,86 (-1,18...-0,54)	
p-väärtus	<0,0001		0,0140		<0,0001	
7 päeva keskmine päevane ninakinnisuse skoor						
Algväärtuse keskmine	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
LS keskmine muutus 24. nädalal	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Muutus (95% CI)	-0,55 (-0,84...-0,25)		-0,50 (-0,80...-0,19)		-0,52 (-0,73...-0,31)	
p-väärtus	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Algväärtuse keskmine	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
LS keskmine muutus 24. nädalal	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Muutus (95% CI)	-1,91 (-2,85...-0,96)		-2,09 (-3,00...-1,18)		-1,98 (-2,63...-1,33)	
p-väärtus	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Algväärtuse keskmine	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
LS keskmine muutus 24. nädalal	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Muutus (95% CI)	-16,12 (-21,86...-10,38)		-15,04 (-21,26...-8,82)		-15,36 (-19,57...-11,16)	
p-väärtus (MID = 8.9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Algväärtuse keskmine	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
LS keskmine muutus 24. nädalal	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Muutus (95% CI)	3,81 (1,38...6,24)		3,86 (1,57...6,15)		3,84 (2,17...5,51)	
p-väärtus	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=vähimruut; CI = usaldusintervall; TNSS = kogu ninasümptomite skoor; SNOT-22 = siinuste-nina tulemustesti 22 küsimustik; UPSIT = Pennsylvania Ülikooli lõhna tuvastamise test; MID = minimaalne oluline erinevus.

Joonis 1 Ninakinnisuse skoori ja ninapolüüpide skoori keskmine muutus algväärtusest ravirühmade lõikes 1. ja 2. ninapolüüpide uuringus



Päästeravimite (süsteemsed kortikosteroidid ≥ 3 järjestikuse päeva või nina polüpektoomia) eelnevalt määratletud koondanalüüsis 24 ravinädala jooksul oli päästeravimit vajanud patsientide protsent madalam omalizumabi kui platseebo rühmas (vastavalt 2,3% ja 6,2%). Riskitiheduste suhe päästeravimi võtmise kohta oli omalizumabil võrreldes platseeboga 0,38 (95% CI: 0,10...1,49). Kummaski uuringus ei teatatud ninakõrvalkoobaste operatsioonidest.

Avatud rühmaga jätku-uuringus hinnati omalizumabi pikaajalist efektiivsust ja ohutust CRSwNP-ga patsientidel, kes osalesid ninapolüüpide 1. ja 2. uuringutes. Efektiivsuse andmed sellest uuringust viitavad, et 24. nädalal saavutatud kliiniline kasu püsis kuni 52. nädalani. Ohutusandmed ühtisid üldiselt omalizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Omalizumabi farmakokineetikat on uuritud nii allergilise astmaga täiskasvanutel ja nooruki eas patsientidel kui ka CRSwNP-ga täiskasvanutel. Üldised omalizumabi farmakokineetilised omadused olid nendes patsiendipopulatsioonides sarnased.

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist imendub omalizumab keskmise absoluutse biosaadavusega 62%. Pärast ühekordse subkutaanse annuse manustamist astmaga täiskasvanud ja noorukieas patsientidele imendus omalizumab aeglaselt, maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabus keskmiselt 7...8 päeva pärast. 0,5 mg/kg ületavate annuste puhul on omalizumabi farmakokineetika lineaarne. Pärast omalizumabi korduvate annuste manustamist olid kontsentratsioonikõvera alused pindalad püsikontsentratsiooni faasis päevadel 0...14 kuni 6 korda suuremad kui pärast esimese annuse manustamist.

Lüofiliseeritud ja lahuse vormis manustatud Xolair andis sarnased omalizumabi kontsentratsiooni-aja näitajad seerumis.

Jaotumine

In vitro moodustab omalizumab piiratud suurusega komplekse IgE-ga. *In vitro* või *in vivo* ei ole täheldatud pretsipiteerivaid komplekse ja komplekse molekulaarkaalu üle ühe miljoni daltoni. Subkutaanse manustamise järgselt oli jaotusruumala 78 ± 32 ml/kg.

Eritumine

Omalizumabi eliminatsioon hõlmab IgG kliirensi protsesse, samuti kliirensit spetsiifilise seonduvuse ja komplekside moodustumise kaudu sihtmärk-ligandi IgE-ga. IgG eliminatsioon maksa kaudu hõlmab lagunemist retikuloendoteliaalsüsteemis ja endoteelirakkudes. Intaktne IgG eritub ka sapiga. Astmaga patsientidel oli omalizumabi seerumi eliminatsiooni poolväärtusaeg keskmiselt 26 päeva, keskmine kliirens oli $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/ööpäevas. Lisaks ilmnes kehakaalu kahekordistumisel ka kliirensi ligikaudne kahekordistumine.

Patsientide erirühmad

Vanus, rass/etniline kuuluvus, sugu, kehamassiindeks

Analüüsi omalizumabi populatsiooni farmakokineetikat, et hinnata demograafiliste tunnuste mõju. Nende piiratud andmete analüüsid näitasid, et vanuse (6...76 aastat allergilise astmaga patsientidel; 18...75 aastat CRSwNP-ga patsientidel), rassi/etnilise kuuluvuse, soo või kehamassiindeksi põhjal ei ole vaja annust muuta (vt lõik 4.2).

Neeru- ja maksakahjustus

Puuduvad neeru- või maksakahjustusega patsientidelt saadud farmakokineetilised või farmakodünaamilised andmed (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Omalizumabi ohutust on uuritud makaakidel, kuna omalizumab seondub sarnase afiinsusega makaagi ja inimese IgE-ga. Pärast korduvat subkutaanset või intravenooset manustamist avastati mõnel ahvil omalizumabi vastased antikehad. Samas ei täheldatud toksilisust, nagu näiteks immuunkompleksi poolt vahendatud haigust või komplemendist sõltuvat tsütotoksilisust. Makaakidel ei ilmnunud anafülaktilisi reaktsioone nuumrakkude lagunemise tõttu.

Primaatidel oli omalizumabi kuni 250 mg/kg annuste (vastavalt annustamistabelile soovituslikust suurimast lubatavast mg/kg kliinilisest annusest vähemalt 14 korda rohkem) pikaajaline manustamine hästi talutav (nii täiskasvanutel kui noorloomadel), välja arvatud annusega seotud ja vanusest sõltuv trombotsüütide arvu langus, mille suhtes olid tundlikumad noorloomad. Kontsentratsioon seerumis, mis on vajalik trombotsüütide arvu 50% languseks algväärtusest, oli täiskasvanud makaakidel ligikaudu 4...20 korda suurem oodatavast maksimaalsest kliinilisest kontsentratsioonist seerumis. Lisaks täheldati makaakidel akuutset hemorraagiat ja põletikku süstekohas.

Omalizumabiga ei ole kartsinogeensusuuringuid teostatud.

Makaakidega läbiviidud reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ei kutsunud subkutaansed annused kuni 75 mg/kg nädalas (4-nädalase perioodi vältel soovituslikust suurimast lubatavast mg/kg kliinilisest annusest vähemalt 8 korda rohkem) esile emaslooma mürgistust, embrüotoksilisust või teratogeensust, kui seda manustati kogu organogeneesi perioodi vältel, ega avaldanud ebasoodsat toimet loote või vastsündinu kasvule, kui seda manustati kogu gestatsiooni lõpuperioodi, poegimise ja imetamise vältel.

Omalizumab eritub makaakide rinnapiima. Omalizumabi sisaldus piimas moodustas 0,15% ravimi sisaldusest emaslooma seerumis.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Arginiinvesinikkloriid
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Histidiin
Polüsorbaat 20
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.

Ravimpreparaati võib 25 °C juures hoida kokku kuni 48 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Xolair 75 mg süstelahus süstlis (26G kinnitatud nõel, sinine süstlakaitse)

Xolair 75 mg süstelahus süstlis on saadaval 0,5 ml-se lahusena süstli silindris (I tüüpi klaas), mille külge on kinnitatud 26G (roostevabast terasest) nõel, (I tüüpi) kolvi punnkork ja nõelakate.

Pakendi suurused: 1 süstliga üksikpakendid ja 4 (4 x 1) või 10 (10 x 1) süstliga mitmikpakendid.

Xolair 75 mg süstelahus süstlis (27G kinnitatud nõel, sinine süstlakaitse)

Xolair 75 mg süstelahus süstlis on saadaval 0,5 ml-se lahusena süstli silindris (I tüüpi klaas), mille külge on kinnitatud 27G (roostevabast terasest) nõel, (I tüüpi) kolvi punnkork ja nõelakate.

Pakendi suurused: 1 süstliga üksikpakendid ja 3 (3 x 1) või 6 (6 x 1) süstliga mitmikpakendid.

Xolair 75 mg süstelahus pen-süstlis

Xolair 75 mg süstelahus pen-süstlis on saadaval 0,5 ml-se lahusena pen-süstli silindris (I tüüpi klaas), mille külge on kinnitatud 27G (roostevabast terasest) nõel, (I tüüpi) kolvi punnkork ja nõelakate.

Pakendi suurused: 1 pen-süstliga üksikpakendid ja 3 (3 x 1) või 6 (6 x 1) pen-süstliga mitmikpakendid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süstel

Ühekordne süstel on mõeldud individuaalseks kasutamiseks. Selle peab külmikust välja võtma 30 minutit enne süstimist, et see toatemperatuurini soojeneks.

Pen-süstel

Ühekordne pen-süstel on mõeldud individuaalseks kasutamiseks. Selle peab külmikust välja võtma 30 minutit enne süstimist, et see toatemperatuurini soojeneks.

Hävitamise juhised

Visake kasutatud süstel või pen-süstel otsekohe teravate esemete konteinerisse.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Xolair 75 mg süstelahus süstlis

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 süstelahus pen-süstlis

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. oktoober 2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. juuni 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xolair 150 mg süstelahus süstlis
Xolair 300 mg süstelahus süstlis
Xolair 150 mg süstelahus pen-süstlis
Xolair 300 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Xolair 150 mg süstelahus süstlis

Iga süstel sisaldab 150 mg omalizumabi* (*omalizumabum*) 1 ml-s lahuses.

Xolair 300 mg süstelahus süstlis

Iga süstel sisaldab 300 mg omalizumabi* (*omalizumabum*) 2 ml-s lahuses.

Xolair 150 mg süstelahus pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab 150 mg omalizumabi* (*omalizumabum*) 1 ml-s lahuses.

Xolair 300 mg süstelahus pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab 300 mg omalizumabi* (*omalizumabum*) 2 ml-s lahuses.

*Omalizumab on inimese monoklonaalne antikeha, mis on toodetud hiina hamstri munasarja rakuliinis (*Chinese hamster ovary*, CHO) rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)

Selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatupruunikaskollane süstelahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Allergiline astma

Xolair on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele ja lastele (6...<12-aastased).

Xolairi ravi kasutamist tuleb kaaluda üksnes patsientidel, kellel esineb tõestatud IgE (immunoglobuliin E) poolt vahendatud bronhiaalastma (vt lõik 4.2).

Täiskasvanud ja noorukid (12-aastased ja vanemad)

Xolair on näidustatud astma ägenemiste kontrolli tõhustamiseks kasutamisel täiendava ravina raske püsiva allergilise astmaga patsientidel, kellel on positiivne nahatest või *in vitro* reaktiivsus aastaringsele aeroallergeenile ning kellel on vähenenud kopsufunktsioon ($FEV_1 < 80\%$), samuti esineb sageli päevaseid sümptomeid või öiseid ärkamisi ning kellel on esinenud mitmeid dokumenteeritud raske astma ägenemisi hoolimata igapäevasest suurtes annustes inhaleeritavate glükokortikosteroidide pluss pikatoimelise inhaleeritava β_2 -agonisti kasutamisest.

Lapsed (6...<12-aastased)

Xolair on näidustatud täiendava ravina astma kontrolli tõhustamiseks raske püsiva allergilise astmaga patsientidel, kellel on positiivne nahatest või *in vitro* reaktiivsus aastaringsele aeroallergeenile ja kellel esineb sageli päevaseid sümptome või öiseid ärkamisi ning kellel on korduvalt esinenud dokumenteeritud raskeid astma ägenemisi hoolimata igapäevaselt suurtes annustes inhaleeritavate glükokortikosteroidide ja pikatoimelise inhaleeritava β_2 -agonisti kasutamisest.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (*chronic rhinosinusitis with nasal polyps*, CRSwNP)

Xolair on näidustatud täiendava ravimina koos ninasiseste kortikosteroididega raske kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi raviks täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad), kellel ravi ninasiseste kortikosteroididega ei anna piisavat ravivastust.

Krooniline spontaanne urtikaaria (*chronic spontaneous urticaria*, CSU)

Xolair on näidustatud lisaravina kroonilise spontaanse urtikaaria raviks täiskasvanutel ja lastel (12-aastased ja vanemad), kellel puudub piisav ravivastus H_1 -antihistamiinidele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama arst, kellel on raske püsiva astma, kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi (CRSwNP) või kroonilise spontaanse urtikaaria diagnoosimise ja ravi kogemus.

Annustamine

Allergiline astma ja krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

Omalizumabi sobiv annus ja manustamise sagedus nende seisundite korral määratakse enne ravi alustamist mõõdetud IgE algväärtuse (RÜ/ml) ja kehakaalu (kg) põhjal. Enne ravimi algannuse esmakordset manustamist peab mõõtma patsientide IgE taset mistahes müügiloleva seerumi üldise IgE sisalduse testi abil, et kindlaks teha õige annus. Nende tulemuste põhjal võidakse iga manustamiskorra puhul vajada omalizumabi annuses 75...600 mg 1...4 süstena.

Allergilise astmaga patsientidel ravieelse IgE tasemega alla 76 RÜ/ml on eeldatav kasu ravist vähene (vt lõik 5.1). Enne ravi alustamist peab ravi määrav arst olema veendunud, et täiskasvanud ja noorukieas patsiendil IgE tasemega alla 76 RÜ/ml ja lastel (6...<12-aastased) IgE tasemega alla 200 RÜ/ml on püsiv *in vitro* reaktiivsus (RAST) aastaringsele allergeenile.

Tabelis 1 on toodud ümberarvutamise skeem ning tabelites 2 ja 3 annustamisskeemid.

Omalizumabi ei tohi manustada patsientidele, kelle IgE algväärtus või kehakaal kilogrammides jääb väljapoole annustamistabelis toodud piire.

Maksimaalne soovitatav annus on 600 mg omalizumabi iga kahe nädala järel.

Tabel 1 Annuste ümberarvutamine süstlite/pen-süstlite* arvuks, süstete arvuks ja kogu süstemahuks iga manustamise puhul**

Annus (mg)	Süstlite/pen-süstlite* arv			Süstete arv	Kogu süstemaht (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 süstlis ega ükski Xolairi pen-süstli tugevus ei ole mõeldud kasutamiseks <12-aastastele lastele.

**Tabelis on toodud väikseim süstete arv patsiendile, siiski on võimalik vajaliku annuse saavutamiseks kasutada teisi süstlite/pen-süstlite kombinatsioone.

Tabel 2 MANUSTAMINE 4 NÄDALA JÄREL. Omalizumabi annused (milligrammides), mis manustatakse nahaaluse süstena 4 nädala järel

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

MANUSTAMINE 2 NÄDALA JÄREL
VT TABEL 3

* CRSwNP kesksesetesse uuringutesse ei kaasatud patsiente kehakaaluga alla 30 kg.

Tabel 3 MANUSTAMINE 2 NÄDALA JÄREL. Omalizumabi annused (milligrammides), mis manustatakse nahaaluse süstena 2 nädala järel

IgE algväärtus (RÜ/ml)	Kehakaal (kg)									
	≥20- 25*	>25- 30*	>30- 40	>40- 50	>50- 60	>60- 70	>70- 80	>80- 90	>90- 125	>125- 150
≥30-100	MANUSTAMINE 4 NÄDALA JÄREL VT TABEL 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700			225		375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	Annustamissoovitusteks on andmed puudulikud				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

* CRSwNP kesksetesse uuringutesse ei kaasatud patsiente kehakaaluga alla 30 kg.

Ravi kestus, jälgimine ja annuse kohandamine

Allergiline astma

Xolair on näidustatud pikaajalises ravis. Kliiniliste uuringute käigus on tõestatud, et raviefektiivsus saabub vähemalt 12...16 nädalat pärast ravi alustamist. 16 nädala möödudes Xolair-ravi alustamisest on vajalik arstipoolne raviefektiivsuse hindamine patsientidel enne järgnevate raviannuste manustamist. Otsus ravi jätkamise kohta omalizumabiga 16-nädalase perioodi järel või järgnevatel kordadel peaks põhinema asjaolul, kas astma üldises kontrollis on täheldatav märkimisväärne paranemine (vt lõik 5.1, Raviefektiivsuse üldine hindamine arsti poolt).

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

CRSwNP kliinilistes uuringutes täheldati muutusi ninapolüüptide skooris (*nasal polyps score*, NPS) ja ninakinnisuse skooris (*nasal congestion score*, NCS) 4. nädalal. Ravi jätkamise vajadust tuleb perioodiliselt üle hinnata vastavalt patsiendi haiguse raskusastmele ja sümptomite kontrolli tasemele.

Allergiline astma ja krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

Ravi lõpetamine viib üldiselt vaba IgE taseme tõusu ning sellega seotud sümptomite taastekkeni. Üld-IgE väärtus on tõusnud ravi ajal ning jääb kõrgeks kuni üks aasta pärast ravi lõpetamist. Sellest tulenevalt ei ole võimalik kasutada ravi ajal annuste määramiseks IgE taseme korduvat määramist. Annuste määramine vähem kui üheaastase ravi katkestamise järgselt peaks põhinema esialgsetel seerumi IgE tasemetel, mis mõõdeti enne ravi alustamist. Annuse määramiseks on võimalik kasutada korduvat seerumi üld-IgE taseme määramist juhul, kui ravist on möödunud üks aasta või enam.

Annuste korrigeerimine on vajalik suuremate kehakaalu muutuste korral (vt tabelid 2 ja 3).

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Soovitav annus on 300 mg subkutaanse süstena iga nelja nädala järel. Ühte 300 mg-st annust saab manustada ühe 300 mg-se subkutaanse süstena või kahe 150 mg-se süstena.

Ravi väljakirjutajal on soovitatav perioodiliselt hinnata edasise ravi vajalikkust.

Lõigus 5.1 on kirjeldatud kliinilistes uuringutes sellel näidustusel tehtud pika-ajalise ravi kogemust.

Patsientide erirühmad

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Omalizumabi kasutamise kohta üle 65-aastastel patsientidel on andmeid vähe, kuid ei ole tõestatud, et eakad patsiendid vajaksid erinevaid annuseid nooremate täiskasvanud patsientidega võrreldes.

Neeru- või maksakahjustus

Toimet omalizumabi farmakokineetikale neeru- ja maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Kuna omalizumabi kliirens kliiniliste annuste puhul on kõrgem retikuloendoteliaalsüsteemis (RES), on vähetõenäoline selle muutumine neeru- või maksakahjustuse korral. Kuna puuduvad kindlad soovitusel annustamise osas, tuleb omalizumabi manustada ettevaatlikkusega (vt lõik 4.4).

Lapsed

Omalizumabi ohutus ja efektiivsus allergilise astmaga patsientidel vanuses alla 6 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Omalizumabi ohutus ja efektiivsus CRSwNP-ga patsientidel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud.

Omalizumabi ohutus ja efektiivsus CSU korral patsientidel vanuses alla 12 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ainult subkutaanseks manustamiseks. Omalizumabi ei tohi manustada intravenoossel või intramuskulaarsel teel.

Xolair 300 mg süstlis ega ükski Xolairi pen-süstli tugevus ei ole mõeldud kasutamiseks <12-aastastele lastele. Xolair 75 mg süstlis ja Xolair 150 mg pen-süstlis võib kasutada allergilist astmat põdevatel 6...11-aastastel lastel.

Kui vajaliku annuse manustamiseks on vaja teha rohkem kui üks süst, peab süsted jaotama kahe või enama süstekoha vahel (tabel 1).

Patsiendid, kellel teadaolevalt pole anamneesis anafülaksiat, võivad Xolairi alates neljandast annusest ise manustada või neid võib süstida hooldaja, juhul kui arst seda sobivaks peab (vt lõik 4.4). Patsient või hooldaja peavad olema omandanud korrektse süstimistehnika ja ära tundma tõsiste allergiliste reaktsioonide varajased nähud ja sümptomid.

Patsiente või hooldajaid peab juhendama, kuidas vastavalt pakendi infolehe kasutusjuhiste süstida Xolairi täisannus.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldine

Omalizumab ei ole ette nähtud astma akuutse ägenemise, ägeda bronhospasmi või *status asthmaticus*'e raviks.

Omalizumabi ei ole uuritud hüperimmunoglobuliin E sündroomi või allergilise bronhopulmonaalse aspergilloosiga patsientidel või anafülaktiliste, sealhulgas toiduallergiast, atoopilisest dermatiidist või allergilisest riniidist tingitud reaktsioonide vältimiseks. Omalizumab ei ole näidustatud nende haigusseisundite raviks.

Ravi omalizumabiga ei ole uuritud autoimmuunhaiguste, immuunkompleksi poolt vahendatud haigusseisundite või olemasoleva neeru- või maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2). Omalizumabi peab nendele patsientidele manustama ettevaatusega.

Süsteemsete või inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamise järsk katkestamine pärast ravi alustamist omalizumabiga allergilise astma või CRSwNP ravis ei ole soovitatav. Kortikosteroidide annuse vähendamine peab toimuma arsti otsese järelevalve all ning see peab toimuma astmeliselt.

Immuunsüsteemi häired

I tüüpi allergilised reaktsioonid

Omalizumabi kasutamisel võivad tekkida I tüüpi lokaalsed või süsteemsed allergilised reaktsioonid, sealhulgas anafülaksia ja anafülaktiline šokk, isegi pärast pikka aega kestnud ravi. Siiski ilmnes enamik nendest reaktsioonidest 2 tunni jooksul pärast esimest või korduvat omalizumabi süsti, kuid mõned algasid ka hiljem kui 2 tundi ning isegi hiljem kui 24 tundi pärast süsti. Enamus anafülaktilistest reaktsioonidest ilmnes omalizumabi esimese kolme annuse manustamise jooksul. Seetõttu tuleb esimesed kolm annust manustada kas tervishoiutöötajal või tema juhendamisel. Omalizumabi manustamisel on suurem risk anafülaksia tekkeks patsientidel, kellel varasemalt on esinenud anafülaktilisi reaktsioone omalizumabi kasutamisest sõltumatult. Seetõttu peab teadaoleva anafülaksia anamneesiga patsiendile manustama omalizumabi tervishoiutöötaja, kellel peab alati pärast omalizumabi manustamist koheseks kasutamiseks olema käepärast ravimpreparaadid anafülaktiliste reaktsioonide raviks. Anafülaktilise või muu raske allergilise reaktsiooni ilmnemisel tuleb omalizumabi manustamine kohe katkestada ja sobiva raviga alustada. Patsiente tuleb teavitada, et sellised reaktsioonid on võimalikud ning allergiliste reaktsioonide ilmnemisel on vajalik kohene arstiabi.

Kliinilistes uuringutes on vähesel arvil patsientidel leitud omalizumabi vastaseid antikehi (vt lõik 4.8). Omalizumabi vastaste antikehade kliiniline olulisus ei ole hästi teada.

Seerumtõbi

Seerumtõbi ja seerumtõve-laadsed reaktsioonid, mis on hilist tüüpi (tüüp III) allergilised reaktsioonid, on esinenud humaniseeritud monoklonaalsete antikehadega, kaasa arvatud omalizumabiga ravitud patsientidel. Soovituslik patofüsioloogiline mehhanism seisneb immuunkomplekside moodustumises ja ladestumises vastuseks omalizumabi-vastaste antikehade tekkele. Reaktsiooni tüüpiline algus on enamasti 1...5 päeva peale esimest manustamiskorda või peale järgnevat süstimist, samuti peale pikaajalist ravi. Seerumtõvele viitavateks sümptomiteks on artriit/artralgia, lööve (urtikaaria või teised vormid), palavik ja lümfadenopaatia. Raviks või ennetavaks vahendiks võib kasutada antihistamiine ja kortikosteroide, ja patsiente tuleb teavitada võimalike sümptomite tekkimise korral, sellest teatamise vajalikkusest.

Churgi-Straussi sündroom ja hüpereosinofiilne sündroom

Raske astmaga patsientidel võib harva esineda süsteemne hüpereosinofiilne sündroom või allergiline eosinofiilne granulomatoosne vaskuliit (Churgi-Straussi sündroom), neid mõlemaid ravitakse tavaliselt süsteemsete kortikosteroididega.

Harvadel juhtudel võivad astmavastast ravi, kaasa arvatud omalizumabi saavatel patsientidel esineda või välja kujuneda süsteemne eosinofiilia ja vaskuliit. Need juhtumid on tavaliselt seotud suukaudse kortikosteroidravi vähendamisega.

Nende patsientide puhul peavad arstid olema valvsad märkimisväärse eosinofiilia, vaskuliitilise lööbe, kopsusümptomite halvenemise, ninakõrvalurgete häirete, südame komplikatsioonide ja/või neuropaatia ilmnemise suhtes.

Omalizumab-ravi katkestamist tuleb kaaluda kõigi eelnevalt nimetatud raskete immuunsüsteemi häirete korral.

Parasitaarsed (helmintidest põhjustatud) infektsioonid

IgE võib osaleda immuunreaktsioonis mõnede parasitaarsete infektsioonide suhtes. Krooniliselt kõrge parasitaarse infektsiooni riskiga patsientidel näitas platseebokontrolliga uuring allergiaga patsientidel infektsiooni esinemissageduse vähest suurenemist omalizumabi kasutamisel, kuigi infektsiooni kulg, raskus ja ravile reageerimine ei muutunud. Üldises kliinilises programmis, mis ei olnud mõeldud selliste infektsioonide avastamiseks, oli parasitaarsete infektsioonide esinemissagedus alla 1 juhu 1000 patsiendi kohta. Siiski peaks kõrge parasitaarse infektsiooni riskiga patsientide puhul olema ettevaatlik, eriti endeemilistesse piirkondadesse reisimisel. Kui patsiendid ei reageeri soovitatud antiparasitaarsele ravile, tuleb kaaluda omalizumabiga tehtava ravi lõpetamist.

Lateksile tundlikud inimesed (süstel)

Selle süstli eemaldatav nõelakate sisaldab loodusliku lateksi derivaati. Senini pole nõelakattes täheldatud looduslikku lateksit. Siiski pole uuritud süstlis Xolair süstelahuse kasutamist lateksile tundlikel inimestel ja seetõttu ei saa välistada potentsiaalset ülitundlikkuse riski.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

IgE võib olla seotud immuunvastuse tekkega teatud ussnugiliste infektsioonidele, seetõttu võib omalizumab kaudselt vähendada helmintooside või teiste parasitaarsete infektsioonide raviks kasutatavate ravimpreparaatide efektiivsust (vt lõik 4.4).

Omalizumabi eliminatsioonis ei osale tsütokroom P450 ensüümid, väljavoolupumbad ja valkudega sidumise mehhanismid; siiski esineb väike võimalus koostoimete tekkeks. Omalizumabi koostoimete kohta ravimpreparaatide või vaktsiinidega pole uuringuid läbi viidud. Ei ole farmakoloogilist põhjust arvata, et astma, CRSwNP või CSU raviks sageli kasutatavatel ravimpreparaatidel oleks koostoimeid omalizumabiga.

Allergiline astma

Kliinilistes uuringutes kasutati omalizumabi sageli koos inhaleeritavate ja suukaudsete glükokortikosteroidide, inhaleeritavate lühi- ja pikatoimeliste beeta-agonistide, leukotrieni retseptorite antagonistide, teofüllinide ja suukaudsete antihistamiinsete ravimitega. Ei ole tõendeid omalizumabi ohutuse muutumisest nende sageli kasutatavate astmavastaste ravimite samaaegsel manustamisel. Omalizumabi kasutamise kohta kombinatsioonis spetsiifilise immuunraviga (hüposensibiliseeriv ravi) on vähe andmeid. Kliinilises uuringus, kus omalizumabi manustati koos immuunteraapiaga, ei leitud ohutuse ning efektiivsuse osas erinevusi võrreldes omalizumabi kombinatsioonis spetsiifilise immuunteraapiaga ja omalizumabi üksinda.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

Kliinilistes uuringutes kasutati omalizumabi koos mometasooni ninaspreiga vastavalt protokollile. Teised sageli kooskasutatavad ravimid on ninasisesed kortikosteroidid, bronhodilataatorid, antihistamiinid, leukotrieeni retseptori antagonistid, adrenergilised/sümpatomimeetilised ained ja paiksed ninaanestetikumid. Puudusid viited, et omalizumabi ohutus oleks nende teiste sageli kasutatavate ravimite kooskasutamise tõttu muutunud.

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

CSU kliinilistes uuringutes kasutati omalizumabi koos antihistamiinide (anti-H₁, anti-H₂) ja leukotrieeni retseptorite antagonistidega (LTRAd). Puuduvad tõendid, et omalizumabi ohutus muutub nende ravimpreparaatidega kooskasutamisel võrreldes omalizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga allergilise astma korral. Lisaks näitas populatsiooni farmakokineetiline analüüs, et H₂-antihistamiinidel ja LTRAdel puudub oluline toime omalizumabi farmakokineetikale (vt lõik 5.2).

Lapsed

CSU kliinilistes uuringutes said mõned 12- kuni 17-aastased patsiendid omalizumabi koos antihistamiinide (anti-H₁, anti-H₂) ja LTRAdega. Alla 12-aastastel lastel ei ole uuringuid tehtud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedusregistril ja turuletulekujärgsetel spontaansetel raportitel põhinevad mõõdukalt hulgal andmed rasedatel (ligikaudu 300...1000 raseduse tulemust) ei viita väärarengutele ega loote/vastsündinu toksilisusele. Prospektiivse rasedusregistri uuringu (EXPECT) tulemused omalizumabi saanud 250 astmaga rasedal näitasid, et raskete kaasasündinud anomaaliate esinemine oli uuringu EXPECT patsientidel ja võrdlusrühma (mõõdukas ja raske astma) patsientidel sarnane (8,1% vs 8,9%). Andmete tõlgendamist võivad mõjutada uuringu metodoloogilised piirangud, sealhulgas väike valim ja mitterandomiseeritud ülesehitus.

Omalizumab läbib platsentaarbarjääri. Siiski, loomkatsed ei näita ei otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Primaatidel on omalizumabi seostatud vanusest sõltuva trombotsüütide arvu langusega, suhteline tundlikkus oli suurem noorloomadel (vt lõik 5.3).

Kliinilise vajaduse korral võib kaaluda omalizumabi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Rinnapiimas esineb immunoglobuliin G-d ja seetõttu võib eeldada, et omalizumab jõuab rinnapiima. Olemasolevad andmed primaatidel on näidanud, et omalizumab eritub piima (vt lõik 5.3).

Uuringus EXPECT, kus 154 imikut puutus kokku omalizumabiga raseduse ajal ja imetamise kaudu, ei ilmnenud imetataval lapsel kõrvaltoimeid. Andmete tõlgendamist võivad mõjutada uuringu metodoloogilised piirangud, sealhulgas väike valim ja mitterandomiseeritud ülesehitus.

Suukaudselt manustatuna lõhustatakse immunoglobuliin G valgud soolestiku protolüüsiga ja neil on madal biosaadavus. Ei ole oodata mõju imetavatele vastsündinutele/imikutele. Seetõttu võib kliinilise vajaduse korral kaaluda omalizumabi kasutamist imetamise ajal.

Fertiilsus

Puuduvad andmed omalizumabi toime kohta inimeste fertiilsusele. Pärast korduvat omalizumabi kuni 75 mg/kg annustamist ei täheldatud isas- või emasloomadel spetsiifilise disainiga primaatide mittekliinilistes fertiilsuse ega sigivuse uuringutes fertiilsuse kahjustust. Lisaks ei täheldatud genotoksilist toimet eraldi teostatud mittekliinilises genotoksilisuse uuringus.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Omalizumab ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Allergiline astma ja krooniline ninapoliüüridega rinosinusiit (CRSwNP)

Ohutusandmete kokkuvõte

Täiskasvanutel ja noorukitel vanuses 12 aastat ja enam olid allergilise astma kliinilistes uuringutes kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks peavalud ning süstekoha reaktsioonid, sealhulgas süstekoha valu, turse, punetus, sügelus. 6...<12-aastastel lastel kliinilistes uuringutes kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks olid peavalu, püreeksia ja valu ülakõhu piirkonnas. Enamik kõrvaltoimeid oli kerge või keskmise raskusega. 18-aastastel ja vanematel CRSwNP-ga patsientidel kliinilistes uuringutes kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks olid peavalu, pearinglus, artralgia, valu ülakõhu piirkonnas ja süstekoha reaktsioonid.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 4 on MedDRA-süsteemi organklasside ja esinemissageduse konventsiooni järgi loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati kõigi allergilise astma ja CRSwNP kliinilistes uuringutes Xolairiga ravitud patsientidel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on toodud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\,000$). Turuletulekujärgsetel teadetel on esinemissageduseks märgitud teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 4 Kõrvaltoimed allergilise astma ja CRSwNP ravis

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Aeg-ajalt	Farüngiit
Harv	Parasitaarne infektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Teadmata	Idiopaatiline trombotsütopeenia, sealhulgas ägedad juhud
Immuunsüsteemi häired	
Harv	Anafülaktiline reaktsioon, muud rasked allergilised seisundid, omalizumabivastaste antikehade teke
Teadmata	Seerumtõbi, millega võib kaasneda palavik ja lümfadenopaatia
Närvisüsteemi häired	
Sage	Peavalu*
Aeg-ajalt	Sünkoop, paresteesia, somnolentsus, pearinglus [#]
Vaskulaarsed häired	
Aeg-ajalt	Posturaalne hüpotensioon, õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Aeg-ajalt	Allergiline bronhospasm, köha
Harv	Larüngödeem
Teadmata	Allergiline granulomatoosne vaskuliit (st Churgi-Straussi sündroom)
Seedetrakti häired	
Sage	Valu ülakõhu piirkonnas** [#]
Aeg-ajalt	Düspepsia nähud ja sümptomid, kõhulahtisus, iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Valgustundlikkus, urtikaaria, lööve, sügelus
Harv	Angioödeem
Teadmata	Alopeetsia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Sage	Artralgia†
Harv	Süsteemne erütematoosne luupus
Teadmata	Müalgia, liigeste turse
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Püreeksia**
Sage	Süstekoha reaktsioonid, nagu turse, punetus, valu, sügelus
Aeg-ajalt	Gripitaoline haigus, käsivarte turse, kehakaalu suurenemine, väsimus

*: Väga sage 6 kuni <12-aastastel lastel

** : 6 kuni <12-aastastel lastel

[#]: Sage ninapolüüpide uuringutes

†: Teadmata allergilise astma uuringutes

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Ohutusandmete kokkuvõte

Omalizumabi ohutust ja taluvust uuriti annustega 75 mg, 150 mg ja 300 mg manustatuna iga nelja nädala järel 975 CSU patsiendile, kellest 242 said platseebot. Kokku raviti 733 patsienti kuni 12 nädalat omalizumabiga ning 490 patsienti kuni 24 nädalat. Nendest patsientidest 412 said ravi kuni 12 nädalat ning 333 patsienti kuni 24 nädalat annuses 300 mg.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

CSU näidustuse korral esinenud kõrvaltoimed erineva annuse ja ravirühmade järgi (olulised erinevused riskifaktorid, kaasuvad haigused, kaasuvad ravimid ning vanused [nt astmauuringusse olid kaasatud lapsed vanuses 6...12 aastat]) on näidatud eraldi tabelis (tabel 5).

Tabelis 5 on loetletud kõrvaltoimed (kõrvaltoimed, mis esinevad $\geq 1\%$ patsientidel mis tahes rühmas ning $\geq 2\%$ sagedamini mis tahes omalizumabi rühmas võrreldes platseeboga (pärast meditsiinilist hinnangut)), millest teatati 300 mg annuse korral kolme III faasi uuringu koondandmetes. Esitatud kõrvaltoimed on jagatud kahte rühma: 12-nädalase ja 24-nädalase raviperioodi jooksul ilmnenu kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed on esitatud MedDRA-süsteemi organklasside järgi. Igas organklassis on kõrvaltoimed järjestatud vastavalt esinemissagedusele, kõige sagedasemad kõrvaltoimed toodud eespool. Esinemissageduste kategooriad on iga kõrvaltoime puhul esitatud vastavalt järgmisele konventsioonile: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 5 Kõrvaltoimed CSU ohutuse koondandmetest (päev 1 kuni nädal 24) 300 mg omalizumabi korral

Nädal 12	Omalizumabi uuringud 1, 2 ja 3		Esinemissagedus
	Koondandmed		
	Platseebo N=242	300 mg N=412	
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Sinusiit	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Sage
Närvisüsteemi häired			
Peavalu	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Artralgia	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Süstekoha reaktsioonid*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Sage
Nädal 24	Omalizumabi uuringud 1 ja 3		Esinemissagedus
	Koondandmed		
	Platseebo N=163	300 mg N=333	
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Ülemiste hingamisteede infektsioon	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Sage

* Olgugi et platseeboga puudus 2%-line erinevus, kaasati süstekoha reaktsioonid kõrvaltoimetusse, sest kõiki juhte käsitleti kui põhjuslikku seost uuringuravimiga.

48-nädalases uuringus said 81 CSU patsienti 300 mg omalizumabi iga nelja nädala tagant (vt lõik 5.1). Pikaajalisel kasutamisel ilmnenu ohutusprofiil oli sarnane 24-nädalases CSU uuringus sedastatud ohutusprofiiliga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immuunsüsteemi häired

Lisainformatsioon vt lõik 4.4.

Anafülaksia

Kliinilistes uuringutes esines anafülaktilise reaktsioone harva. Siiski on turuletulekujärgselt kogutud andmetest leitud kumulatiivse päringuga 898 anafülaksia juhtu. Võttes arvesse, et summaarne ravi kestus on hinnanguliselt 566 923 patsiendiaastat, on raporteeritud juhtude põhjal esinemissagedus ligikaudu 0,20%.

Arteriaalsed trombemboolsed tüsistused (ATE)

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ja käimasoleva vaatlusuuringu vaheanalüüsi käigus täheldati arteriaalsete trombemboolsete tüsistuste osas arvilise tasakaalu puudumist. Definitsiooni järgi arvati liit-tulemusnäitaja ATE hulka insult, transitoorne isheemiline atakk, müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia ja kardiovaskulaarne surm (mille hulka arvati ka surm teadmata põhjusel). Vaatlusuuringu lõplikus analüüsis oli ATE esinemismäär 1000 patsiendi kohta Xolair-ravi saanud patsientide hulgas 7,52 (115/15 286 patsiendi kohta aastas) ja kontrollrühma patsientide hulgas 5,12 (51/9963 patsiendi kohta aastas). Peamiste südameveresoonkonna riskitegurite mitmemõõtmelise analüüsi põhjal oli riskisuhe 1,32 (95% usaldusvahemik 0,91...1,91). Kõigi 8 nädalat või kauem kestnud randomiseeritud, topeltpimedate, platseebokontrolliga kliiniliste uuringute eraldiseisval metaanalüüsil oli ATE määr 1000 patsiendiaasta kohta Xolairiga ravitud patsientide rühmas 2,69 (5/1856 patsiendi kohta aastas) ja platseeborühmas 2,38 (4/1680 patsiendi kohta aastas) (kordaja suhe 1,13, 95% usaldusvahemik 0,24...5,71).

Trombotsüüdid

Kliinilistes uuringutes oli vähestel patsientidel trombotsüütide arv allpool laboratoorse normi alumist piiri. Turuletulekujärgselt on üksikjuhtudel teatatud idiopaatilise trombotsütoopenia juhtudest, sealhulgas ägedatest juhtudest.

Parasitaarsed infektsioonid

Krooniliselt kõrge parasitaarse infektsiooni riskiga allergiaga patsientidel näitas platseebokontrolliga uuring infektsiooni esinemissageduse vähest arvilist suurenemist omalizumabi kasutamisel, mis ei olnud statistiliselt oluline. Infektsiooni kulg, raskus ja ravile reageerimine ei muutunud (vt lõik 4.4).

Süsteemne erütematoosne luupus

Mõõduka kuni raske astmaga ja kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientidel on teatatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt süsteemse erütematoosse luupuse juhtudest. Süsteemse erütematoosse luupuse patogenees ei ole selge.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Xolairi maksimaalne talutav annus ei ole kindlaks tehtud. Annust limiteerivat mürgistust ei ole tekkinud ühekordsete kuni 4000 mg intravenoossete annuste manustamisel. Suurim kumulatiivne annus oli 44 000 mg, mis manustati 20 nädala jooksul ning sellega ei kaasnenud ebasoodsaid ägedaid toimeid.

Ravimi üleannustamise kahtluse korral on vajalik patsiendi jälgimine mittetavapäraste ilmingute ja sümptomite osas. Vajalik on asjakohase meditsiinilise abi otsimine ning rakendamine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, teised süsteemse toimega hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, ATC-kood: R03DX05

Allergiline astma ja krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

Toimemehhanism

Omalizumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil saadud humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub selektiivselt inimese immunoglobuliin E-ga (IgE) ja hoiab ära IgE seondumise FcεRI retseptoriga (suure afiinsusega IgE retseptor) basofiilidel ja nuumrakkudel, vähendades seeläbi vaba IgE hulka, mis võib vallandada allergia kaskaadi. Antikeha on IgG1 kapa, mis koosneb inimese antikeha struktuuridest ja närilise komplementaarsetest regioonidest ning mis seondub IgE-ga.

Atoopiliste isikute ravi omalizumabiga viis FcεRI retseptorite ekspressiooni märkimisväärse vähenemiseni basofiilidel. Omalizumab inhibeerib IgE-vahendatud põletikku, mida tõendab veres ja kudedes olevate eosinofiilide ja põletikumediaatorite sisalduse vähenemine, sealhulgas IL-4, IL-5 ja IL-13 sisalduse langus läbi kaasasündinud, omandatud ja mitte-immuunrakkude.

Farmakodünaamilised toimed

Allergiline astma

Pärast stimulatsiooni allergeeniga *in vitro* vähenes histamiini vabanemine omalizumabiga ravi saanud isikutelt isoleeritud basofiilidest ligikaudu 90% võrreldes ravieelsete väärtustega.

Kliinilistes uuringutes allergilise astmaga patsientidel vähenes seerumi vaba IgE sisaldus annusest sõltuvalt ühe tunni jooksul pärast esimest annust, mis jäi püsima annuste manustamise vahepeal. Üks aasta pärast omalizumabiga ravi lõppu olid taastunud IgE sisalduse ravieelsed väärtused, pärast ravimpreparaadi eliminatsiooni organismist tagasilöögiefekti ei täheldatud.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

CRSwNP-ga patsientide kliinilistes uuringutes põhjustas ravi omalizumabiga seerumi vaba IgE vähenemist (ligikaudu 95%) ja seerumi kogu IgE tasemete suurenemist, sarnasel määral nagu täheldati allergilise astmaga patsientidel. Kogu seerumi IgE taseme tõus suurenes omalizumabi-IgE komplekside moodustumise tõttu, millel on võrreldes vaba IgE-ga aeglasem eritumiskiirus.

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Toimemehhanism

Omalizumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil saadud humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub selektiivselt inimese immunoglobuliin E-ga (IgE). Antikeha on IgG1 kapa, mis koosneb inimese antikeha struktuuridest ja närilise komplementaarsetest regioonidest ning mis seondub IgE-ga. Sellest tulenevalt toimub IgE retseptorite (FcεRI) ekspressiooni vähenemine rakkudel. Ei ole täielikult selge, kuidas selle tagajärjel paranevad CSU sümptomid.

Farmakodünaamilised toimed

CSU patsientidega kliinilistes uuringutes täheldati maksimaalne vaba IgE langus 3 päeva pärast esimese subkutaanse annuse manustamist. Pärast korduvat manustamist üks kord 4 nädala jooksul jäid annuse-eelsed seerumi vaba IgE tasemed stabiilseteks raviperioodil 12 ja 24 nädala vahel. Pärast omalizumabiga ravi katkestamist suurenesid vaba IgE tasemed ravi-eelsele tasemele 16-nädalase ravivaba jälgimisperioodi jooksul.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Allergiline astma

≥12-aastased täiskasvanud ja noorukid

Omalizumabi efektiivsust ja ohutust demonstreeriti 28-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (uuring 1), kus osales 419 raske allergilise astmaga patsienti vanuses 12...79 eluaastat, kellel oli vähenenud kopsufunktsioon (FEV₁ 40...80% normist) ja kontroll astmanähtude üle oli puudulik hoolimata suures annuses inhaleeritavate glükokortikosteroidide ja pikatoimelise β₂-agonisti kasutamisest. Sobilikel patsientidel oli esinenud süsteemset glükokortikosteroidravi vajavaid korduva astma ägenemisi või nad olid olnud hospitaliseeritud või pöördunud vastuvõtuosakonda raske astma ägenemise tõttu viimase aasta jooksul hoolimata pidevast ravist suures annuses inhaleeritavate glükokortikosteroidide ja pikatoimelise β₂-agonistiga. Subkutaanset omalizumabi või platseebot manustati täiendava ravina lisaks >1000 mikrogrammile beklometasondipropionaadile (või samaväärsele ravimile) pluss pikatoimelisele β₂-agonistile. Säilitusravi suukaudse glükokortikosteroidi, teofüllini ja leukotrieeni modifikaatoriga oli lubatud (vastavalt 22%, 27% ja 35% patsientidest).

Esmane tulemusnäitaja oli astma ägenemiste sagedus, mis vajasis ravi süsteemsete glükokortikosteroididega. Omalizumabi toime vähenes astma ägenemiste sagedus 19% (p = 0,153). Muud tähelepanekud, mis olid statistiliselt olulised (p<0,05) omalizumabi kasuks, olid raskete ägenemiste (kus patsiendi kopsufunktsioon langes alla 60% isiklikust parimast väärtusest ja vajab ravi süsteemsete glükokortikosteroididega) ning astmaga seotud erakorraliste visiitide (hospitaliseerimised, pöördumised vastuvõtuosakonda ja plaanivälised arstivisiidid) vähenemine ning arsti üldhinnang ravi efektiivsusele, astmaga seotud elukvaliteedi (AQL), astmanähtude ja kopsufunktsiooni paranemine.

Alagrupi analüüsil selgus, et üldise ravieelse IgE sisaldusega ≥76 RÜ/ml patsientidel on suurem tõenäosus saada ravist omalizumabiga kliiniliselt märkimisväärset kasu. Uuringus 1 vähenes neil patsientidel omalizumabi toime astma ägenemiste sagedus 40% (p=0,002). Lisaks saavutas omalizumabi raske astma programmis kliiniliselt märkimisväärse ravivastuse rohkem patsiente nende seas, kellel oli üldine IgE sisaldus ≥76 RÜ/ml. Tabelis 6 on toodud uuringu 1 tulemused kogu populatsiooni kohta.

Tabel 6 Uuringu 1 tulemused

	Kogu uuringu 1 populatsioon	
	Omalizumab N=209	Platseebo N=210
Astma ägenemised		
Sagedus 28-nädalase perioodi kohta	0,74	0,92
% vähenemine, sageduse suhte	19,4%, p = 0,153	
p-väärtus		
Ranked astma ägenemised		
Sagedus 28-nädalase perioodi kohta	0,24	0,48
% vähenemine, sageduse suhte	50,1%, p = 0,002	
p-väärtus		
Erakorralised visiidid		
Sagedus 28-nädalase perioodi kohta	0,24	0,43
% vähenemine, sageduse suhte	43,9%, p = 0,038	
p-väärtus		
Arsti üldine hinnang		
Ravile reageerinute %*	60,5%	42,8%
p-väärtus**	<0,001	
AQL paranemine		
Patsientide %, kelle paranemine oli	60,8%	47,8%
≥0,5		
p-väärtus	0,008	

* märgatav paranemine või täielik kontroll

** üldhinnangu jaotuse p-väärtus

Uuringus 2 hinnati omalizumabi efektiivsust ja ohutust 312 raske allergilise astmaga patsiendil, mis ühtib uuringu 1 populatsiooniga. Selles avatud uuringus viis ravi omalizumabiga kliiniliselt oluliste astma ägenemiste sageduse 61% vähenemiseni võrreldes ainult hetkel kasutatava astmaraviga.

Omalizumabi efektiivsust ja ohutust raske püsiva astmaga patsientidel on hinnatud neljas täiendavas suures platseebokontrolliga toetavas uuringus kestusega 28 kuni 52 nädalat, kus osales 1722 täiskasvanut ja noorukit (uuringud 3, 4, 5, 6). Enamikel patsientidel puudus piisav kontroll astma üle, kuid nad said vähem kaasuvaid astmaravimeid kui uuringutes 1 või 2 osalenud patsiendid. Uuringutes 3...5 oli esmaseks tulemusnäitajaks astma ägenemine, samal ajal kui uuringus 6 hinnati esmajoonelise inhaleeritava glükokortikosteroidi vajaduse vähenemist.

Uuringutes 3, 4 ja 5 osalenud omalizumabiga ravitud patsientidel vähenes astma ägenemiste sagedus võrreldes platseeboga vastavalt 37,5% (p=0,027), 40,3% (p=0,001) ja 57,6% (p<0,001).

Uuringus 6 sai oluliselt rohkem omalizumabi kasutatavaid raske allergilise astmaga patsiente vähendada flutikasooni annust ≤500 mikrogrammini/päevas, ilma et oleks halvenenud astmakontroll (60,3%), kui platseebogrupis (45,8%, p<0,05).

Elukvaliteedi skoori hindamiseks kasutati Juniperi astmaga seotud elukvaliteedi hindamise küsimustikku. Kõigis kuues uuringus täheldati omalizumabi saanud patsientidel elukvaliteedi skoori statistiliselt olulist paranemist algväärtusest platseebo- või kontrollgrupiga võrreldes.

Arsti üldhinnang ravi efektiivsusele:

Viies ülalnimetatud uuringus kasutati arsti üldist hinnangut kui raviarsti poolt antud mitmekülgset hinnangut astma kontrollile. Arst võttis arvesse ekspiratoorse tippvoolu (PEF) väärtusi, päeval ja öösel esinevaid sümptomeid, hooravimi kasutamist, spiromeetria tulemusi ja ägenemisi. Kõigis viies uuringus saavutas oluliselt suurem arv omalizumabiga ravi saanud patsiente märgatava paranemise või täieliku kontrolli astma üle platseebo saanud patsientidega võrreldes.

6...<12-aastased lapsed

Esmased ohutuse ja efektiivsuse andmed, mis toetavad omalizumabi kasutamist 6...<12-aastastel lastel, pärinevad randomiseeritud, topeltpimedast, platseebo-kontrollitud, mitmekeskuselisest uuringust (uuring 7).

Uuring 7 oli platseebo-kontrollitud uuring, kuhu oli kaasatud spetsiifiline näidustustes kirjeldatud patsientide alagrupp (N=235), keda raviti kõrgete annuste inhaleeritavate kortikosteroididega (≥ 500 µg/päevas flutikasooni ekvivalent) pluss pikatoimeline β -agonist.

Kliiniliselt oluline ägenemine oli määratletud kui uurija kliinilise hinnangu alusel astma sümptomite halvenemine, mis vajab püsiravina kasutatava inhaleeritava glükokortikosteroidi annuse kahekordistamist vähemalt kolmel päeval ja/või päästvat ravi süsteemse (suukaudse või veenisisesse) glükokortikosteroidiga vähemalt 3 päeval.

Patsientide alagrupis, keda raviti kõrgete annuste inhaleeritavate kortikosteroididega, esines omalizumabi grupis statistiliselt oluliselt vähem astma ägenemisi, kui platseebo grupis. 24 nädala jooksul esines omalizumabi grupis 34% (sageduse suhe 0,662, $p = 0,047$) vähem astma ägenemisi kui platseebo grupis. Teise topeltpimeda 28-nädalase raviperioodi käigus ilmnes omalizumabi grupis 63% (sageduse suhe 0,37, $p < 0,001$) langus võrreldes platseebo grupiga.

52-nädalase topeltpimeda raviperioodi jooksul (sisaldas 24-nädalast fikseeritud doosiga steroidide faasi ja 28-nädalast steroidide kohandamise faasi) esines ravigruppide vahel 50% (sageduse suhe 0,504, $p < 0,001$) erinevus ägenemiste suhtelise languse osas omalizumabi grupis.

52-nädalase raviperioodi lõpus esines omalizumabi grupis suurem langus β -agonistide esmaabi vajaduses kui platseebo grupis, kuigi erinevus ravigruppide vahel ei olnud statistiliselt oluline. Ravi efektiivsuse hindamine 52-nädalase topeltpimeda raviperioodi lõpus kõrgete annuste inhaleeritavate kortikosteroidide pluss pikatoimeliste β -agonistidega ravitud ägedalt haigestunud patsientide alagrupis näitas, et patsiente, kes hindasid ravi tulemusi „suurepäraseks“, oli proportsionaalselt rohkem ja patsiente, kes hindasid ravi tulemusi „mõõdukaks“ või „ebarahuldavaks“, oli proportsionaalselt vähem omalizumabi grupis kui platseebo grupis. Gruppidevaheline erinevus oli statistiliselt oluline, ($p < 0,001$), kuid subjektiivse Elu Kvaliteedi (Quality of Life) hinnangul omalizumabi grupi ja platseebo grupi patsientide vahel ei olnud erinevusi.

Krooniline ninapolüüptidega rinosinusiit (CRSwNP)

Omalizumabi efektiivsust ja ohutust hinnati CRSwNP-ga patsientidel kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (tabel 8). Patsiendid said omalizumabi või platseebot nahaaluse süstena iga 2 või 4 nädala järel (vt lõik 4.2). Kõik patsiendid said taustaviks ninasiseselt mometasooni kogu uuringu jooksul. Uuringuga liitumiseks ei olnud vajalik eelnev ninakõrvalkoobaste operatsioon ega eelnev süsteemne kortikosteroidide kasutamine. Patsiendid said omalizumabi või platseebot 24 nädalat, millele järgnes 4-nädalane jälgimisperiood. Demograafilised ja ravieelsed näitajad, sealhulgas allergilised kaasuvad haigused, on esitatud tabelis 7.

Tabel 7 Ninapolüüptide uuringute demograafilised ja ravieelsed näitajad

Näitaja	1. ninapolüüptide uuring N=138	2. ninapolüüptide uuring N=127
Keskmine vanus (aastad) (SD)	5,10 (13,2)	50,1 (11,9)
% meessoost	63,8	65,4
Eelneval aastal süsteemseid kortikosteroidide kasutanud patsiendid (%)	18,8	26,0
Kahepoolne endoskoopiline ninapolüübi skoor (NPS): keskmine (SD), vahemik 0...8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Ninakinnisuse skoor (NCS): keskmine (SD), vahemik 0...3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Lõhnataju skoor: keskmine (SD), vahemik 0...3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
SNOT-22 koguskoor: keskmine (SD), vahemik 0...110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Vere eosinofiilid (rakud/ μ l): keskmine (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Kogu IgE IU/ml: keskmine (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
Kerge (%)	37,8	32,5
Mõõdukas (%)	58,1	58,4
Raske (%)	4,1	9,1
Aspiriin-indutseeritud hingamisteede haigus (%)	19,6	35,4
Allergiline riniit	43,5	42,5

SD = standardhälve; SNOT-22 = siinuste-nina tulemustesti 22 küsimustik; IgE = immunoglobuliin E; IU = rahvusvaheline ühik. NPS, NCS ja SNOT-22 puhul tähendavad kõrgemad skoorid raskemat haigust.

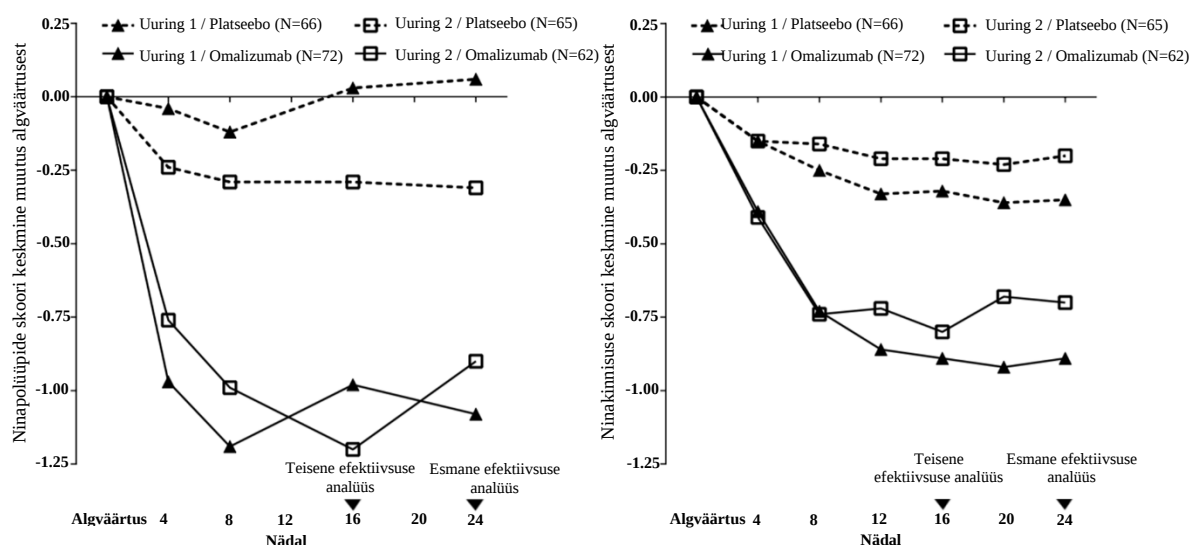
Peamised kaastulemusnäitajad olid kahepoolne ninapolüüptide skoor (NPS) ja igapäevane keskmine ninakinnisuse skoor (NCS) 24. nädalal. Mõlemas, nii 1. kui 2. ninapolüüptide uuringus täheldati omalizumabi saanud patsientidel 24. nädalal statistiliselt olulist tulemuste paranemist algväärtusest NPS-s ja nädala keskmises NCS-s, võrreldes platseebot saanud patsientidega. 1. ja 2. ninapolüüptide uuringu tulemused on toodud tabelis 8.

Tabel 8 Kliiniliste skooride muutus algväärtusest 24. nädalal 1. ninapolüüpide uuringus, 2. ninapolüüpide uuringus ja koondandmetes

	1. ninapolüüpide uuring		2. ninapolüüpide uuring		Ninapolüüpide koondtulemused	
	Platseebo	Omalizumab	Platseebo	Omalizumab	Platseebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Ninapolüüpide skoor						
Algväärtuse keskmine	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
LS keskmine muutus 24. nädalal	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Muutus (95% CI)	-1,14 (-1,59...-0,69)		-0,59 (-1,05...-0,12)		-0,86 (-1,18...-0,54)	
p-väärtus	<0,0001		0,0140		<0,0001	
7 päeva keskmine päevane ninakinnisuse skoor						
Algväärtuse keskmine	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
LS keskmine muutus 24. nädalal	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Muutus (95% CI)	-0,55 (-0,84...-0,25)		-0,50 (-0,80...-0,19)		-0,52 (-0,73...-0,31)	
p-väärtus	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Algväärtuse keskmine	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
LS keskmine muutus 24. nädalal	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Muutus (95% CI)	-1,91 (-2,85...-0,96)		-2,09 (-3,00...-1,18)		-1,98 (-2,63...-1,33)	
p-väärtus	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Algväärtuse keskmine	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
LS keskmine muutus 24. nädalal	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Muutus (95% CI)	-16,12 (-21,86...-10,38)		-15,04 (-21,26...-8,82)		-15,36 (-19,57...-11,16)	
p-väärtus (MID = 8.9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Algväärtuse keskmine	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
LS keskmine muutus 24. nädalal	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Muutus (95% CI)	3,81 (1,38...6,24)		3,86 (1,57...6,15)		3,84 (2,17...5,51)	
p-väärtus	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=vähimruut; CI = usaldusintervall; TNSS = kogu ninasümptomite skoor; SNOT-22 = siinuste-nina tulemustesti 22 küsimustik; UPSIT = Pennsylvania Ülikooli lõhna tuvastamise test; MID = minimaalne oluline erinevus.

Joonis 1 Ninakinnisuse skoori ja ninapolüüpide skoori keskmine muutus algväärtusest ravirühmade lõikes 1. ja 2. ninapolüüpide uuringus



Päästeravimite (süsteemsed kortikosteroidid ≥ 3 järjestikuse päeva või nina polüpektomia) eelnevalt määratud koondanalüüsis 24 ravinädala jooksul oli päästeravimit vajanud patsientide protsent madalam omalizumabi kui platseebo rühmas (vastavalt 2,3% ja 6,2%). Riskitiheduste suhe päästeravimi võtmise kohta oli omalizumabil võrreldes platseeboga 0,38 (95% CI: 0,10...1,49). Kummaski uuringus ei teatatud ninakõrvalkoobaste operatsioonidest.

Avatud rühmaga jätku-uuringus hinnati omalizumabi pikaajalist efektiivsust ja ohutust CRSwNP-ga patsientidel, kes osalesid ninapolüüpide 1. ja 2. uuringutes. Efektiivsuse andmed sellest uuringust viitavad, et 24. nädalal saavutatud kliiniline kasu püsis kuni 52. nädalani. Ohutusandmed ühtisid üldiselt omalizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Kahes randomiseeritud platseebokontrolliga III faasi kliinilises uuringus (uuring 1 ja 2) näidati omalizumabi ohutust ja efektiivsust CSUga patsientidel, kelle sümptomid püsisid hoolimata ravist H_1 -antihistamiinidega soovituslikus annuses. Kolmas uuring (uuring 3) hindas peamiselt omalizumabi ohutust CSUga patsientidel, kelle sümptomid püsisid hoolimata ravist H_1 -antihistamiinidega kuni neljakordses soovituslikus annuses ning ravist H_2 -antihistamiini ja/või LTRAg. Kolme uuringusse kaasati 975 patsienti vanuses 12...75 aastat (keskmine vanus 42,3 aastat; 39 patsienti 12...17 aastat, 54 patsienti ≥ 65 aasta; 259 meest ning 716 naist). Kõikide patsientide sümptomite kontroll pidi olema ebapiisav, milleks loeti nädalase urtikaaria aktiivsuse skoori (UAS7, vahemik 0...42) ≥ 16 ning 7 päeva jooksul enne randomiseerimist nädalase sügeluse tõsiduse skoori (mis on UAS7 komponent, vahemik 0...21) ≥ 8 hoolimata antihistamiinide kasutamisest vähemalt eelneval 2 nädalal.

Uuringutes 1 ja 2 oli patsientide keskmine nädalane sügeluse tõsiduse skoori algväärtus vahemikus 13,7 ja 14,5 ning keskmine UAS7 skoor vastavalt 29,5 ja 31,7. Ohutuse uuringus 3 oli algväärtusel keskmine nädalane sügeluse tõsiduse skoor 13,8 ja keskmine UAS7 skoor 31,2. Kõigi kolme uuringu lõikes teatasid patsiendid, et enne uuringusse kaasamist kasutasid nad CSU sümptomite leevendamiseks keskmiselt 4 kuni 6 ravimit (sealhulgas H_1 -antihistamiinid). Patsiendid said omalizumabi annustes 75 mg, 150 mg või 300 mg või platseebot subkutaanse süstena iga 4 nädala järel vastavalt 24 ja 12 nädalat uuringutes 1 ja 2 ning 300 mg või platseebot subkutaanse süstena iga 4 nädala järel 24 nädala jooksul uuringus 3. Kõikidele uuringutele järgnes 16-nädalane ravivaba jälgimisperiood.

Esmane tulemusnäitaja oli nädalase sügeluse tõsiduse skoori muutus algväärtusest. 300 mg omalizumabi vähendas nädalast sügeluse tõsiduse skoori 8,55 kuni 9,77 võrra ($p < 0,0001$), platseeboga vähenes 3,63 kuni 5,14 võrra (vt tabel 9). Statistiliselt olulisi tulemusi saadi täiendavalt ravivastusega patsientide osakaalus $UAS7 \leq 6$ (nädalal 12), mis oli suurem 300 mg ravirühmas, olles vahemikus 52...66% ($p < 0,0001$) võrreldes platseeborühma 11...19%-ga ning täieliku ravivastuse ($UAS7=0$) saavutas 34...44% patsientidest 300 mg rühmas võrreldes platseeborühma 5...9%-ga. Patsiendid 300 mg ravirühmas saavutasid suurima keskmise angioödeemi vabade päevade osakaalu nädalatel 4 kuni 12 (91,0...96,1%; $p < 0,001$) võrreldes platseeborühmaga (88,1...89,2%). Nädalaks 12 oli üldise DLQI keskmine muutus algväärtusest 300 mg ravirühmas suurem ($p < 0,001$) kui platseeborühmas, näidates paranemist vahemikus 9,7...10,3 punkti võrreldes vastavate platseeborühmade tulemustega 5,1...6,1 punkti.

Tabel 9 Nädalase sügeluse tõsiduse skooris algväärtuse muutus nädalaks 12, uuringud 1, 2 ja 3 (mITT populatsioon*)

	Platseebo	Omalizumab 300 mg
Uuring 1		
N	80	81
Keskmine (SD)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Erinevus LS (vähimruutude) keskmised vs platseebo ¹	-	-5,80
Erinevuse 95% CI	-	-7,49, -4,10
P-väärtus vs platseebo ²	-	<0,0001
Uuring 2		
N	79	79
Keskmine (SD)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Erinevus LS keskmised vs platseebo ¹	-	-4,81
Erinevuse 95% CI	-	-6,49, -3,13
P-väärtus vs platseebo ²	-	<0,0001
Uuring 3		
N	83	252
Keskmine (SD)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Erinevus LS keskmised vs platseebo ¹	-	-4,52
Erinevuse 95% CI	-	-5,97, -3,08
P-väärtus vs platseebo ²	-	<0,0001

* Modifitseeritud kavatsusega-ravida (mITT - *Modified intent-to-treat*) populatsioon: sellesse kuuluvad kõik patsiendid, keda randomiseeriti ja kes said vähemalt ühte uuringuravimit. BOCF (*Baseline Observation Carried Forward* – algväärtuse jälgimine kantud edasi) kasutati puuduvate andmete omistamiseks.

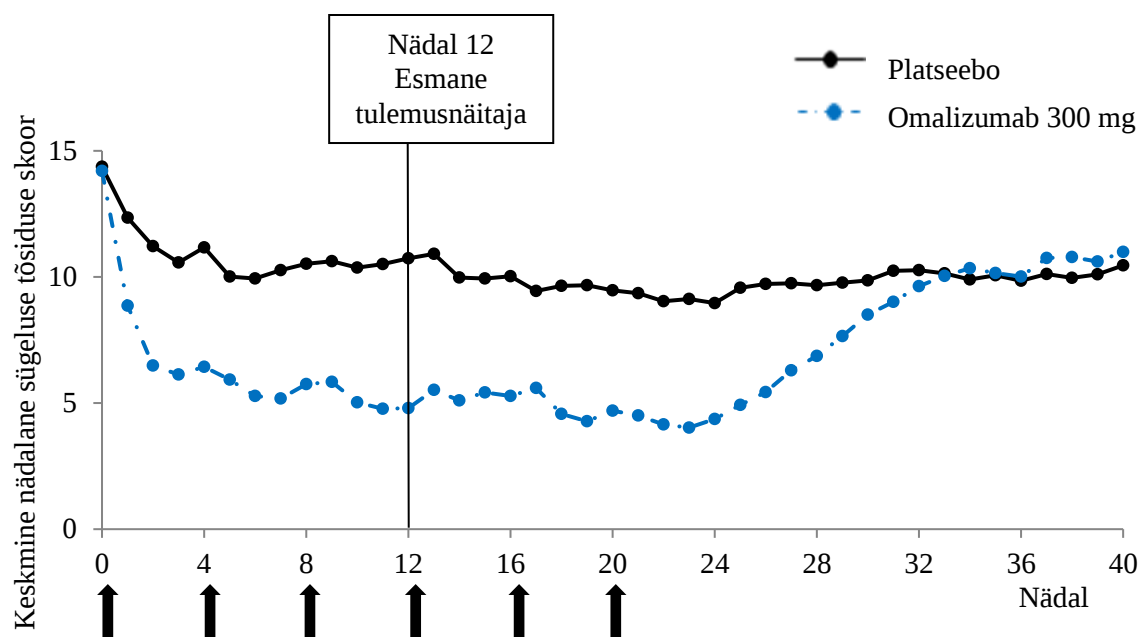
¹ LS keskmise hinnang saadi ANCOVA mudeliga. Kihtideks olid nädalase sügeluse tõsiduse skoori algväärtus (<13 vs ≥ 13) ja kehakaalu algväärtus (<80 kg vs ≥ 80 kg).

² p-väärtus on tuletatud ANCOVA t-testist.

Joonis 2 näitab uuringu 1 keskmist nädalast sügeluse tõsiduse skoori aja jooksul. Keskmine nädalase sügeluse tõsiduse skoor vähenes oluliselt, maksimaalne tulemus ilmnes umbes nädalal 12 ning see säilis 24-nädalase perioodi jooksul. Uuringus 3olid tulemused sarnased.

Kõigis kolmes uuringus suurenes keskmine nädalase sügeluse tõsiduse skoor järk-järgult 16-nädalase ravivaba jälgimisperioodi jooksul, mis ühtis sümptomite taastekkega. Keskmised väärtused jälgimisperioodi lõpus olid sarnased platseeborühmaga, kuid madalamad kui vastavad algväärtused.

Joonis 2 Keskmine nädalane sügeluse tõsiduse skoor aja jooksul, uuring 1 (mITT populatsioon)



Omalizumab või platseebo manustatud

BOCF= algväärtuse jälgimine kantud edasi; mITT= Modifitseeritud kavatsusega-ravida populatsioon

Nädalal 24 täheldatud efektiivsuse tulemusnäitajate ulatus oli võrreldav nädalaga 12: 300 mg puhul oli uuringutes 1 ja 3 keskmine algväärtuse vähenemine nädalases sügeluse tõsiduse skooris 9,8 ja 8,6 punkti, patsientide osakaal, kelle UAS7 $\leq$ 6 oli 61,7% ja 55,6% ning täieliku ravivastusega (UAS7=0) patsientide osakaal oli vastavalt 48,1% ja 42,5% (kõikidel $p<0,0001$ võrreldes platseeboga).

Noorukite (12 kuni 17 aastat) kliinilistesse uuringutesse oli kaasatud kokku 39 patsienti, kellest 11 said 300 mg-st annust. 300 mg kohta on andmed saadavad 9 patsiendi kohta nädalal 12 ja 6 patsiendi kohta nädalal 24 ja need tulemused näitavad sarnast ravivastust omalizumabile võrreldes täiskasvanutega. Keskmine muutus nädalase sügeluse tõsiduse skoori algväärtuselt oli vähenemine 8,25 võrra nädalal 12 ja 8,95 võrra nädalal 24. Ravivastuse määrad olid: UAS7=0 jaoks 33% nädalal 12 ja 67% nädalal 24 ning UAS7 $\leq$ 6 jaoks 56% nädalal 12 ja 67% nädalal 24.

48-nädalases uuringus kaasati uuringu esimesse, 24 nädalat kestnud avatud rühmadega faasi 206 patsienti vanuses 12 kuni 75 aastat, kes said iga nelja nädala tagant 300 mg omalizumabi. Tekkinud ravivastusega patsiendid randomiseeriti täiendavaks 24 nädalaks saama iga nelja nädala tagant vastavalt 300 mg omalizumabi (81 patsienti) või platseebot (53 patsienti).

48 nädalat omalizumabi ravil olnud patsientidest esines 21% kliinilise seisundi halvenemist (UAS7 skoor ≥ 12 vähemalt 2 järjestikusel nädalal 24.-48. nädalal randomiseerimise järgselt) võrreldes 60,4%-ga platseeborühmas olnud patsientidest (erinevus -39,4%, $p<0,0001$, 95% CI: -54,5%, -22,5%).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Omalizumabi farmakokineetikat on uuritud nii allergilise astmaga täiskasvanutel ja nooruki eas patsientidel kui ka CRSwNP-ga täiskasvanutel ja CSUga täiskasvanutel ja noorukitel. Üldised omalizumabi farmakokineetilised omadused olid nendes patsiendipopulatsioonides sarnased.

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist imendub omalizumab keskmise absoluutse biosaadavusega 62%. Pärast ühekordse subkutaanse annuse manustamist astma või CSUga täiskasvanud ja noorukieas patsientidele imendus omalizumab aeglaselt, maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabus keskmiselt 6...8 päeva pärast. Astma patsientidel olid pärast omalizumabi korduvate annuste manustamist kontsentratsioonikõvera alused pindalad püsikontsentratsiooni faasis päevadel 0...14 kuni 6 korda suuremad kui pärast esimese annuse manustamist.

0,5 mg/kg ületavate annuste puhul on omalizumabi farmakokineetika lineaarne. 75 mg, 150 mg või 300 mg annuse manustamisel iga 4 nädala järel CSU patsientidele suurenesid minimaalsed seerumikontsentratsioonid proportsionaalselt annusega.

Lüofiliseeritud ja lahuse vormis manustatud Xolair andis sarnased omalizumabi kontsentratsiooni-aja näitajad seerumis.

Jaotumine

In vitro moodustab omalizumab piiratud suurusega komplekse IgE-ga. *In vitro* või *in vivo* ei ole täheldatud pretsipiteerivaid komplekse ja komplekse molekulaarkaaluga üle ühe miljoni daltoni. Populatsiooni farmakokineetika andmete kohaselt on omalizumabi jaotumine allergilise astma patsientidel ja CSU patsientidel sarnane. Subkutaanse manustamise järgselt oli astma patsientidel jaotusruumala 78 ± 32 ml/kg.

Eritumine

Omalizumabi eliminatsioon hõlmab IgG kliirensi protsesse, samuti kliirensit spetsiifilise seonduvuse ja komplekside moodustumise kaudu sihtmärk-ligandi IgE-ga. IgG eliminatsioon maksa kaudu hõlmab lagunemist retikuloendoteliaalsüsteemis ja endoteelirakkudes. Intaktne IgG eritub ka sapiga. Astmaga patsientidel oli omalizumabi seerumi eliminatsiooni poolväärtusaeg keskmiselt 26 päeva, keskmine kliirens oli $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/ööpäevas. Kehakaalu kahekordistumine ligikaudu kahekordistas näivat kliirensit. Tuginedes populatsiooni farmakokineetika simulatsioonidele, on CSUga patsientidel omalizumabi seerumi eliminatsiooni poolväärtusaeg püsikontsentratsiooni faasis keskmiselt 24 päeva ning näiv kliirens püsikontsentratsiooni faasis üle 80 kg kaaluvatel patsientidel 3,0 ml/kg/päevas.

Patsientide erirühmad

Vanus, rass/etniline kuuluvus, sugu, kehamassiindeks

Allergilise astma ja kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi (CRSwNP) patsiendid

Analüüsi omalizumabi populatsiooni farmakokineetikat, et hinnata demograafiliste tunnuste mõju. Nende piiratud andmete analüüsid näitasid, et vanuse (6...76 aastat allergilise astmaga patsientidel; 18...75 aastat CRSwNP-ga patsientidel), rassi/etnilise kuuluvuse, soo või keha massiindeksi põhjal ei ole vaja astma patsientidel annust muuta (vt lõik 4.2).

CSU patsiendid

Populatsiooni farmakokineetika andmete põhjal analüüsi demograafiliste tunnuste ja muude faktorite mõju omalizumabi plasmakontsentratsioonile. Lisaks hinnati ühistegurite mõju omalizumabi kontsentratsiooni ja kliinilise vastuse suhte analüüsimisel. Need analüüsid näitasid, et vanuse (12...75 aastat), rassi/etnilise kuuluvuse, soo või kehamassi indeksi, IgE baasväärtuse, anti-FcεRI antikehade või H₂-antihistamiinide või LTRAgA kooskasutamise põhjal ei ole vaja CSUga patsientidel annust kohandada.

Neeru- ja maksakahjustus

Puuduvad neeru- või maksakahjustusega allergilise astma või CSU patsientidelt saadud farmakokineetilised või farmakodünaamilised andmed (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Omalizumabi ohutust on uuritud makaakidel, kuna omalizumab seondub sarnase afiinsusega makaagi ja inimese IgE-ga. Pärast korduvat subkutaanset või intravenooset manustamist avastati mõnel ahvil omalizumabi vastased antikehad. Samas ei täheldatud toksilisust, nagu näiteks immuunkompleksi poolt vahendatud haigust või komplemendist sõltuvat tsütotoksilisust. Makaakidel ei ilmnenu anafülaktilisi reaktsioone neumarakkude lagunemise tõttu.

Primaatidel oli omalizumabi kuni 250 mg/kg annuste (vastavalt annustamistabelile soovituslikust suurimast lubatavast mg/kg kliinilisest annusest vähemalt 14 korda rohkem) pikaajaline manustamine hästi talutav (nii täiskasvanutel kui noorloomadel), välja arvatud annusega seotud ja vanusest sõltuv trombotsüütide arvu langus, mille suhtes olid tundlikumad noorloomad. Kontsentratsioon seerumis, mis on vajalik trombotsüütide arvu 50% languseks algväärtusest, oli täiskasvanud makaakidel ligikaudu 4...20 korda suurem oodatavast maksimaalsest kliinilisest kontsentratsioonist seerumis. Lisaks täheldati makaakidel akuutset hemorraagiat ja põletikku süstekohas.

Omalizumabiga ei ole kartsinogeensusuuringuid teostatud.

Makaakidega läbiviidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei kutsunud subkutaansed annused kuni 75 mg/kg nädalas (4-nädalase perioodi vältel soovituslikust suurimast lubatavast mg/kg kliinilisest annusest vähemalt 8 korda rohkem) esile emaslooma mürgistust, embrüotoksilisust või teratogeensust, kui seda manustati kogu organogeneesi perioodi vältel, ega avaldanud ebasoodsat toimet loote või vastsündinu kasvule, kui seda manustati kogu gestatsiooni lõpuperioodi, poegimise ja imetamise vältel.

Omalizumab eritub makaakide rinnapiima. Omalizumabi sisaldus piimas moodustas 0,15% ravimi sisaldusest emaslooma seerumis.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Arginiinvesinikkloriid
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Histidiin
Polüsorbaat 20
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.

Ravimpreparaati võib 25 °C juures hoida kokku kuni 48 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Xolair 150 mg süstelahus süstlis (26G kinnitatud nõel, lilla süstlakaitse)

Xolair 150 mg süstelahus süstlis on saadaval 1 ml-se lahusena süstli silindris (I tüüpi klaas), mille külge on kinnitatud 26G (roostevabast terasest) nõel, (I tüüpi) kolvi punnkork ja nõelakate.

Pakendi suurused: 1 süstliga üksikpakendid ja 4 (4 x 1), 6 (6 x 1) või 10 (10 x 1) süstliga mitmikpakendid.

Xolair 150 mg süstelahus süstlis (27G kinnitatud nõel, lilla süstlakaitse)

Xolair 150 mg süstelahus süstlis on saadaval 1 ml-se lahusena süstli silindris (I tüüpi klaas), mille külge on kinnitatud 27G (roostevabast terasest) nõel, (I tüüpi) kolvi punnkork ja nõelakate.

Pakendi suurused: 1 süstliga üksikpakendid ja 3 (3 x 1) või 6 (6 x 1) süstliga mitmikpakendid.

Xolair 300 mg süstelahus süstlis

Xolair 300 mg süstelahus süstlis on saadaval 2 ml-se lahusena süstli silindris (I tüüpi klaas), mille külge on kinnitatud 27G (roostevabast terasest) nõel, (I tüüpi) kolvi punnkork ja nõelakate.

Pakendi suurused: 1 süstliga üksikpakendid ja 3 (3 x 1) või 6 (6 x 1) süstliga mitmikpakendid.

Xolair 150 mg süstelahus pen-süstlis

Xolair 150 mg süstelahus pen-süstlis on saadaval 1 ml-se lahusena süstli silindris (I tüüpi klaas), mille külge on kinnitatud 27G (roostevabast terasest) nõel, (I tüüpi) kolvi punnkork ja nõelakate.

Pakendi suurused: 1 pen-süstliga üksikpakendid ja 3 (3 x 1) või 6 (6 x 1) pen-süstliga mitmikpakendid.

Xolair 300 mg süstelahus pen-süstlis

Xolair 300 mg süstelahus pen-süstlis on saadaval 2 ml-se lahusena süstli silindris (I tüüpi klaas), mille külge on kinnitatud 27G (roostevabast terasest) nõel, (I tüüpi) kolvi punnkork ja nõelakate.

Pakendi suurused: 1 pen-süstliga üksikpakendid ja 3 (3 x 1) või 6 (6 x 1) pen-süstliga mitmikpakendid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süstel

Ühekordne süstel on mõeldud individuaalseks kasutamiseks. Selle peab külmikust välja võtma 30 minutit enne süstimist, et see toatemperatuurini soojeneks.

Pen-süstel

Ühekordne pen-süstel on mõeldud individuaalseks kasutamiseks. Selle peab külmikust välja võtma 30 minutit enne süstimist, et see toatemperatuurini soojeneks.

Hävitamise juhised

Visake kasutatud süstel või pen-süstel otsekohe teravate esemete konteinerisse.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Xolair 150 mg süstelahus süstlis

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 süstelahus süstlis

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

Xolair 150 mg süstelahus pen-süstlis

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

Xolair 300 mg süstelahus pen-süstlis

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. oktoober 2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. juuni 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xolair 75 mg süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 75 mg omalizumabi* (*omalizumabum*).

Pärast lahustamist sisaldab üks viaal 125 mg/ml omalizumabi (75 mg 0,6 ml-s).

*Omalizumab on inimese monoklonaalne antikeha, mis on toodetud hiina hamstri munasarja rakuliinis (*Chinese hamster ovary*, CHO) rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti

Pulber: valge kuni tuhmvalge lüofilisaat

Lahusti: selge ja värvitu lahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Allergiline astma

Xolair on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele ja lastele (6...<12-aastased).

Xolairi ravi kasutamist tuleb kaaluda üksnes patsientidel, kellel esineb tõestatud IgE (immunoglobuliin E) poolt vahendatud bronhiaalastma (vt lõik 4.2).

Täiskasvanud ja noorukid (12-aastased ja vanemad)

Xolair on näidustatud astma ägenemiste kontrolli tõhustamiseks kasutamisel täiendava ravina raske püsiva allergilise astmaga patsientidel, kellel on positiivne nahatest või *in vitro* reaktiivsus aastaringsele aeroallergeenile ning kellel on vähenenud kopsufunktsioon ($FEV_1 < 80\%$), samuti esineb sageli päevaseid sümptomeid või öiseid ärkamisi ning kellel on esinenud mitmeid dokumenteeritud raske astma ägenemisi hoolimata igapäevasest suurtes annustes inhaleeritavate glükokortikosteroidide pluss pikatoimelise inhaleeritava β_2 -agonisti kasutamisest.

Lapsed (6...<12-aastased)

Xolair on näidustatud täiendava ravina astma kontrolli tõhustamiseks raske püsiva allergilise astmaga patsientidel, kellel on positiivne nahatest või *in vitro* reaktiivsus aastaringsele aeroallergeenile ja kellel esineb sageli päevaseid sümptomeid või öiseid ärkamisi ning kellel on korduvalt esinenud dokumenteeritud raskeid astma ägenemisi hoolimata igapäevaselt suurtes annustes inhaleeritavate glükokortikosteroidide ja pikatoimelise inhaleeritava β_2 -agonisti kasutamisest.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (*chronic rhinosinusitis with nasal polyps*, CRSwNP)

Xolair on näidustatud täiendava ravimina koos ninasiseste kortikosteroididega raske kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi raviks täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad), kellel ravi ninasiseste kortikosteroididega ei anna piisavat ravivastust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama arst, kellel on raske püsiva astma või kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi (CRSwNP) diagnoosimise ja ravi kogemus.

Annustamine

Annustamine allergilise astma ja CRSwNP ravis järgib samu põhimõtteid. Omalizumabi sobiv annus ja manustamise sagedus nende seisundite korral määratakse enne ravi alustamist mõõdetud IgE algväärtuse (RÜ/ml) ja kehakaalu (kg) põhjal. Enne ravimi algannuse esmakordset manustamist peab mõõtma patsientide IgE taset mistahes müügiloleva seerumi üldise IgE sisalduse testi abil, et kindlaks teha õige annus. Nende tulemuste põhjal võidakse iga manustamiskorra puhul vajada omalizumabi annuses 75...600 mg 1...4 süstena.

Allergilise astmaga patsientidel ravieelse IgE tasemega alla 76 RÜ/ml on eeldatav kasu ravist vähene (vt lõik 5.1). Enne ravi alustamist peab ravi määrav arst olema veendunud, et täiskasvanud ja noorukieas patsiendil IgE tasemega alla 76 RÜ/ml ja lastel (6...<12-aastased) IgE tasemega alla 200 RÜ/ml on püsiv *in vitro* reaktiivsus (RAST) aastaringsele allergeenile.

Tabelis 1 on toodud ümberarvutamise skeem ning tabelites 2 ja 3 annustamisskeemid.

Omalizumabi ei tohi manustada patsientidele, kelle IgE algväärtus või kehakaal kilogrammides jääb väljapoole annustamistabelis toodud piire.

Maksimaalne soovitatav annus on 600 mg omalizumabi iga kahe nädala järel.

Tabel 1 Annuse ümberarvutamine viaalide arvuks, süstete arvuks ja kogu süstemahtuks iga manustamise puhul

Annus (mg)	Viaalide arv		Süstete arv	Kogu süstemaht (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 = maksimaalne manustatav kogus viaali kohta (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = maksimaalne manustatav kogus viaali kohta (Xolair 150 mg).

^c või kasutada 0,6 ml 150 mg viaalist.

Tabel 2 MANUSTAMINE 4 NÄDALA JÄREL. Omalizumabi annused (milligrammides), mis manustatakse nahaaluse süstena 4 nädala järel

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

MANUSTAMINE 2 NÄDALA JÄREL
VT TABEL 3

* CRSwNP kesksesse uuringutesse ei kaasatud patsiente kehakaaluga alla 30 kg.

Tabel 3 MANUSTAMINE 2 NÄDALA JÄREL. Omalizumabi annused (milligrammides), mis manustatakse nahaaluse süstena 2 nädala järel

IgE algväärtus (RÜ/ml)	Kehakaal (kg)									
	≥20- 25*	>25- 30*	>30- 40	>40- 50	>50- 60	>60- 70	>70- 80	>80- 90	>90- 125	>125- 150
≥30-100	MANUSTAMINE 4 NÄDALA JÄREL VT TABEL 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	Annustamissoovitusteks on andmed puudulikud				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

* CRSwNP kesksetesse uuringutesse ei kaasatud patsiente kehakaaluga alla 30 kg.

Ravi kestus, jälgimine ja annuse kohandamine

Allergiline astma

Xolair on näidustatud pikaajalises ravis. Kliiniliste uuringute käigus on tõestatud, et raviefektiivsus saabub vähemalt 12...16 nädalat pärast ravi alustamist. 16 nädala möödudes Xolair-ravi alustamisest on vajalik arstipoolne raviefektiivsuse hindamine patsientidel enne järgnevate raviannuste manustamist. Otsus ravi jätkamise kohta omalizumabiga 16-nädalase perioodi järel või järgnevatel kordadel peaks põhinema asjaolul, kas astma üldises kontrollis on täheldatav märkimisväärne paranemine (vt lõik 5.1, Raviefektiivsuse üldine hindamine arsti poolt).

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

CRSwNP kliinilistes uuringutes täheldati muutusi ninapolüüptide skooris (*nasal polyps score*, NPS) ja ninakinnisuse skooris (*nasal congestion score*, NCS) 4. nädalal. Ravi jätkamise vajadust tuleb perioodiliselt üle hinnata vastavalt patsiendi haiguse raskusastmele ja sümptomite kontrolli tasemele.

Allergiline astma ja krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

Ravi lõpetamine viib üldiselt vaba IgE taseme tõusu ning sellega seotud sümptomite taastekkeni. Üld-IgE väärtus on tõusnud ravi ajal ning jääb kõrgeks kuni üks aasta pärast ravi lõpetamist. Sellest tulenevalt ei ole võimalik kasutada ravi ajal annuste määramiseks IgE taseme korduvat määramist. Annuste määramine vähem kui üheaastase ravi katkestamise järgselt peaks põhinema esialgsetel seerumi IgE tasemetel, mis mõõdeti enne ravi alustamist. Annuse määramiseks on võimalik kasutada korduvat seerumi üld-IgE taseme määramist juhul, kui ravist on möödunud üks aasta või enam.

Annuste korrigeerimine on vajalik suuremate kehakaalu muutuste korral (vt tabelid 2 ja 3).

Patsientide erirühmad

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Omalizumabi kasutamise kohta üle 65-aastastel patsientidel on andmeid vähe, kuid ei ole tõestatud, et eakad patsiendid vajaksid erinevaid annuseid nooremate täiskasvanud patsientidega võrreldes.

Neeru- või maksakahjustus

Toimet omalizumabi farmakokineetikale neeru- ja maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Kuna omalizumabi kliirens kliiniliste annuste puhul on kõrgem retikuloendoteliaalsüsteemis (RES), on vähetõenäoline selle muutumine neeru- või maksakahjustuse korral. Kuna puuduvad kindlad soovitusel annustamise osas, tuleb omalizumabi manustada ettevaatlikkusega (vt lõik 4.4).

Lapsed

Omalizumabi ohutus ja efektiivsus allergilise astmaga patsientidel vanuses alla 6 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Omalizumabi ohutus ja efektiivsus CRSwNP-ga patsientidel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ainult subkutaanseks manustamiseks. Omalizumabi ei tohi manustada intravenoosselt või intramuskulaarselt.

Annused, mis on üle 150 mg (tabel 1), peab jaotama kahe või enama süstekoha vahel.

Xolairi süstelahuse pulbrit ja lahustit peab manustama ainult tervishoiutöötaja.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6 ning pakendi infolehest osa „Informatsioon tervishoiutöötajale“.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldine

Omalizumab ei ole ette nähtud astma akuutse ägenemise, ägeda bronhospasmi või *status asthmaticus*'e raviks.

Omalizumabi ei ole uuritud hüperimmunoglobuliin E sündroomi või allergilise bronhopulmonaalse aspergilloosiga patsientidel või anafülaktiliste, sealhulgas toiduallergiast, atoopilisest dermatiidist või allergilisest riniidist tingitud reaktsioonide vältimiseks. Omalizumab ei ole näidustatud nende haigusseisundite raviks.

Ravi omalizumabiga ei ole uuritud autoimmuunhaiguste, immuunkompleksi poolt vahendatud haigusseisundite või olemasoleva neeru- või maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2). Omalizumabi peab nendele patsientidele manustama ettevaatusega.

Süsteemsete või inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamise järsk katkestamine pärast ravi alustamist omalizumabiga allergilise astma või CRSwNP ravis ei ole soovitatav. Kortikosteroidide annuse vähendamine peab toimuma arsti otsese järelevalve all ning see peab toimuma astmeliselt.

Immuunsüsteemi häired

I tüüpi allergilised reaktsioonid

Omalizumabi kasutamisel võivad tekkida I tüüpi lokaalsed või süsteemsed allergilised reaktsioonid, sealhulgas anafülaksia ja anafülaktiline šokk, isegi pärast pikka aega kestnud ravi. Siiski ilmnes enamik nendest reaktsioonidest 2 tunni jooksul pärast esimest või korduvat omalizumabi süsti, kuid mõned algasid ka hiljem kui 2 tundi ning isegi hiljem kui 24 tundi pärast süsti. Enamus anafülaktilistest reaktsioonidest ilmnes omalizumabi esimese kolme annuse manustamise jooksul. Omalizumabi manustamisel on suurem risk anafülaksia tekkeks patsientidel, kellel varasemalt on esinenud anafülaktilisi reaktsioone omalizumabi kasutamisest sõltumatult. Seetõttu peavad omalizumabi manustamise puhul alati koheseks kasutamiseks käepärast olema ravimpreparaadid anafülaktiliste reaktsioonide raviks. Anafülaktilise või muu raske allergilise reaktsiooni ilmnemisel tuleb omalizumabi manustamine kohe katkestada ja alustada sobiva raviga. Patsiente tuleb teavitada, et sellised reaktsioonid on võimalikud ning allergiliste reaktsioonide ilmnemisel on vajalik kohene arstiabi.

Kliinilistes uuringutes on vähesel arvul patsientidel leitud omalizumabi vastaseid antikehi (vt lõik 4.8). Omalizumabi vastaste antikehade kliiniline olulisus ei ole hästi teada.

Seerumtõbi

Seerumtõbi ja seerumtõve-laadsed reaktsioonid, mis on hilist tüüpi (tüüp III) allergilised reaktsioonid, on esinenud humaniseeritud monoklonaalsete antikehadega, kaasa arvatud omalizumabiga ravitud patsientidel. Soovituslik patofüsioloogiline mehhanism seisneb immuunkomplekside moodustumises ja ladestumises vastuseks omalizumabi-vastaste antikehade tekkele. Reaktsiooni tüüpiline algus on enamasti 1...5 päeva peale esimest manustamiskorda või peale järgnevat süstimist, samuti peale pikaajalist ravi. Seerumtõvele viitavateks sümptomiteks on artriit/artralgia, lööve (urtikaaria või teised vormid), palavik ja lümfadenopaatia. Raviks või ennetavaks vahendiks võib kasutada antihistamiine ja kortikosteroide, ja patsiente tuleb teavitada võimalike sümptomite tekkimise korral, sellest teatamise vajalikkusest.

Churgi-Straussi sündroom ja hüpereosinofiilne sündroom

Raske astmaga patsientidel võib harva esineda süsteemne hüpereosinofiilne sündroom või allergiline eosinofiilne granulomatoosne vaskuliit (Churgi-Straussi sündroom), neid mõlemaid ravitakse tavaliselt süsteemsete kortikosteroididega.

Harvadel juhtudel võivad astmavastast ravi, kaasa arvatud omalizumabi saavatel patsientidel esineda või välja kujuneda süsteemne eosinofiilia ja vaskuliit. Need juhtumid on tavaliselt seotud suukaudse kortikosteroidravi vähendamisega.

Nende patsientide puhul peavad arstid olema valvsad märkimisväärse eosinofiilia, vaskuliitilise lööbe, kopsusümptomite halvenemise, ninakõrvalurgete häirete, südame komplikatsioonide ja/või neuropaatia ilmnemise suhtes.

Omalizumab-ravi katkestamist tuleb kaaluda kõigi eelnevalt nimetatud raskete immuunsüsteemi häirete korral.

Parasitaarsed (helmintidest põhjustatud) infektsioonid

IgE võib osaleda immuunreaktsioonis mõnede parasitaarsete infektsioonide suhtes. Krooniliselt kõrge parasitaarse infektsiooni riskiga patsientidel näitas platseebokontrolliga uuring infektsiooni esinemissageduse vähest suurenemist omalizumabi kasutamisel, kuigi infektsiooni kulg, raskus ja ravile reageerimine ei muutunud. Üldises kliinilises programmis, mis ei olnud mõeldud selliste infektsioonide avastamiseks, oli parasitaarsete infektsioonide esinemissagedus alla 1 juhu 1000 patsiendi kohta. Siiski peaks kõrge parasitaarse infektsiooni riskiga patsientide puhul olema ettevaatlik, eriti endeemilistesse piirkondadesse reisimisel. Kui patsiendid ei reageeri soovitatud antiparasitaarsele ravile, tuleb kaaluda omalizumabiga tehtava ravi lõpetamist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

IgE võib olla seotud immuunvastuse tekkega teatud ussnugiliste infektsioonidele, seetõttu võib omalizumab kaudselt vähendada helmintooside või teiste parasitaarsete infektsioonide raviks kasutatavate ravimpreparaatide efektiivsust (vt lõik 4.4).

Omalizumabi eliminatsioonis ei osale tsütokroom P450 ensüümid, väljavoolupumbad ja valkudega sidumise mehhanismid; siiski esineb väike võimalus koostoimete tekkeks. Omalizumabi koostoimete kohta ravimpreparaatide või vaktsiinidega pole uuringuid läbi viidud. Ei ole farmakoloogilist põhjust arvata, et astma või CRSwNP raviks sageli kasutatavatel ravimpreparaatidel oleks koostoimeid omalizumabiga.

Allergiline astma

Kliinilistes uuringutes kasutati omalizumabi sageli koos inhaleeritavate ja suukaudsete glükokortikosteroidide, inhaleeritavate lühi- ja pikatoimeliste beeta-agonistide, leukotrieni retseptorite antagonistide, teofüllinide ja suukaudsete antihistamiinsete ravimitega. Ei ole tõendeid omalizumabi ohutuse muutumisest nende sageli kasutatavate astmavastaste ravimite samaaegsel manustamisel. Omalizumabi kasutamise kohta kombinatsioonis spetsiifilise immuunraviga (hüposensibiliseeriv ravi) on vähe andmeid. Kliinilises uuringus, kus omalizumabi manustati koos immuunteraapiaga, ei leitud ohutuse ning efektiivsuse osas erinevusi võrreldes omalizumabi kombinatsioonis spetsiifilise immuunteraapiaga ja omalizumabi üksinda.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

Kliinilistes uuringutes kasutati omalizumabi koos mometasooni ninaspreiga vastavalt protokollile. Teised sageli kooskasutatavad ravimid on ninasisesed kortikosteroidid, bronhodilataatorid, antihistamiinid, leukotrieni retseptori antagonistid, adrenergilised/sümpatomimeetilised ained ja paiksed ninaanesteetikumid. Puudusid viited, et omalizumabi ohutus oleks nende teiste sageli kasutatavate ravimite kooskasutamise tõttu muutunud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedusregistril ja turuletulekujärgsetel spontaansetel raportitel põhinevad mõõdukalt hulgal andmed rasedatel (ligikaudu 300...1000 raseduse tulemust) ei viita väärarengutele ega loote/vastsündinu toksilisusele. Prospektiivse rasedusregistri uuringu (EXPECT) tulemused omalizumabi saanud 250 astmaga rasedal näitasid, et raskete kaasasündinud anomaaliatega esinemine oli uuringu EXPECT patsientidel ja võrdlusrühma (mõõdukas ja raske astma) patsientidel sarnane (8,1% vs 8,9%). Andmete tõlgendamist võivad mõjutada uuringu metodoloogilised piirangud, sealhulgas väike valim ja mitterandomiseeritud ülesehitus.

Omalizumab läbib platsentaarbarjääri. Siiski, loomkatsed ei näita ei otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Primaatidel on omalizumabi seostatud vanusest sõltuva trombotsüütide arvu langusega, suhteline tundlikkus oli suurem noorloomadel (vt lõik 5.3).

Kliinilise vajaduse korral võib kaaluda omalizumabi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Rinnapiimas esineb immunoglobuliin G-d ja seetõttu võib eeldada, et omalizumab jõuab rinnapiima. Olemasolevad andmed primaatidel on näidanud, et omalizumab eritub piima (vt lõik 5.3).

Uuringus EXPECT, kus 154 imikut puutus kokku omalizumabiga raseduse ajal ja imetamise kaudu, ei ilmnenud imetataval lapsel kõrvaltoimeid. Andmete tõlgendamist võivad mõjutada uuringu metodoloogilised piirangud, sealhulgas väike valim ja mitterandomiseeritud ülesehitus.

Suukaudselt manustatuna lõhustatakse immunoglobuliin G valgud soolestiku protolüüsiga ja neil on madal biosaadavus. Ei ole oodata mõju imetavatele vastsündinutele/imikutele. Seetõttu võib kliinilise vajaduse korral kaaluda omalizumabi kasutamist imetamise ajal.

Fertiilsus

Puuduvad andmed omalizumabi toime kohta inimeste fertiilsusele. Pärast korduvat omalizumabi kuni 75 mg/kg annustamist ei täheldatud isas- või emasloomadel spetsiifilise disainiga primaatide mittekliinilistes fertiilsuse ega sigivuse uuringutes fertiilsuse kahjustust. Lisaks ei täheldatud genotoksilist toimet eraldi teostatud mittekliinilises genotoksilisuse uuringus.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Omalizumab ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Allergiline astma ja krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

Ohutusandmete kokkuvõte

Täiskasvanutel ja noorukitel vanuses 12 aastat ja enam olid allergilise astma kliinilistes uuringutes kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks peavalud ning süstekoha reaktsioonid, sealhulgas süstekoha valu, turse, punetus ja sügelus. 6...<12-aastastel lastel kliinilistes uuringutes kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks olid peavalu, pürekia ja valu ülakõhu piirkonnas. Enamik kõrvaltoimeid oli kerge või keskmise raskusega. 18-aastastel ja vanematel CRSwNP-ga patsientidel kliinilistes uuringutes kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks olid peavalu, pearinglus, artralgia, valu ülakõhu piirkonnas ja süstekoha reaktsioonid.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 4 on MedDRA-süsteemi organklasside ja esinemissageduse konventsiooni järgi loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati kõigi allergilise astma ja CRSwNP kliinilistes uuringutes Xolairiga ravitud patsientidel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on toodud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\,000$). Turuletulekujärgsetel teadatel on esinemissageduseks märgitud teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 4 Kõrvaltoimed allergilise astma ja CRSwNP ravis

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Aeg-ajalt	Farüngiit
Harv	Parasitaarne infektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Teadmata	Idiopaatiline trombotsütopeenia, sealhulgas ägedad juhud
Immuunsüsteemi häired	
Harv	Anafülaktiline reaktsioon, muud rasked allergilised seisundid, omalizumabivastaste antikehade teke
Teadmata	Seerumtõbi, millega võib kaasneda palavik ja lümfadenopaatia
Närvisüsteemi häired	
Sage	Peavalu*
Aeg-ajalt	Sünkoop, paresteesia, somnolentsus, peeringlus [#]
Vaskulaarsed häired	
Aeg-ajalt	Posturaalne hüpotensioon, õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Aeg-ajalt	Allergiline bronhospasm, köha
Harv	Larüngödeem
Teadmata	Allergiline granulomatoosne vaskuliit (st Churgi-Straussi sündroom)
Seedetrakti häired	
Sage	Valu ülakõhu piirkonnas ^{**#}
Aeg-ajalt	Düspepsia nähud ja sümptomid, kõhulahtisus, iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Valgustundlikkus, urtikaaria, lööve, sügelus
Harv	Angioödeem
Teadmata	Alopeetsia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Sage	Artralgia [†]
Harv	Süsteemne erütematoosne luupus
Teadmata	Müalgia, liigeste turse
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Püreeksia ^{**}
Sage	Süstekoha reaktsioonid, nagu turse, punetus, valu, sügelus
Aeg-ajalt	Gripitaoline haigus, käsivarte turse, kehakaalu suurenemine, väsimus

*: Väga sage 6 kuni <12-aastastel lastel

** : 6 kuni <12-aastastel lastel

[#]: Sage ninapolüüpide uuringutes

[†]: Teadmata allergilise astma uuringutes

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immuunsüsteemi häired

Lisainformatsioon vt lõik 4.4.

Anafülaksia

Kliinilistes uuringutes esines anafülaktilise reaktsioone harva. Siiski on turuletulekujärgselt kogutud andmetest leitud kumulatiivse päringuga 898 anafülaksia juhtu. Võttes arvesse, et summaarne ravi kestus on hinnanguliselt 566 923 patsiendiaastat, on raporteeritud juhtude põhjal esinemissagedus ligikaudu 0,20%.

Arteriaalsed trombemboolsed tüsistused (ATE)

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ja käimasoleva vaatlusuuringu vaheanalüüsi käigus täheldati arteriaalsete trombemboolsete tüsistuste osas arvulise tasakaalu puudumist. Definitsiooni järgi arvati liit-tulemusnäitaja ATE hulka insult, transitoorne isheemiline atakk, müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia ja kardiovaskulaarne surm (mille hulka arvati ka surm teadmata põhjusel). Vaatlusuuringu lõplikus analüüsis oli ATE esinemismäär 1000 patsiendi kohta Xolair-ravi saanud patsientide hulgas 7,52 (115/15 286 patsiendi kohta aastas) ja kontrollrühma patsientide hulgas 5,12 (51/9963 patsiendi kohta aastas). Peamiste südameveresoonkonna riskitegurite mitmemõõtmelise analüüsi põhjal oli riskisuhe 1,32 (95% usaldusvahemik 0,91...1,91). Kõigi 8 nädalat või kauem kestnud randomiseeritud, topeltpimedate, platseebokontrolliga kliiniliste uuringute eraldiseisval metaanalüüsil oli ATE määr 1000 patsiendiaasta kohta Xolairiga ravitud patsientide rühmas 2,69 (5/1856 patsiendi kohta aastas) ja platseeborühmas 2,38 (4/1680 patsiendi kohta aastas) (kordaja suhe 1,13, 95% usaldusvahemik 0,24...5,71).

Trombotsüüdid

Kliinilistes uuringutes oli vähestel patsientidel trombotsüütide arv allpool laboratoorse normi alumist piiri. Turuletulekujärgselt on üksikjuhtudel teatatud idiopaatilise trombotsütopeenias juhtudest, sealhulgas ägedatest juhtudest.

Parasitaarsed infektsioonid

Krooniliselt kõrge parasitaarse infektsiooni riskiga patsientidel näitas platseebokontrolliga uuring infektsiooni esinemissageduse vähest arvulist suurenemist omalizumabi kasutamisel, mis ei olnud statistiliselt oluline. Infektsiooni kulg, raskus ja ravile reageerimine ei muutunud (vt lõik 4.4).

Süsteemne erütematoosne luupus

Mõõduka kuni raske astmaga ja kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientidel on teatatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt süsteemse erütematoosse luupuse juhtudest. Süsteemse erütematoosse luupuse patogenees ei ole selge.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Xolairi maksimaalne talutav annus ei ole kindlaks tehtud. Annust limiteerivad mürgistust ei ole tekkinud ühekordsete kuni 4000 mg intravenoossete annuste manustamisel. Suurim kumulatiivne annus oli 44 000 mg, mis manustati 20 nädala jooksul ning sellega ei kaasnenud ebasoodsaid ägedaid toimeid.

Ravimi üleannustamise kahtluse korral on vajalik patsiendi jälgimine mittetavapäraste ilmingute ja sümptomite osas. Vajalik on asjakohase meditsiinilise abi otsimine ning rakendamine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, teised süsteemse toimega hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, ATC-kood: R03DX05

Toimemehhanism

Omalizumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil saadud humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub selektiivselt inimese immunoglobuliin E-ga (IgE) ja hoiab ära IgE seondumise FcεRI retseptoriga (suure afiinsusega IgE retseptor) basofiilidel ja nuumrakkudel, vähendades seeläbi vaba IgE hulka, mis võib vallandada allergia kaskaadi. Antikeha on IgG1 kapa, mis koosneb inimese antikeha struktuuridest ja närilise komplementaarsetest regioonidest ning mis seondub IgE-ga.

Atoopiliste isikute ravi omalizumabiga viis FcεRI retseptorite ekspressiooni märkimisväärse vähenemiseni basofiilidel. Ravi omalizumabiga inhibeerib IgE-vahendatud põletikku, mida tõendab veres ja kudedes olevate eosinofiilide ja põletikumediaatorite sisalduse vähenemine, sealhulgas IL-4, IL-5 ja IL-13 sisalduse langus läbi kaasasündinud, omandatud ja mitte-immuunrakkude.

Farmakodünaamilised toimed

Allergiline astma

Pärast stimulatsiooni allergeeniga *in vitro* vähenes histamiini vabanemine omalizumabiga ravi saanud isikutelt isoleeritud basofiilidest ligikaudu 90% võrreldes ravieelsete väärtustega.

Allergilise astmaga patsientide kliinilistes uuringutes vähenes seerumi vaba IgE sisaldus annusest sõltuvalt ühe tunni jooksul pärast esimest annust, mis jäi püsima annuste manustamise vahepeal. Üks aasta pärast omalizumabiga ravi lõppu olid taastunud IgE sisalduse ravieelsed väärtused, pärast ravimpreparaadi eliminatsiooni organismist tagasilöögiefekti ei täheldatud.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

CRSwNP-ga patsientide kliinilistes uuringutes põhjustas ravi omalizumabiga seerumi vaba IgE vähenemist (ligikaudu 95%) ja seerumi kogu IgE tasemete suurenemist, sarnasel määral nagu täheldati allergilise astmaga patsientidel. Kogu seerumi IgE taseme tõus suurenes omalizumabi-IgE komplekside moodustumise tõttu, millel on võrreldes vaba IgE-ga aeglasem eritumiskiirus.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Allergiline astma

≥12-aastased täiskasvanud ja noorukid

Omalizumabi efektiivsust ja ohutust demonstreeriti 28-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (uuring 1), kus osales 419 raske allergilise astmaga patsienti vanuses 12...79 eluaastat, kellel oli vähenenud kopsufunktsioon (FEV₁ 40...80% normist) ja kontroll astmanähtude üle oli puudulik hoolimata suures annuses inhaleeritavate glükokortikosteroidide ja pikatoimelise β₂-agonisti kasutamisest. Sobilikel patsientidel oli esinenud süsteemset glükokortikosteroidravi vajavaid korduvaid astma ägenemisi või nad olid olnud hospitaliseeritud või pöördunud vastuvõtuosakonda raske astma ägenemise tõttu viimase aasta jooksul hoolimata pidevast ravist suures annuses inhaleeritavate glükokortikosteroidide ja pikatoimelise β₂-agonistiga. Subkutaanset omalizumabi või platseebot manustati täiendava ravina lisaks >1000 mikrogrammile beklometasoonidipropionaadile (või samaväärsele ravimile) pluss pikatoimelisele β₂-agonistile. Säilitusravi suukaudse glükokortikosteroidi, teofüllini ja leukotrieeni modifikaatoriga oli lubatud (vastavalt 22%, 27% ja 35% patsientidest).

Esmane tulemusnäitaja oli astma ägenemiste sagedus, mis vajasis ravi süsteemsete glükokortikosteroididega. Omalizumabi toimele vähenes astma ägenemiste sagedus 19% ($p = 0,153$). Muud tähelepanekud, mis olid statistiliselt olulised ($p < 0,05$) omalizumabi kasuks, olid raskete ägenemiste (kus patsiendi kopsufunktsioon langes alla 60% isiklikust parimast väärtusest ja vajab ravi süsteemsete glükokortikosteroididega) ning astmaga seotud erakorraliste visiitide (hospitaliseerimised, pöördumised vastuvõtuosakonda ja plaanivälised arstivisiidid) vähenemine ning arsti üldhinnang ravi efektiivsusele, astmaga seotud elukvaliteedi (AQL), astmanähtude ja kopsufunktsiooni paranemine.

Alagrupi analüüsil selgus, et üldise ravieelse IgE sisaldusega ≥ 76 RÜ/ml patsientidel on suurem tõenäosus saada ravist omalizumabiga kliiniliselt märkimisväärset kasu. Uuringus 1 vähenes neil patsientidel omalizumabi toimele astma ägenemiste sagedus 40% ($p = 0,002$). Lisaks saavutas omalizumabi raske astma programmis kliiniliselt märkimisväärse ravivastuse rohkem patsiente nende seas, kellel oli üldine IgE sisaldus ≥ 76 RÜ/ml. Tabelis 5 on toodud uuringu 1 tulemused kogu populatsiooni kohta.

Tabel 5 Uuringu 1 tulemused

	Kogu uuringu 1 populatsioon	
	Omalizumab N=209	Platseebo N=210
Astma ägenemised		
Sagedus 28-nädalase perioodi kohta	0,74	0,92
% vähenemine, sageduse suhte	19,4%, p = 0,153	
p-väärtus		
Rasked astma ägenemised		
Sagedus 28-nädalase perioodi kohta	0,24	0,48
% vähenemine, sageduse suhte	50,1%, p = 0,002	
p-väärtus		
Erakorralised visiidid		
Sagedus 28-nädalase perioodi kohta	0,24	0,43
% vähenemine, sageduse suhte	43,9%, p = 0,038	
p-väärtus		
Arsti üldine hinnang		
Ravile reageerinute %*	60,5%	42,8%
p-väärtus**	<0,001	
AQL paranemine		
Patsientide %, kelle paranemine oli ≥0,5	60,8%	47,8%
p-väärtus	0,008	

* märgatav paranemine või täielik kontroll

** üldhinnangu jaotuse p-väärtus

Uuringus 2 hinnati omalizumabi efektiivsust ja ohutust 312 raske allergilise astmaga patsiendil, mis ühtib uuringu 1 populatsiooniga. Selles avatud uuringus viis ravi omalizumabiga kliiniliselt oluliste astma ägenemiste sageduse 61% vähenemiseni võrreldes ainult hetkel kasutatava astmaraviga.

Omalizumabi efektiivsust ja ohutust raske püsiva astmaga patsientidel on hinnatud neljas täiendavas suures platseebokontrolliga toetavas uuringus kestusega 28 kuni 52 nädalat, kus osales 1722 täiskasvanut ja noorukit (uuringud 3, 4, 5, 6). Enamikel patsientidel puudus piisav kontroll astma üle, kuid nad said vähem kaasuvaid astmaravimeid kui uuringutes 1 või 2 osalenud patsiendid. Uuringutes 3...5 oli esmaseks tulemusnäitajaks astma ägenemine, samal ajal kui uuringus 6 hinnati esmajoones inhaleeritava glükokortikosteroidi vajaduse vähenemist.

Uuringutes 3, 4 ja 5 osalenud omalizumabiga ravitud patsientidel vähenes astma ägenemiste sagedus võrreldes platseeboga vastavalt 37,5% ($p = 0,027$), 40,3% ($p = 0,001$) ja 57,6% ($p < 0,001$).

Uuringus 6 sai oluliselt rohkem omalizumabi kasutavaid raske allergilise astmaga patsiente vähendada flutikasooni annust ≤ 500 mikrogrammini/päevas, ilma et oleks halvenenud astmakontroll (60,3%), kui platseebogrupis (45,8%, $p < 0,05$).

Elukvaliteedi skoori hindamiseks kasutati Juniperi astmaga seotud elukvaliteedi hindamise küsimustikku. Kõigis kuues uuringus täheldati omalizumabi saanud patsientidel elukvaliteedi skoori statistiliselt olulist paranemist algväärtusest platseebo- või kontrollgrupiga võrreldes.

Arsti üldhinnang ravi efektiivsusele:

Viies ülalnimetatud uuringus kasutati arsti üldist hinnangut kui raviarsti poolt antud mitmekülgset hinnangut astma kontrollile. Arst võttis arvesse ekspiratoorse tippvoolu (PEF) väärtusi, päeval ja öösel esinevaid sümptomeid, hooravimi kasutamist, spiromeetria tulemusi ja ägenemisi. Kõigis viies uuringus saavutas oluliselt suurem arv omalizumabiga ravi saanud patsiente märgatava paranemise või täieliku kontrolli astma üle platseebot saanud patsientidega võrreldes.

6...<12-aastased lapsed

Esmased ohutuse ja efektiivsuse andmed, mis toetavad omalizumabi kasutamist 6...<12-aastastel lastel, pärinevad randomiseeritud, topeltpimedast, platseebo-kontrollitud, mitmekeskuselisest uuringust (uuring 7).

Uuring 7 oli platseebo-kontrollitud uuring, kuhu oli kaasatud spetsiifiline näidustustes kirjeldatud patsientide alagrupp ($N=235$), keda raviti kõrgete annuste inhaleeritavate kortikosteroididega (≥ 500 μg /päevas flutikasooni ekvivalent) pluss pikatoimeline β -agonist.

Kliiniliselt oluline ägenemine oli määratletud kui uurija kliinilise hinnangu alusel astma sümptomite halvenemine, mis vajab püsiravina kasutatava inhaleeritava glükokortikosteroidi annuse kahekordistamist vähemalt kolmel päeval ja/või päästvat ravi süsteemse (suukaudse või veenisisesse) glükokortikosteroidiga vähemalt 3 päeval.

Patsientide alagrupis, keda raviti kõrgete annuste inhaleeritavate kortikosteroididega, esines omalizumabi grupis statistiliselt oluliselt vähem astma ägenemisi, kui platseebo grupis. 24 nädala jooksul esines omalizumabi grupis 34% (sageduse suhe 0,662, $p = 0,047$) vähem astma ägenemisi kui platseebo grupis. Teise topeltpimedaga 28-nädalase raviperioodi käigus ilmnes omalizumabi grupis 63% (sageduse suhe 0,37, $p < 0,001$) langus võrreldes platseebo grupiga.

52-nädalase topeltpimedaga raviperioodi jooksul (sisaldas 24-nädalast fikseeritud doosiga steroidide faasi ja 28-nädalast steroidide kohandamise faasi) esines ravigruppide vahel 50% (sageduse suhe 0,504, $p < 0,001$) erinevus ägenemiste suhtelise languse osas omalizumabi grupis.

52-nädalase raviperioodi lõpus esines omalizumabi grupis suurem langus β -agonistide esmaabi vajaduses kui platseebo grupis, kuigi erinevus ravigruppide vahel ei olnud statistiliselt oluline. Ravi efektiivsuse hindamine 52-nädalase topeltpimedaga raviperioodi lõpus kõrgete annuste inhaleeritavate kortikosteroidide pluss pikatoimeliste β -agonistidega ravitud ägedalt haigestunud patsientide alagrupis näitas, et patsiente, kes hindasid ravi tulemusi „suurepäraseks“, oli proportsionaalselt rohkem ja patsiente, kes hindasid ravi tulemusi „mõõdukaks“ või „ebarahuldavaks“, oli proportsionaalselt vähem omalizumabi grupis kui platseebo grupis. Gruppidevaheline erinevus oli statistiliselt oluline, ($p < 0,001$), kuid subjektiivse Elu Kvaliteedi (Quality of Life) hinnangul omalizumabi grupi ja platseebo grupi patsientide vahel ei olnud erinevusi.

Krooniline ninapolüüptidega rinosinusiit (CRSwNP)

Omalizumabi efektiivsust ja ohutust hinnati CRSwNP-ga patsientidel kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (tabel 7). Patsiendid said omalizumabi või platseebot nahaaluse süstena iga 2 või 4 nädala järel (vt lõik 4.2). Kõik patsiendid said taustraviks ninasiseselt mometasooni kogu uuringu jooksul. Uuringuga liitumiseks ei olnud vajalik eelnev ninakõrvalkoobaste operatsioon ega eelnev süsteemne kortikosteroidide kasutamine. Patsiendid said omalizumabi või platseebot 24 nädalat, millele järgnes 4-nädalane jälgimisperiood. Demograafilised ja ravieelsed näitajad, sealhulgas allergilised kaasuvad haigused, on esitatud tabelis 6.

Tabel 6 Ninapolüüptide uuringute demograafilised ja ravieelsed näitajad

Näitaja	1. ninapolüüptide uuring N=138	2. ninapolüüptide uuring N=127
Keskmine vanus (aastad) (SD)	5,10 (13,2)	50,1 (11,9)
% meessoost	63,8	65,4
Eelneval aastal süsteemseid kortikosteroidide kasutanud patsiendid (%)	18,8	26,0
Kahepoolne endoskoopiline ninapolüübi skoor (NPS): keskmine (SD), vahemik 0...8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Ninakinnisuse skoor (NCS): keskmine (SD), vahemik 0...3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Lõhnataju skoor: keskmine (SD), vahemik 0...3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
SNOT-22 koguskoor: keskmine (SD), vahemik 0...110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Vere eosinofiilid (rakud/ μ l): keskmine (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Kogu IgE IU/ml: keskmine (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
Kerge (%)	37,8	32,5
Mõõdukas (%)	58,1	58,4
Raske (%)	4,1	9,1
Aspiriin-indutseeritud hingamisteede haigus (%)	19,6	35,4
Allergiline riniit	43,5	42,5

SD = standardhälve; SNOT-22 = siinuste-nina tulemustesti 22 küsimustik; IgE = immunoglobuliin E; IU = rahvusvaheline ühik. NPS, NCS ja SNOT-22 puhul tähendavad kõrgemad skoorid raskemat haigust.

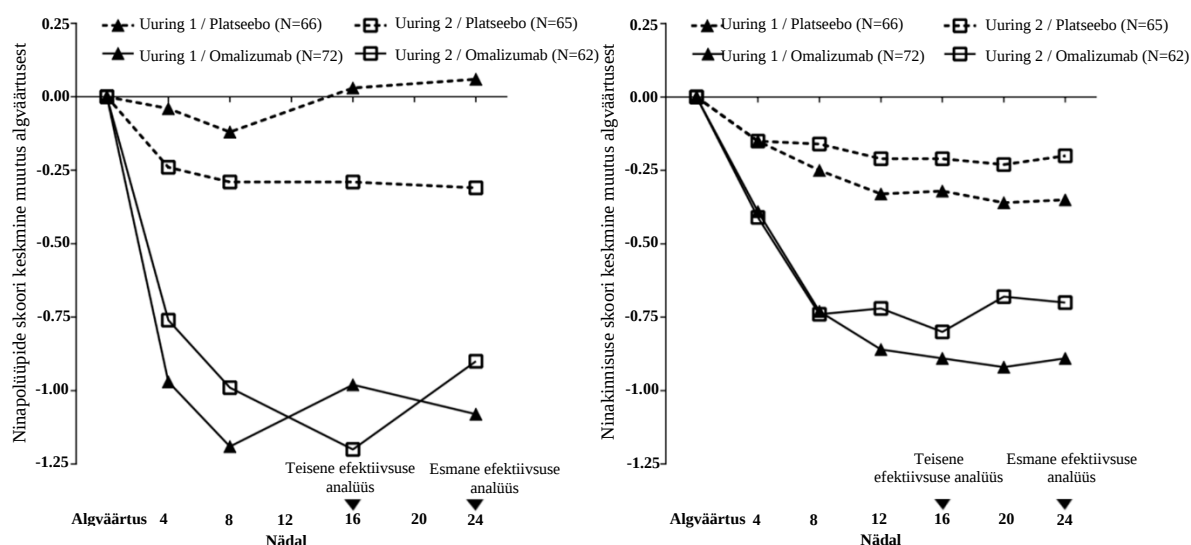
Peamised kaastulemusnäitajad olid kahepoolne ninapolüüptide skoor (NPS) ja igapäevane keskmine ninakinnisuse skoor (NCS) 24. nädalal. Mõlemas, nii 1. kui 2. ninapolüüptide uuringus täheldati omalizumabi saanud patsientidel 24. nädalal statistiliselt olulist tulemuste paranemist algväärtusest NPS-s ja nädala keskmises NCS-s, võrreldes platseebot saanud patsientidega. 1. ja 2. ninapolüüptide uuringu tulemused on toodud tabelis 7.

Tabel 7 Kliiniliste skooride muutus algväärtusest 24. nädalal 1. ninapolüüpide uuringus, 2. ninapolüüpide uuringus ja koondandmetes

	1. ninapolüüpide uuring		2. ninapolüüpide uuring		Ninapolüüpide koondtulemused	
	Platseebo	Omalizumab	Platseebo	Omalizumab	Platseebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Ninapolüüpide skoor						
Algväärtuse keskmine	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
LS keskmine muutus 24. nädalal	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Muutus (95% CI)	-1,14 (-1,59...-0,69)		-0,59 (-1,05...-0,12)		-0,86 (-1,18...-0,54)	
p-väärtus	<0,0001		0,0140		<0,0001	
7 päeva keskmine päevane ninakinnisuse skoor						
Algväärtuse keskmine	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
LS keskmine muutus 24. nädalal	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Muutus (95% CI)	-0,55 (-0,84...-0,25)		-0,50 (-0,80...-0,19)		-0,52 (-0,73...-0,31)	
p-väärtus	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Algväärtuse keskmine	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
LS keskmine muutus 24. nädalal	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Muutus (95% CI)	-1,91 (-2,85...-0,96)		-2,09 (-3,00...-1,18)		-1,98 (-2,63...-1,33)	
p-väärtus	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Algväärtuse keskmine	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
LS keskmine muutus 24. nädalal	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Muutus (95% CI)	-16,12 (-21,86...-10,38)		-15,04 (-21,26...-8,82)		-15,36 (-19,57...-11,16)	
p-väärtus (MID = 8.9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Algväärtuse keskmine	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
LS keskmine muutus 24. nädalal	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Muutus (95% CI)	3,81 (1,38...6,24)		3,86 (1,57...6,15)		3,84 (2,17...5,51)	
p-väärtus	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=vähimruut; CI = usaldusintervall; TNSS = kogu ninasümptomite skoor; SNOT-22 = siinuste-nina tulemustesti 22 küsimustik; UPSIT = Pennsylvania Ülikooli lõhna tuvastamise test; MID = minimaalne oluline erinevus.

Joonis 1 Ninakinnisuse skoori ja ninapolüüpide skoori keskmine muutus algväärtusest ravirühmade lõikes 1. ja 2. ninapolüüpide uuringus



Päästeravimite (süsteemsed kortikosteroidid ≥ 3 järjestikuse päeva või nina polüpektomia) eelnevalt määratletud koondanalüüsis 24 ravinädala jooksul oli päästeravimit vajanud patsientide protsent madalam omalizumabi kui platseebo rühmas (vastavalt 2,3% ja 6,2%). Riskitiheduste suhe päästeravimi võtmise kohta oli omalizumabil võrreldes platseeboga 0,38 (95% CI: 0,10...1,49). Kummaski uuringus ei teatatud ninakõrvalkoobaste operatsioonidest.

Avatud rühmaga jätku-uuringus hinnati omalizumabi pikaajalist efektiivsust ja ohutust CRSwNP-ga patsientidel, kes osalesid ninapolüüpide 1. ja 2. uuringutes. Efektiivsuse andmed sellest uuringust viitavad, et 24. nädalal saavutatud kliiniline kasu püsis kuni 52. nädalani. Ohutusandmed ühtisid üldiselt omalizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Omalizumabi farmakokineetikat on uuritud nii allergilise astmaga täiskasvanutel ja nooruki eas patsientidel kui ka CRSwNP-ga täiskasvanutel. Üldised omalizumabi farmakokineetilised omadused olid nendes patsiendipopulatsioonides sarnased.

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist imendub omalizumab keskmise absoluutse biosaadavusega 62%. Pärast ühekordse subkutaanse annuse manustamist astmaga täiskasvanud ja noorukieas patsientidele imendus omalizumab aeglaselt, maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabus keskmiselt 7...8 päeva pärast. 0,5 mg/kg ületavate annuste puhul on omalizumabi farmakokineetika lineaarne. Pärast omalizumabi korduvate annuste manustamist olid kontsentratsioonikõvera alused pindalad püsikontsentratsiooni faasis päevadel 0...14 kuni 6 korda suuremad kui pärast esimese annuse manustamist.

Lüofiliseeritud ja lahuse vormis manustatud Xolair andis sarnased omalizumabi kontsentratsiooni-aja näitajad seerumis.

Jaotumine

In vitro moodustab omalizumab piiratud suurusega komplekse IgE-ga. *In vitro* või *in vivo* ei ole täheldatud pretsipiteerivaid komplekse ja komplekse molekulaarkaaluga üle ühe miljoni daltoni. Subkutaanse manustamise järgselt oli jaotusruumala 78 ± 32 ml/kg.

Eritumine

Omalizumabi eliminatsioon hõlmab IgG kliirensi protsesse, samuti kliirensit spetsiifilise seonduvuse ja komplekside moodustumise kaudu sihtmärk-ligandi IgE-ga. IgG eliminatsioon maksa kaudu hõlmab lagunemist retikuloendoteliaalsüsteemis ja endoteelirakkudes. Intaktne IgG eritub ka sapiga. Astmaga patsientidel oli omalizumabi seerumi eliminatsiooni poolväärtusaeg keskmiselt 26 päeva, keskmine kliirens oli $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/ööpäevas. Lisaks ilmnes kehakaalu kahekordistumisel ka kliirensi ligikaudne kahekordistumine.

Patsientide erirühmad

Vanus, rass/etniline kuuluvus, sugu, kehamassiindeks

Analüüsi omalizumabi populatsiooni farmakokineetikat, et hinnata demograafiliste tunnuste mõju. Nende piiratud andmete analüüsid näitasid, et vanuse (6...76 aastat allergilise astmaga patsientidel; 18...75 aastat CRSwNP-ga patsientidel), rassi/etnilise kuuluvuse, soo või kehamassiindeksi põhjal ei ole vaja annust muuta (vt lõik 4.2).

Neeru- ja maksakahjustus

Puuduvad neeru- või maksakahjustusega patsientidelt saadud farmakokineetilised või farmakodünaamilised andmed (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Omalizumabi ohutust on uuritud makaakidel, kuna omalizumab seondub sarnase afiinsusega makaagi ja inimese IgE-ga. Pärast korduvat subkutaanset või intravenoosset manustamist avastati mõnel ahvil omalizumabi vastased antikehad. Samas ei täheldatud toksilisust, nagu näiteks immuunkompleksi poolt vahendatud haigust või komplemendist sõltuvat tsütotoksilisust. Makaakidel ei ilmnenu anafülaktilisi reaktsioone neumrakkude lagunemise tõttu.

Primaatidel oli omalizumabi kuni 250 mg/kg annuste (vastavalt annustamistabelile soovituslikust suurimast lubatavast mg/kg kliinilisest annusest vähemalt 14 korda rohkem) pikaajaline manustamine hästi talutav, (nii täiskasvanutel kui noorloomadel), välja arvatud annusega seotud ja vanusest sõltuv trombotsüütide arvu langus, mille suhtes olid tundlikumad noorloomad. Kontsentratsioon seerumis, mis on vajalik trombotsüütide arvu 50% languseks algväärtusest, oli täiskasvanud makaakidel ligikaudu 4...20 korda suurem oodatavast maksimaalsest kliinilisest kontsentratsioonist seerumis. Lisaks täheldati makaakidel akuutset hemorraagiat ja põletikku süstekohas.

Omalizumabiga ei ole kartsinogeensusuuringuid teostatud.

Makaakidega läbiviidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei kutsunud subkutaansed annused kuni 75 mg/kg nädalas (4-nädalase perioodi vältel soovituslikust suurimast lubatavast mg/kg kliinilisest annusest vähemalt 8 korda rohkem) esile emaslooma mürgistust, embrüotoksilisust või teratogeensust, kui seda manustati kogu organogeneesi perioodi vältel, ega avaldanud ebasoodsat toimet loote või vastsündinu kasvule, kui seda manustati kogu gestatsiooni lõpuperioodi, poegimise ja imetamise vältel.

Omalizumab eritub makaakide rinnapiima. Omalizumabi sisaldus piimas moodustas 0,15% ravimi sisaldusest emaslooma seerumis.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Sahharoos
Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Polüsorbaat 20

Lahusti

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

Pärast lahustamist

Lahustatud ravimpreparaat on keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne 8 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ning 4 tunni jooksul temperatuuril 30 °C.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb ravimpreparaat ära kasutada kohe pärast lahustamist. Kui seda ei kasutata kohe, vastutab kasutamisele eelnevate säilitusaegade ja –tingimuste eest kasutaja ning need ei tohi ületada 8 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C või 2 tundi temperatuuril 25 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulbri viaal: Läbipaistev, värvitu I tüüpi klaasist viaal, millel on butüülkummist kork ja hall kattekork.

Lahusti ampull: Läbipaistev, värvitu I tüüpi klaasist ampull, mis sisaldab 2 ml süsteveet.

Pakendis on üks viaal pulbriga süstelahuse valmistamiseks ja üks ampull süsteveega.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Xolair 75 mg süstelahuse pulber on ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaalis.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb ravimpreparaat ära kasutada kohe pärast lahustamist (vt lõik 6.3).

Lüofiliseeritud ravimpreparaadi lahustumiseks kulub 15...20 minutit, mõnel juhul kauem. Täielikult lahustunud ravimpreparaat on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatupruunikaskollane ning mööda viaali äärt võib esineda üksikuid väikeseid mulle või vahtu. Lahustunud ravimpreparaadi viskoossuse tõttu peab olema hoolikas ning tõmbama viaalist välja kogu ravimpreparaadi enne õhu või lahuse liia väljutamist süstlast, et süstlasse jääks 0,6 ml.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/319/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. oktoober 2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. juuni 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xolair 150 mg süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 150 mg omalizumabi* (*omalizumabum*).

Pärast lahustamist sisaldab üks viaal 125 mg/ml omalizumabi (150 mg 1,2 ml-s).

*Omalizumab on inimese monoklonaalne antikeha, mis on toodetud hiina hamstri munasarja rakuliinis (*Chinese hamster ovary*, CHO) rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti

Pulber: valge kuni tuhmvalge lüofilisaat

Lahusti: selge ja värvitu lahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Allergiline astma

Xolair on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele ja lastele (6...<12-aastased).

Xolairi ravi kasutamist tuleb kaaluda üksnes patsientidel, kellel esineb tõestatud IgE (immunoglobuliin E) poolt vahendatud bronhiaalastma (vt lõik 4.2).

Täiskasvanud ja noorukid (12-aastased ja vanemad)

Xolair on näidustatud astma ägenemiste kontrolli tõhustamiseks kasutamisel täiendava ravina raske püsiva allergilise astmaga patsientidel, kellel on positiivne nahatest või *in vitro* reaktiivsus aastaringsele aeroallergeenile ning kellel on vähenenud kopsufunktsioon ($FEV_1 < 80\%$), samuti esineb sageli päevaseid sümptomeid või öiseid ärkamisi ning kellel on esinenud mitmeid dokumenteeritud raske astma ägenemisi hoolimata igapäevasest suurtes annustes inhaleeritavate glükokortikosteroidide pluss pikatoimelise inhaleeritava β_2 -agonisti kasutamisest.

Lapsed (6...<12-aastased)

Xolair on näidustatud täiendava ravina astma kontrolli tõhustamiseks raske püsiva allergilise astmaga patsientidel, kellel on positiivne nahatest või *in vitro* reaktiivsus aastaringsele aeroallergeenile ja kellel esineb sageli päevaseid sümptomeid või öiseid ärkamisi ning kellel on korduvalt esinenud dokumenteeritud raskeid astma ägenemisi hoolimata igapäevaselt suurtes annustes inhaleeritavate glükokortikosteroidide ja pikatoimelise inhaleeritava β_2 -agonisti kasutamisest.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (*chronic rhinosinusitis with nasal polyps*, CRSwNP)

Xolair on näidustatud täiendava ravimina koos ninasiseste kortikosteroididega raske kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi raviks täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad), kellel ravi ninasiseste kortikosteroididega ei anna piisavat ravivastust.

Krooniline spontaanne urtikaaria (*chronic spontaneous urticaria*, CSU)

Xolair on näidustatud lisaravina kroonilise spontaanse urtikaaria raviks täiskasvanutel ja lastel (12-aastased ja vanemad), kellel puudub piisav ravivastus H₁-antihistamiinidele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama arst, kellel on raske püsiva astma, kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi (CRSwNP) või kroonilise spontaanse urtikaaria diagnoosimise ja ravi kogemus.

Annustamine

Allergiline astma ja krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

Annustamine allergilise astma ja CRSwNP ravis järgib samu põhimõtteid. Omalizumabi sobiv annus ja manustamise sagedus nende seisundite korral määratakse enne ravi alustamist mõõdetud IgE algväärtuse (RÜ/ml) ja kehakaalu (kg) põhjal. Enne ravimi algannuse esmakordset manustamist peab mõõtma patsientide IgE taset mistahes müügiloleva seerumi üldise IgE sisalduse testi abil, et kindlaks teha õige annus. Nende tulemuste põhjal võidakse iga manustamiskorra puhul vajada omalizumabi annuses 75...600 mg 1...4 süstena.

Allergilise astmaga patsientidel ravieelse IgE tasemega alla 76 RÜ/ml on eeldatav kasu ravist vähene (vt lõik 5.1). Enne ravi alustamist peab ravi määrav arst olema veendunud, et täiskasvanud ja noorukieas patsiendil IgE tasemega alla 76 RÜ/ml ja lastel (6...<12-aastased) IgE tasemega alla 200 RÜ/ml on püsiv *in vitro* reaktiivsus (RAST) aastaringsele allergeenile.

Tabelis 1 on toodud ümberarvutamise skeem ning tabelites 2 ja 3 annustamisskeemid.

Omalizumabi ei tohi manustada patsientidele, kelle IgE algväärtus või kehakaal kilogrammides jääb väljapoole annustamistabelis toodud piire.

Maksimaalne soovitatav annus on 600 mg omalizumabi iga kahe nädala järel.

Tabel 1 Annuse ümberarvutamine viaalide arvuks, süstete arvuks ja kogu süstemahtuks iga manustamise puhul

Annus (mg)	Viaalide arv		Süstete arv	Kogu süstemaht (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 = maksimaalne manustatav kogus viaali kohta (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = maksimaalne manustatav kogus viaali kohta (Xolair 150 mg).

^c või kasutada 0,6 ml 150 mg viaalist.

Tabel 2 MANUSTAMINE 4 NÄDALA JÄREL. Omalizumabi annused (milligrammides), mis manustatakse nahaaluse süstena 4 nädala järel

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

MANUSTAMINE 2 NÄDALA JÄREL
VT TABEL 3

* CRSwNP kesksetesse uuringutesse ei kaasatud patsiente kehakaaluga alla 30 kg.

Tabel 3 MANUSTAMINE 2 NÄDALA JÄREL. Omalizumabi annused (milligrammides), mis manustatakse nahaaluse süstena 2 nädala järel

	Kehakaal (kg)									
IgE algväärtus (RÜ/ml)	≥20- 25*	>25- 30*	>30- 40	>40- 50	>50- 60	>60- 70	>70- 80	>80- 90	>90- 125	>125- 150
≥30-100	MANUSTAMINE 4 NÄDALA JÄREL VT TABEL 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700			225		375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	Annustamissoovitusteks on andmed puudulikud				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

* CRSwNP kesksetesse uuringutesse ei kaasatud patsiente kehakaaluga alla 30 kg.

Ravi kestus, jälgimine ja annuse kohandamine

Allergiline astma

Xolair on näidustatud pikaajalises ravis. Kliiniliste uuringute käigus on tõestatud, et raviefektiivsus saabub vähemalt 12...16 nädalat pärast ravi alustamist. 16 nädala möödudes Xolair-ravi alustamisest on vajalik arstipoolne raviefektiivsuse hindamine patsientidel enne järgnevate raviannuste manustamist. Otsus ravi jätkamise kohta omalizumabiga 16-nädalase perioodi järel või järgnevatel kordadel peaks põhinema asjaolul, kas astma üldises kontrollis on täheldatav märkimisväärne paranemine (vt lõik 5.1, Raviefektiivsuse üldine hindamine arsti poolt).

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

CRSwNP kliinilistes uuringutes täheldati muutusi ninapolüüptide skooris (*nasal polyps score*, NPS) ja ninakinnisuse skooris (*nasal congestion score*, NCS) 4. nädalal. Ravi jätkamise vajadust tuleb perioodiliselt üle hinnata vastavalt patsiendi haiguse raskusastmele ja sümptomite kontrolli tasemele.

Allergiline astma ja krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

Ravi lõpetamine viib üldiselt vaba IgE taseme tõusu ning sellega seotud sümptomite taastekkeni. Üld-IgE väärtus on tõusnud ravi ajal ning jääb kõrgeks kuni üks aasta pärast ravi lõpetamist. Sellest tulenevalt ei ole võimalik kasutada ravi ajal annuste määramiseks IgE taseme korduvat määramist. Annuste määramine vähem kui üheaastase ravi katkestamise järgselt peaks põhinema esialgsetel seerumi IgE tasemetel, mis mõõdeti enne ravi alustamist. Annuse määramiseks on võimalik kasutada korduvat seerumi üld-IgE taseme määramist juhul, kui ravist on möödunud üks aasta või enam.

Annuste korrigeerimine on vajalik suuremate kehakaalu muutuste korral (vt tabelid 2 ja 3).

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Soovitav annus on 300 mg subkutaanse süstena iga nelja nädala järel.

Ravi väljakirjutajal on soovitatav perioodiliselt hinnata edasise ravi vajalikkust.

Lõigus 5.1 on kirjeldatud kliinilistes uuringutes sellel näidustusel tehtud pika-ajalise ravi kogemust.

Patsientide erirühmad

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Omalizumabi kasutamise kohta üle 65-aastastel patsientidel on andmeid vähe, kuid ei ole tõestatud, et eakad patsiendid vajaksid erinevaid annuseid nooremate täiskasvanud patsientidega võrreldes.

Neeru- või maksakahjustus

Toimet omalizumabi farmakokineetikale neeru- ja maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Kuna omalizumabi kliirens kliiniliste annuste puhul on kõrgem retikuloendoteliaalsüsteemis (RES), on vähetõenäoline selle muutumine neeru- või maksakahjustuse korral. Kuna puuduvad kindlad soovitusel annustamise osas, tuleb omalizumabi manustada ettevaatlikkusega (vt lõik 4.4).

Lapsed

Omalizumabi ohutus ja efektiivsus allergilise astma korral patsientidel vanuses alla 6 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Omalizumabi ohutus ja efektiivsus CRSwNP-ga patsientidel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Omalizumabi ohutus ja efektiivsus CSU korral patsientidel vanuses alla 12 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ainult subkutaanseks manustamiseks. Omalizumabi ei tohi manustada intravenoosselt või intramuskulaarselt.

Annused, mis on üle 150 mg (tabel 1), peab jaotama kahe või enama süstekoha vahel.

Xolairi süstelahuse pulbrit ja lahustit peab manustama ainult tervishoiutöötaja.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6 ning pakendi infolehest osa „Informatsioon tervishoiutöötajale“.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldine

Omalizumab ei ole ette nähtud astma akuutse ägenemise, ägeda bronhospasmi või *status asthmaticus*'e raviks.

Omalizumabi ei ole uuritud hüperimmunoglobuliin E sündroomi või allergilise bronhopulmonaalse aspergilloosiga patsientidel või anafülaktiliste, sealhulgas toiduallergiast, atoopilisest dermatiidist või allergilisest riniidist tingitud reaktsioonide vältimiseks. Omalizumab ei ole näidustatud nende haigusseisundite raviks.

Ravi omalizumabiga ei ole uuritud autoimmuunhaiguste, immuunkompleksi poolt vahendatud haigusseisundite või olemasoleva neeru- või maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2). Omalizumabi peab nendele patsientidele manustama ettevaatusega.

Süsteemsete või inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamise järsk katkestamine pärast ravi alustamist omalizumabiga allergilise astma või CRSwNP ravis ei ole soovitatav. Kortikosteroidide annuse vähendamine peab toimuma arsti otsese järelevalve all ning see peab toimuma astmeliselt.

Immuunsüsteemi häired

I tüüpi allergilised reaktsioonid

Omalizumabi kasutamisel võivad tekkida I tüüpi lokaalsed või süsteemsed allergilised reaktsioonid, sealhulgas anafülaksia ja anafülaktiline šokk, isegi pärast pikka aega kestnud ravi. Siiski ilmnes enamik nendest reaktsioonidest 2 tunni jooksul pärast esimest või korduvat omalizumabi süsti, kuid mõned algasid ka hiljem kui 2 tundi ning isegi hiljem kui 24 tundi pärast süsti. Enamus anafülaktilistest reaktsioonidest ilmnes omalizumabi esimese kolme annuse manustamise jooksul. Omalizumabi manustamisel on suurem risk anafülaksia tekkeks patsientidel, kellel varasemalt on esinenud anafülaktilisi reaktsioone omalizumabi kasutamisest sõltumatult. Seetõttu peavad omalizumabi manustamise puhul alati koheseks kasutamiseks käepärast olema ravimpreparaadid anafülaktiliste reaktsioonide raviks. Anafülaktilise või muu raske allergilise reaktsiooni ilmnemisel tuleb omalizumabi manustamine kohe katkestada ja alustada sobiva raviga. Patsiente tuleb teavitada, et sellised reaktsioonid on võimalikud ning allergiliste reaktsioonide ilmnemisel on vajalik kohene arstiabi.

Kliinilistes uuringutes on vähesel arvul patsientidel leitud omalizumabi vastaseid antikehi (vt lõik 4.8). Omalizumabi vastaste antikehade kliiniline olulisus ei ole hästi teada.

Seerumtõbi

Seerumtõbi ja seerumtõve-laadsed reaktsioonid, mis on hilist tüüpi (tüüp III) allergilised reaktsioonid, on esinenud humaniseeritud monoklonaalsete antikehadega, kaasa arvatud omalizumabiga ravitud patsientidel. Soovituslik patofüsioloogiline mehhanism seisneb immuunkomplekside moodustumises ja ladestumises vastuseks omalizumabi-vastaste antikehade tekkele. Reaktsiooni tüüpiline algus on enamasti 1...5 päeva peale esimest manustamiskorda või peale järgnevat süstimist, samuti peale pikaajalist ravi. Seerumtõvele viitavateks sümptomiteks on artriit/artralgia, lööve (urtikaaria või teised vormid), palavik ja lümfadenopaatia. Raviks või ennetavaks vahendiks võib kasutada antihistamiine ja kortikosteroide, ja patsiente tuleb teavitada võimalike sümptomite tekkimise korral, sellest teatamise vajalikkusest.

Churgi-Straussi sündroom ja hüpereosinofiilne sündroom

Raske astmaga patsientidel võib harva esineda süsteemne hüpereosinofiilne sündroom või allergiline eosinofiilne granulomatoosne vaskuliit (Churgi-Straussi sündroom), neid mõlemaid ravitakse tavaliselt süsteemsete kortikosteroididega.

Harvadel juhtudel võivad astmavastast ravi, kaasa arvatud omalizumabi saavatel patsientidel esineda või välja kujuneda süsteemne eosinofiilia ja vaskuliit. Need juhtumid on tavaliselt seotud suukaudse kortikosteroidravi vähendamisega.

Nende patsientide puhul peavad arstid olema valvsad märkimisväärse eosinofiilia, vaskuliitilise lööbe, kopsusümptomite halvenemise, ninakõrvalurgete häirete, südame komplikatsioonide ja/või neuropaatia ilmnemise suhtes.

Omalizumab-ravi katkestamist tuleb kaaluda kõigi eelnevalt nimetatud raskete immuunsüsteemi häirete korral.

Parasitaarsed (helmintidest põhjustatud) infektsioonid

IgE võib osaleda immuunreaktsioonis mõnede parasitaarsete infektsioonide suhtes. Krooniliselt kõrge parasitaarse infektsiooni riskiga patsientidel näitas platseebokontrolliga uuring allergiaga patsientidel infektsiooni esinemissageduse vähest suurenemist omalizumabi kasutamisel, kuigi infektsiooni kulgu, raskust ja ravile reageerimine ei muutunud. Üldises kliinilises programmis, mis ei olnud mõeldud selliste infektsioonide avastamiseks, oli parasitaarsete infektsioonide esinemissagedus alla 1 juhu 1000 patsiendi kohta. Siiski peaks kõrge parasitaarse infektsiooni riskiga patsientide puhul olema ettevaatlik, eriti endeemilistesse piirkondadesse reisimisel. Kui patsiendid ei reageeri soovitatud antiparasitaarsele ravile, tuleb kaaluda omalizumabiga tehtava ravi lõpetamist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

IgE võib olla seotud immuunvastuse tekkega teatud ussnugiliste infektsioonidele, seetõttu võib omalizumab kaudselt vähendada helmintooside või teiste parasitaarsete infektsioonide raviks kasutatavate ravimpreparaatide efektiivsust (vt lõik 4.4).

Omalizumabi eliminatsioonis ei osale tsütokroom P450 ensüümid, väljavoolupumbad ja valkudega sidumise mehhanismid; siiski esineb väike võimalus koostoimete tekkeks. Omalizumabi koostoimete kohta ravimpreparaatide või vaktsiinidega pole uuringuid läbi viidud. Ei ole farmakoloogilist põhjust arvata, et astma, CRSwNP või CSU raviks sageli kasutatavatel ravimpreparaatidel oleks koostoimeid omalizumabiga.

Allergiline astma

Kliinilistes uuringutes kasutati omalizumabi sageli koos inhaleeritavate ja suukaudsete glükokortikosteroidide, inhaleeritavate lühi- ja pikatoimeliste beeta-agonistide, leukotrieni retseptorite antagonistide, teofüllinide ja suukaudsete antihistamiinsete ravimitega. Ei ole tõendeid omalizumabi ohutuse muutumisest nende sageli kasutatavate astmavastaste ravimite samaaegsel manustamisel. Omalizumabi kasutamise kohta kombinatsioonis spetsiifilise immuunraviga (hüposensibiliseeriv ravi) on vähe andmeid. Kliinilises uuringus, kus omalizumabi manustati koos immuunteraapiaga, ei leitud ohutuse ning efektiivsuse osas erinevusi võrreldes omalizumabi kombinatsioonis spetsiifilise immuunteraapiaga ja omalizumabi üksinda.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

Kliinilistes uuringutes kasutati omalizumabi koos mometasooni ninaspreiga vastavalt protokollile. Teised sageli kooskasutatavad ravimid on ninasisesed kortikosteroidid, bronhodilataatorid, antihistamiinid, leukotrieni retseptori antagonistid, adrenergilised/sümpatomimeetilised ained ja paiksed ninaanesteetikumid. Puudusid viited, et omalizumabi ohutus oleks nende teiste sageli kasutatavate ravimite kooskasutamise tõttu muutunud.

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

CSU kliinilistes uuringutes kasutati omalizumabi koos antihistamiinide (anti-H₁, anti-H₂) ja leukotrieni retseptorite antagonistidega (LTRAd). Puuduvad tõendid, et omalizumabi ohutus muutub nende ravimpreparaatidega kooskasutamisel võrreldes omalizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga allergilise astma korral. Lisaks näitas populatsiooni farmakokineetiline analüüs, et H₂-antihistamiinidel ja LTRAdel puudub oluline toime omalizumabi farmakokineetikale (vt lõik 5.2).

Lapsed

CSU kliinilistes uuringutes said mõned 12- kuni 17-aastased patsiendid omalizumabi koos antihistamiinide (anti-H₁, anti-H₂) ja LTRAdega. Alla 12-aastastel lastel ei ole uuringuid tehtud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedusregistril ja turuletulekujärgsetel spontaansetel raportitel põhinevad mõõdukalt hulgal andmed rasedatel (ligikaudu 300...1000 raseduse tulemust) ei viita väärarengutele ega loote/vastsündinu toksilisusele. Prospektiivse rasedusregistri uuringu (EXPECT) tulemused omalizumabi saanud 250 astmaga rasedal näitasid, et raskete kaasasündinud anomaaliade esinemine oli uuringu EXPECT patsientidel ja võrdlusrühma (mõõdukas ja raske astma) patsientidel sarnane (8,1% vs 8,9%). Andmete tõlgendamist võivad mõjutada uuringu metodoloogilised piirangud, sealhulgas väike valim ja mitterandomiseeritud ülesehitus.

Omalizumab läbib platsentaarbarjääri. Siiski, loomkatsed ei näita ei otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Primaatidel on omalizumabi seostatud vanusest sõltuva trombotsüütide arvu langusega, suhteline tundlikkus oli suurem noorloomadel (vt lõik 5.3).

Kliinilise vajaduse korral võib kaaluda omalizumabi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Rinnapiimas esineb immunoglobuliin G-d ja seetõttu võib eeldada, et omalizumab jõuab rinnapiima. Olemasolevad andmed primaatidel on näidanud, et omalizumab eritub piima (vt lõik 5.3).

Uuringus EXPECT, kus 154 imikut puutus kokku omalizumabiga raseduse ajal ja imetamise kaudu, ei ilmnenud imetataval lapsel kõrvaltoimeid. Andmete tõlgendamist võivad mõjutada uuringu metodoloogilised piirangud, sealhulgas väike valim ja mitterandomiseeritud ülesehitus.

Suukaudselt manustatuna lõhustatakse immunoglobuliin G valgud soolestiku protolüüsiga ja neil on madal biosaadavus. Ei ole oodata mõju imetavatele vastsündinutele/imikutele. Seetõttu võib kliinilise vajaduse korral kaaluda omalizumabi kasutamist imetamise ajal.

Fertiilsus

Puuduvad andmed omalizumabi toime kohta inimeste fertiilsusele. Pärast korduvat omalizumabi kuni 75 mg/kg annustamist ei täheldatud isas- või emasloomadel spetsiifilise disainiga primaatide mittekliinilistes fertiilsuse ega sigivuse uuringutes fertiilsuse kahjustust. Lisaks ei täheldatud genotoksilist toimet eraldi teostatud mittekliinilises genotoksilisuse uuringus.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Omalizumab ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Allergiline astma ja krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

Ohutusandmete kokkuvõte

Täiskasvanutel ja noorukitel vanuses 12 aastat ja enam olid allergilise astma kliinilistes uuringutes kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks peavalud ning süstekoha reaktsioonid, sealhulgas süstekoha valu, turse, punetus, sügelus. 6...<12-aastastel lastel kliinilistes uuringutes kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks olid peavalu, pürekia ja valu ülakehu piirkonnas. Enamik kõrvaltoimeid oli kerge või keskmise raskusega. 18-aastastel ja vanematel CRSwNP-ga patsientidel kliinilistes uuringutes kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks olid peavalu, pearinglus, artralgia, valu ülakehu piirkonnas ja süstekoha reaktsioonid.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 4 on MedDRA-süsteemi organklasside ja esinemissageduse konventsiooni järgi loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati kõigi allergilise astma ja CRSwNP kliinilistes uuringutes Xolairiga ravitud patsientidel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on toodud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\,000$). Turuletulekujärgsetel teadatel on esinemissageduseks märgitud teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 4 Kõrvaltoimed allergilise astma ja CRSwNP ravis

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Aeg-ajalt	Farüngiit
Harv	Parasitaarne infektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Teadmata	Idiopaatiline trombotsütopeenia, sealhulgas ägedad juhud
Immuunsüsteemi häired	
Harv	Anafülaktiline reaktsioon, muud rasked allergilised seisundid, omalizumabivastaste antikehade teke
Teadmata	Seerumtõbi, millega võib kaasneda palavik ja lümfadenopaatia
Närvisüsteemi häired	
Sage	Peavalu*
Aeg-ajalt	Sünkoop, paresteesia, somnolentsus, pearinglus [#]
Vaskulaarsed häired	
Aeg-ajalt	Posturaalne hüpotensioon, õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Aeg-ajalt	Allergiline bronhospasm, köha
Harv	Larüngödeem
Teadmata	Allergiline granulomatoosne vaskuliit (st Churgi-Straussi sündroom)
Seedetrakti häired	
Sage	Valu ülakõhu piirkonnas ^{**#}
Aeg-ajalt	Düspepsia nähud ja sümptomid, kõhulahtisus, iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Valgustundlikkus, urtikaaria, lööve, sügelus
Harv	Angioödeem
Teadmata	Alopeetsia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Sage	Artralgia [†]
Harv	Süsteemne erütematoosne luupus
Teadmata	Müalgia, liigeste turse
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Pürekia ^{**}
Sage	Süstekoha reaktsioonid, nagu turse, punetus, valu, sügelus
Aeg-ajalt	Gripitaoline haigus, käsivarte turse, kehakaalu suurenemine, väsimus

*: Väga sage 6 kuni <12-aastastel lastel

** : 6 kuni <12-aastastel lastel

[#]: Sage ninapolüüpide uuringutes

[†]: Teadmata allergilise astma uuringutes

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Ohutusandmete kokkuvõte

Omalizumabi ohutust ja taluvust uuriti annustega 75 mg, 150 mg ja 300 mg manustatuna iga nelja nädala järel 975 CSU patsiendile, kellest 242 said platseebot. Kokku raviti 733 patsienti kuni 12 nädalat omalizumabiga ning 490 patsienti kuni 24 nädalat. Nendest patsientidest 412 said ravi kuni 12 nädalat ning 333 patsienti kuni 24 nädalat annuses 300 mg.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

CSU näidustuse korral esinenud kõrvaltoimed erineva annuse ja ravirühmade järgi (olulised erinevused riskifaktorid, kaasuvad haigused, kaasuvad ravimid ning vanused [nt astmauuringusse olid kaasatud lapsed vanuses 6...12 aastat]) on näidatud eraldi tabelis (tabel 5).

Tabelis 5 on loetletud kõrvaltoimed (kõrvaltoimed, mis esinevad $\geq 1\%$ patsientidel mis tahes rühmas ning $\geq 2\%$ sagedamini mis tahes omalizumabi rühmas võrreldes platseeboga (pärast meditsiinilist hinnangut)), millest teatati 300 mg annuse korral kolme III faasi uuringu koondandmetes. Esitatud kõrvaltoimed on jagatud kahte rühma: 12-nädalase ja 24-nädalase raviperioodi jooksul ilmnenu kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed on esitatud MedDRA-süsteemi organklasside järgi. Igas organklassis on kõrvaltoimed järjestatud vastavalt esinemissagedusele, kõige sagedasemad kõrvaltoimed toodud eespool. Esinemissageduste kategooriad on iga kõrvaltoime puhul esitatud vastavalt järgmisele konventsioonile: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 5 Kõrvaltoimed CSU ohutuse koondandmetest (päev 1 kuni nädal 24) 300 mg omalizumabi korral

Nädal 12	Omalizumabi uuringud 1, 2 ja 3		Esinemissagedus
	Koondandmed		
	Platseebo N=242	300 mg N=412	
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Sinusiit	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Sage
Närvisüsteemi häired			
Peavalu	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Artralgia	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Süstekoha reaktsioonid*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Sage
Nädal 24	Omalizumabi uuringud 1 ja 3		Esinemissagedus
	Koondandmed		
	Platseebo N=163	300 mg N=333	
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Ülemiste hingamisteede infektsioon	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Sage

* Olgugi et platseeboga puudus 2%-line erinevus, kaasati süstekoha reaktsioonid kõrvaltoimetesse, sest kõiki juhte käsitleti kui põhjuslikku seost uuringuravimiga.

48-nädalases uuringus said 81 CSU patsienti 300 mg omalizumabi iga nelja nädala tagant (vt lõik 5.1). Pikaajalisel kasutamisel ilmnenu ohutusprofiil oli sarnane 24-nädalases CSU uuringus sedastatud ohutusprofiiliga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immuunsüsteemi häired

Lisainformatsioon vt lõik 4.4.

Anafülaksia

Kliinilistes uuringutes esines anafülaktilise reaktsioone harva. Siiski on turuletulekujärgselt kogutud andmetest leitud kumulatiivse päringuga 898 anafülaksia juhtu. Võttes arvesse, et summaarne ravi kestus on hinnanguliselt 566 923 patsiendiaastat, on raporteeritud juhtude põhjal esinemissagedus ligikaudu 0,20%.

Arteriaalsed trombemboolsed tüsistused (ATE)

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ja käimasoleva vaatlusuuringu vaheanalüüsi käigus täheldati arteriaalsete trombemboolsete tüsistuste osas arvilise tasakaalu puudumist. Definitsiooni järgi arvati liit-tulemusnäitaja ATE hulka insult, transitoorne isheemiline atakk, müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia ja kardiovaskulaarne surm (mille hulka arvati ka surm teadmata põhjusel). Vaatlusuuringu lõplikus analüüsis oli ATE esinemismäär 1000 patsiendi kohta Xolair-ravi saanud patsientide hulgas 7,52 (115/15 286 patsiendi kohta aastas) ja kontrollrühma patsientide hulgas 5,12 (51/9963 patsiendi kohta aastas). Peamiste südameveresoonkonna riskitegurite mitmemõõtmelise analüüsi põhjal oli riskisuhe 1,32 (95% usaldusvahemik 0,91...1,91). Kõigi 8 nädalat või kauem kestnud randomiseeritud, topeltpimedate, platseebokontrolliga kliiniliste uuringute eraldiseisval metaanalüüsil oli ATE määr 1000 patsiendiaasta kohta Xolairiga ravitud patsientide rühmas 2,69 (5/1856 patsiendi kohta aastas) ja platseeborühmas 2,38 (4/1680 patsiendi kohta aastas) (kordaja suhe 1,13, 95% usaldusvahemik 0,24...5,71).

Trombotsüüdid

Kliinilistes uuringutes oli vähestel patsientidel trombotsüütide arv allpool laboratoorse normi alumist piiri. Turuletulekujärgselt on üksikjuhtudel teatatud idiopaatilise trombotsütoopenia juhtudest, sealhulgas ägedatest juhtudest.

Parasitaarsed infektsioonid

Krooniliselt kõrge parasitaarse infektsiooni riskiga allergiaga patsientidel näitas platseebokontrolliga uuring infektsiooni esinemissageduse vähest arvilist suurenemist omalizumabi kasutamisel, mis ei olnud statistiliselt oluline. Infektsiooni kulg, raskus ja ravile reageerimine ei muutunud (vt lõik 4.4).

Süsteemne erütematoosne luupus

Mõõduka kuni raske astmaga ja kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientidel on teatatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt süsteemse erütematoosse luupuse juhtudest. Süsteemse erütematoosse luupuse patogenees ei ole selge.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Xolairi maksimaalne talutav annus ei ole kindlaks tehtud. Annust limiteerivad mürgistust ei ole tekkinud ühekordsete kuni 4000 mg intravenoossete annuste manustamisel. Suurim kumulatiivne annus oli 44 000 mg, mis manustati 20 nädala jooksul ning sellega ei kaasnenud ebasoodsaid ägedaid toimeid.

Ravimi üleannustamise kahtluse korral on vajalik patsiendi jälgimine mittetavapäraste ilmingute ja sümptomite osas. Vajalik on asjakohase meditsiinilise abi otsimine ning rakendamine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, teised süsteemse toimega hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, ATC-kood: R03DX05

Allergiline astma ja krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

Toimemehhanism

Omalizumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil saadud humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub selektiivselt inimese immunoglobuliin E-ga (IgE) ja hoiab ära IgE seondumise FcεRI retseptoriga (suure afiinsusega IgE retseptor) basofiilidel ja nuumrakkudel, vähendades seeläbi vaba IgE hulka, mis võib vallandada allergia kaskaadi. Antikeha on IgG1 kapa, mis koosneb inimese antikeha struktuuridest ja närilise komplementaarsetest regioonidest ning mis seondub IgE-ga.

Atoopiliste isikute ravi omalizumabiga viis FcεRI retseptorite ekspressiooni märkimisväärse vähenemiseni basofiilidel. Ravi omalizumabiga inhibeerib IgE-vahendatud põletikku, mida tõendab veres ja kudedes olevate eosinofiilide ja põletikumediaatorite sisalduse vähenemine, sealhulgas IL-4, IL-5 ja IL-13 sisalduse langus läbi kaasasündinud, omandatud ja mitte-immuunrakkude.

Farmakodünaamilised toimed

Allergiline astma

Pärast stimulatsiooni allergeeniga *in vitro* vähenes histamiini vabanemine omalizumabiga ravi saanud isikutelt isoleeritud basofiilidest ligikaudu 90% võrreldes ravieelsete väärtustega.

Kliinilistes uuringutes allergilise astmaga patsientidel vähenes seerumi vaba IgE sisaldus annusest sõltuvalt ühe tunni jooksul pärast esimest annust, mis jäi püsima annuste manustamise vahepeal. Üks aasta pärast omalizumabiga ravi lõppu olid taastunud IgE sisalduse ravieelsed väärtused, pärast ravimpreparaadi eliminatsiooni organismist tagasilöögiefekti ei täheldatud.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (CRSwNP)

CRSwNP-ga patsientide kliinilistes uuringutes põhjustas ravi omalizumabiga seerumi vaba IgE vähenemist (ligikaudu 95%) ja seerumi kogu IgE tasemete suurenemist, sarnasel määral nagu täheldati allergilise astmaga patsientidel. Kogu seerumi IgE taseme tõus suurenes omalizumabi-IgE komplekside moodustumise tõttu, millel on võrreldes vaba IgE-ga aeglasem eritumiskiirus.

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Toimemehhanism

Omalizumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil saadud humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub selektiivselt inimese immunoglobuliin E-ga (IgE). Antikeha on IgG1 kapa, mis koosneb inimese antikeha struktuuridest ja närilise komplementaarsetest regioonidest ning mis seondub IgE-ga. Sellest tulenevalt toimub IgE retseptorite (FcεRI) ekspressiooni vähenemine rakkudel. Ei ole täielikult selge, kuidas selle tagajärjel paranevad CSU sümptomid.

Farmakodünaamilised toimed

CSU patsientidega kliinilistes uuringutes täheldati maksimaalne vaba IgE langus 3 päeva pärast esimese subkutaanse annuse manustamist. Pärast korduvat manustamist üks kord 4 nädala jooksul jäid annuse-eelsed seerumi vaba IgE tasemed stabiilseteks raviperioodil 12 ja 24 nädala vahel. Pärast omalizumabiga ravi katkestamist suurenesid vaba IgE tasemed ravi-eelsele tasemele 16-nädalase ravivaba jälgimisperioodi jooksul.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Allergiline astma

≥12-aastased täiskasvanud ja noorukid

Omalizumabi efektiivsust ja ohutust demonstreeriti 28-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (uuring 1), kus osales 419 raske allergilise astmaga patsienti vanuses 12...79 eluaastat, kellel oli vähenenud kopsufunktsioon (FEV_1 40...80% normist) ja kontroll astmanähtude üle oli puudulik hoolimata suures annuses inhaleeritavate glükokortikosteroidide ja pikatoimelise β_2 -agonisti kasutamisest. Sobilikel patsientidel oli esinenud süsteemset glükokortikosteroidravi vajavaid korduvaid astma ägenemisi või nad olid olnud hospitaliseeritud või pöördunud vastuvõtuosakonda raske astma ägenemise tõttu viimase aasta jooksul hoolimata pidevast ravist suures annuses inhaleeritavate glükokortikosteroidide ja pikatoimelise β_2 -agonistiga. Subkutaanset omalizumabi või platseebot manustati täiendava ravina lisaks >1000 mikrogrammile beklometasoonidipropionaadile (või samaväärsele ravimile) pluss pikatoimelisele β_2 -agonistile. Säilitusravi suukaudse glükokortikosteroidi, teofüllini ja leukotrieeni modifikaatoriga oli lubatud (vastavalt 22%, 27% ja 35% patsientidest).

Esmane tulemusnäitaja oli astma ägenemiste sagedus, mis vajasid ravi süsteemsete glükokortikosteroididega. Omalizumabi toimeel vähenes astma ägenemiste sagedus 19% ($p = 0,153$). Muud tähelepanekud, mis olid statistiliselt olulised ($p < 0,05$) omalizumabi kasuks, olid raskete ägenemiste (kus patsiendi kopsufunktsioon langes alla 60% isiklikust parimast väärtusest ja vajas ravi süsteemsete glükokortikosteroididega) ning astmaga seotud erakorraliste visiitide (hospitaliseerimised, pöördumised vastuvõtuosakonda ja plaanivälised arstivisiidid) vähenemine ning arsti üldhinnang ravi efektiivsusele, astmaga seotud elukvaliteedi (AQL), astmanähtude ja kopsufunktsiooni paranemine.

Alagrupi analüüsil selgus, et üldise ravieelse IgE sisaldusega ≥ 76 RÜ/ml patsientidel on suurem tõenäosus saada ravist omalizumabiga kliiniliselt märkimisväärset kasu. Uuringus 1 vähenes neil patsientidel omalizumabi toimeel astma ägenemiste sagedus 40% ($p = 0,002$). Lisaks saavutas omalizumabi raske astma programmis kliiniliselt märkimisväärse ravivastuse rohkem patsiente nende seas, kellel oli üldine IgE sisaldus ≥ 76 RÜ/ml. Tabelis 6 on toodud uuringu 1 tulemused kogu populatsiooni kohta.

Tabel 6 Uuringu 1 tulemused

	Kogu uuringu 1 populatsioon	
	Omalizumab N=209	Platseebo N=210
Astma ägenemised		
Sagedus 28-nädalase perioodi kohta	0,74	0,92
% vähenemine, sageduse suhte	19,4%, p = 0,153	
p-väärtus		
Ranked astma ägenemised		
Sagedus 28-nädalase perioodi kohta	0,24	0,48
% vähenemine, sageduse suhte	50,1%, p = 0,002	
p-väärtus		
Erakorralised visiidid		
Sagedus 28-nädalase perioodi kohta	0,24	0,43
% vähenemine, sageduse suhte	43,9%, p = 0,038	
p-väärtus		
Arsti üldine hinnang		
Ravile reageerinute %*	60,5%	42,8%
p-väärtus**	<0,001	
AQL paranemine		
Patsientide %, kelle paranemine oli	60,8%	47,8%
≥0,5		
p-väärtus	0,008	

* märgatav paranemine või täielik kontroll

** üldhinnangu jaotuse p-väärtus

Uuringus 2 hinnati omalizumabi efektiivsust ja ohutust 312 raske allergilise astmaga patsiendil, mis ühtib uuringu 1 populatsiooniga. Selles avatud uuringus viis ravi omalizumabiga kliiniliselt oluliste astma ägenemiste sageduse 61% vähenemiseni võrreldes ainult hetkel kasutatava astmaraviga.

Omalizumabi efektiivsust ja ohutust raske püsiva astmaga patsientidel on hinnatud neljas täiendavas suures platseebokontrolliga toetavas uuringus kestusega 28 kuni 52 nädalat, kus osales 1722 täiskasvanut ja noorukit (uuringud 3, 4, 5, 6). Enamikel patsientidel puudus piisav kontroll astma üle, kuid nad said vähem kaasuvaid astmaravimeid kui uuringutes 1 või 2 osalenud patsiendid. Uuringutes 3...5 oli esmaseks tulemusnäitajaks astma ägenemine, samal ajal kui uuringus 6 hinnati esmajoonelise inhaleeritava glükokortikosteroidi vajaduse vähenemist.

Uuringutes 3, 4 ja 5 osalenud omalizumabiga ravitud patsientidel vähenes astma ägenemiste sagedus võrreldes platseeboga vastavalt 37,5% (p=0,027), 40,3% (p=0,001) ja 57,6% (p<0,001).

Uuringus 6 sai oluliselt rohkem omalizumabi kasutatavaid raske allergilise astmaga patsiente vähendada flutikasooni annust ≤500 mikrogrammini/päevas, ilma et oleks halvenenud astmakontroll (60,3%), kui platseebogrupis (45,8%, p<0,05).

Elukvaliteedi skoori hindamiseks kasutati Juniperi astmaga seotud elukvaliteedi hindamise küsimustikku. Kõigis kuues uuringus täheldati omalizumabi saanud patsientidel elukvaliteedi skoori statistiliselt olulist paranemist algväärtusest platseebo- või kontrollgrupiga võrreldes.

Arsti üldhinnang ravi efektiivsusele:

Viies ülalnimetatud uuringus kasutati arsti üldist hinnangut kui raviarsti poolt antud mitmekülgset hinnangut astma kontrollile. Arst võttis arvesse ekspiratoorse tippvoolu (PEF) väärtusi, päeval ja öösel esinevaid sümptomeid, hooravimi kasutamist, spiromeetria tulemusi ja ägenemisi. Kõigis viies uuringus saavutas oluliselt suurem arv omalizumabiga ravi saanud patsiente märgatava paranemise või täieliku kontrolli astma üle platseebo saanud patsientidega võrreldes.

6...<12-aastased lapsed

Esmased ohutuse ja efektiivsuse andmed, mis toetavad omalizumabi kasutamist 6...<12-aastastel lastel, pärinevad randomiseeritud, topeltpimedast, platseebo-kontrollitud, mitmekeskuselisest uuringust (uuring 7).

Uuring 7 oli platseebo-kontrollitud uuring, kuhu oli kaasatud spetsiifiline näidustustes kirjeldatud patsientide alagrupp (N=235), keda raviti kõrgete annuste inhaleeritavate kortikosteroididega (≥ 500 µg/päevas flutikasooni ekvivalent) pluss pikatoimeline β -agonist.

Kliiniliselt oluline ägenemine oli määratletud kui uurija kliinilise hinnangu alusel astma sümptomite halvenemine, mis vajab püsiravina kasutatava inhaleeritava glükokortikosteroidi annuse kahekordistamist vähemalt kolmel päeval ja/või päästvat ravi süsteemse (suukaudse või veenisisesse) glükokortikosteroidiga vähemalt 3 päeval.

Patsientide alagrupis, keda raviti kõrgete annuste inhaleeritavate kortikosteroididega, esines omalizumabi grupis statistiliselt oluliselt vähem astma ägenemisi, kui platseebo grupis. 24 nädala jooksul esines omalizumabi grupis 34% (sageduse suhe 0,662, $p = 0,047$) vähem astma ägenemisi kui platseebo grupis. Teise topeltpimeda 28-nädalase raviperioodi käigus ilmnes omalizumabi grupis 63% (sageduse suhe 0,37, $p < 0,001$) langus võrreldes platseebo grupiga.

52-nädalase topeltpimeda raviperioodi jooksul (sisaldas 24-nädalast fikseeritud doosiga steroidide faasi ja 28-nädalast steroidide kohandamise faasi) esines ravigruppide vahel 50% (sageduse suhe 0,504, $p < 0,001$) erinevus ägenemiste suhtelise languse osas omalizumabi grupis.

52-nädalase raviperioodi lõpus esines omalizumabi grupis suurem langus β -agonistide esmaabi vajaduses kui platseebo grupis, kuigi erinevus ravigruppide vahel ei olnud statistiliselt oluline. Ravi efektiivsuse hindamine 52-nädalase topeltpimeda raviperioodi lõpus kõrgete annuste inhaleeritavate kortikosteroidide pluss pikatoimeliste β -agonistidega ravitud ägedalt haigestunud patsientide alagrupis näitas, et patsiente, kes hindasid ravi tulemusi „suurepäraseks“, oli proportsionaalselt rohkem ja patsiente, kes hindasid ravi tulemusi „mõõdukaks“ või „ebarahuldavaks“, oli proportsionaalselt vähem omalizumabi grupis kui platseebo grupis. Gruppidevaheline erinevus oli statistiliselt oluline, ($p < 0,001$), kuid subjektiivse Elu Kvaliteedi (Quality of Life) hinnangul omalizumabi grupi ja platseebo grupi patsientide vahel ei olnud erinevusi.

Krooniline ninapolüüptidega rinosinusiit (CRSwNP)

Omalizumabi efektiivsust ja ohutust hinnati CRSwNP-ga patsientidel kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (tabel 8). Patsiendid said omalizumabi või platseebot nahaaluse süstena iga 2 või 4 nädala järel (vt lõik 4.2). Kõik patsiendid said taustaviks ninasiseselt mometasooni kogu uuringu jooksul. Uuringuga liitumiseks ei olnud vajalik eelnev ninakõrvalkoobaste operatsioon ega eelnev süsteemne kortikosteroidide kasutamine. Patsiendid said omalizumabi või platseebot 24 nädalat, millele järgnes 4-nädalane jälgimisperiood. Demograafilised ja ravieelsed näitajad, sealhulgas allergia kaasuvad haigused, on esitatud tabelis 7.

Tabel 7 Ninapolüüptide uuringute demograafilised ja ravieelsed näitajad

Näitaja	1. ninapolüüptide uuring N=138	2. ninapolüüptide uuring N=127
Keskmine vanus (aastad) (SD)	5,10 (13,2)	50,1 (11,9)
% meessoost	63,8	65,4
Eelneval aastal süsteemseid kortikosteroidide kasutanud patsiendid (%)	18,8	26,0
Kahepoolne endoskoopiline ninapolüübi skoor (NPS): keskmine (SD), vahemik 0...8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Ninakinnisuse skoor (NCS): keskmine (SD), vahemik 0...3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Lõhnataju skoor: keskmine (SD), vahemik 0...3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
SNOT-22 koguskoor: keskmine (SD), vahemik 0...110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Vere eosinofiilid (rakud/μl): keskmine (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Kogu IgE IU/ml: keskmine (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
Kerge (%)	37,8	32,5
Mõõdukas (%)	58,1	58,4
Raske (%)	4,1	9,1
Aspiriin-indutseeritud hingamisteede haigus (%)	19,6	35,4
Allergiline riniit	43,5	42,5

SD = standardhälve; SNOT-22 = siinuste-nina tulemustesti 22 küsimustik; IgE = immunoglobuliin E; IU = rahvusvaheline ühik. NPS, NCS ja SNOT-22 puhul tähendavad kõrgemad skoorid raskemat haigust.

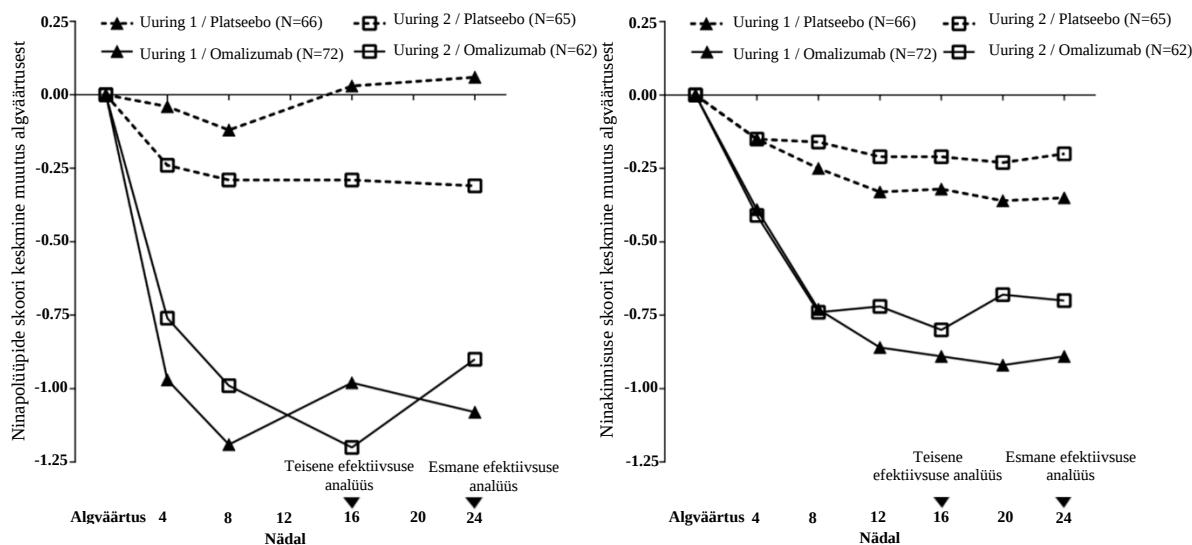
Peamised kaastulemusnäitajad olid kahepoolne ninapolüüptide skoor (NPS) ja igapäevane keskmine ninakinnisuse skoor (NCS) 24. nädalal. Mõlemas, nii 1. kui 2. ninapolüüptide uuringus täheldati omalizumabi saanud patsientidel 24. nädalal statistiliselt olulist tulemuste paranemist algväärtusest NPS-s ja nädala keskmises NCS-s, võrreldes platseebot saanud patsientidega. 1. ja 2. ninapolüüptide uuringu tulemused on toodud tabelis 8.

Tabel 8 Kliiniliste skooride muutus algväärtusest 24. nädalal 1. ninapolüüpide uuringus, 2. ninapolüüpide uuringus ja koondandmetes

	1. ninapolüüpide uuring		2. ninapolüüpide uuring		Ninapolüüpide koondtulemused	
	Platseebo	Omalizumab	Platseebo	Omalizumab	Platseebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Ninapolüüpide skoor						
Algväärtuse keskmine	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
LS keskmine muutus 24. nädalal	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Muutus (95% CI)	-1,14 (-1,59...-0,69)		-0,59 (-1,05...-0,12)		-0,86 (-1,18...-0,54)	
p-väärtus	<0,0001		0,0140		<0,0001	
7 päeva keskmine päevane ninakinnisuse skoor						
Algväärtuse keskmine	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
LS keskmine muutus 24. nädalal	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Muutus (95% CI)	-0,55 (-0,84...-0,25)		-0,50 (-0,80...-0,19)		-0,52 (-0,73...-0,31)	
p-väärtus	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Algväärtuse keskmine	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
LS keskmine muutus 24. nädalal	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Muutus (95% CI)	-1,91 (-2,85...-0,96)		-2,09 (-3,00...-1,18)		-1,98 (-2,63...-1,33)	
p-väärtus	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Algväärtuse keskmine	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
LS keskmine muutus 24. nädalal	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Muutus (95% CI)	-16,12 (-21,86...-10,38)		-15,04 (-21,26...-8,82)		-15,36 (-19,57...-11,16)	
p-väärtus (MID = 8.9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Algväärtuse keskmine	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
LS keskmine muutus 24. nädalal	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Muutus (95% CI)	3,81 (1,38...6,24)		3,86 (1,57...6,15)		3,84 (2,17...5,51)	
p-väärtus	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=vähimruut; CI = usaldusintervall; TNSS = kogu ninasümptomite skoor; SNOT-22 = siinuste-nina tulemustesti 22 küsimustik; UPSIT = Pennsylvania Ülikooli lõhna tuvastamise test; MID = minimaalne oluline erinevus.

Joonis 1 Ninakinnisuse skoori ja ninapolüüpide skoori keskmine muutus algväärtusest ravirühmade lõikes 1. ja 2. ninapolüüpide uuringus



Päästeravimite (süsteemsed kortikosteroidid ≥ 3 järjestikuse päeva või nina polüpektomia) eelnevalt määratud koondanalüüsis 24 ravinädala jooksul oli päästeravimit vajanud patsientide protsent madalam omalizumabi kui platseebo rühmas (vastavalt 2,3% ja 6,2%). Riskitiheduste suhe päästeravimi võtmise kohta oli omalizumabil võrreldes platseeboga 0,38 (95% CI: 0,10...1,49). Kummaski uuringus ei teatatud ninakõrvalkoobaste operatsioonidest.

Avatud rühmaga jätku-uuringus hinnati omalizumabi pikaajalist efektiivsust ja ohutust CRSwNP-ga patsientidel, kes osalesid ninapolüüpide 1. ja 2. uuringutes. Efektiivsuse andmed sellest uuringust viitavad, et 24. nädalal saavutatud kliiniline kasu püsis kuni 52. nädalani. Ohutusandmed ühtisid üldiselt omalizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Kahes randomiseeritud platseebokontrolliga III faasi kliinilises uuringus (uuring 1 ja 2) näidati omalizumabi ohutust ja efektiivsust CSUga patsientidel, kelle sümptomid püsisid hoolimata ravist H_1 -antihistamiinidega soovituslikus annuses. Kolmas uuring (uuring 3) hindas peamiselt omalizumabi ohutust CSUga patsientidel, kelle sümptomid püsisid hoolimata ravist H_1 -antihistamiinidega kuni neljakordses soovituslikus annuses ning ravist H_2 -antihistamiini ja/või LTRAg. Kolme uuringusse kaasati 975 patsienti vanuses 12...75 aastat (keskmine vanus 42,3 aastat; 39 patsienti 12...17 aastat, 54 patsienti ≥ 65 aasta; 259 meest ning 716 naist). Kõikide patsientide sümptomite kontroll pidi olema ebapiisav, milleks loeti nädalase urtikaaria aktiivsuse skoori (UAS7, vahemik 0...42) ≥ 16 ning 7 päeva jooksul enne randomiseerimist nädalase sügeluse tõsiduse skoori (mis on UAS7 komponent, vahemik 0...21) ≥ 8 hoolimata antihistamiinide kasutamisest vähemalt eelneval 2 nädalal.

Uuringutes 1 ja 2 oli patsientide keskmine nädalane sügeluse tõsiduse skoori algväärtus vahemikus 13,7 ja 14,5 ning keskmine UAS7 skoor vastavalt 29,5 ja 31,7. Ohutuse uuringus 3 oli algväärtusel keskmine nädalane sügeluse tõsiduse skoor 13,8 ja keskmine UAS7 skoor 31,2. Kõigi kolme uuringu lõikes teatasid patsiendid, et enne uuringusse kaasamist kasutasid nad CSU sümptomite leevendamiseks keskmiselt 4 kuni 6 ravimit (sealhulgas H_1 -antihistamiinid). Patsiendid said omalizumabi annustes 75 mg, 150 mg või 300 mg või platseebot subkutaanse süstena iga 4 nädala järel vastavalt 24 ja 12 nädalat uuringutes 1 ja 2 ning 300 mg või platseebot subkutaanse süstena iga 4 nädala järel 24 nädala jooksul uuringus 3. Kõikidele uuringutele järgnes 16-nädalane ravivaba jälgimisperiood.

Esmane tulemusnäitaja oli nädalase sügeluse tõsiduse skoori muutus algväärtusest. 300 mg omalizumabi vähendas nädalast sügeluse tõsiduse skoori 8,55 kuni 9,77 võrra ($p < 0,0001$), platseeboga vähenes 3,63 kuni 5,14 võrra (vt tabel 9). Statistiliselt olulisi tulemusi saadi täiendavalt ravivastusega patsientide osakaalus $UAS7 \leq 6$ (nädalal 12), mis oli suurem 300 mg ravirühmas, olles vahemikus 52...66% ($p < 0,0001$) võrreldes platseeborühma 11...19%-ga ning täieliku ravivastuse ($UAS7=0$) saavutas 34...44% patsientidest 300 mg rühmas võrreldes platseeborühma 5...9%-ga. Patsiendid 300 mg ravirühmas saavutasid suurima keskmise angioödeemi vabade päevade osakaalu nädalatel 4 kuni 12 (91,0...96,1%; $p < 0,001$) võrreldes platseeborühmaga (88,1...89,2%). Nädalaks 12 oli üldise DLQI keskmine muutus algväärtusest 300 mg ravirühmas suurem ($p < 0,001$) kui platseeborühmas, näidates paranemist vahemikus 9,7...10,3 punkti võrreldes vastavate platseeborühmade tulemustega 5,1...6,1 punkti.

Tabel 9 Nädalase sügeluse tõsiduse skooris algväärtuse muutus nädalaks 12, uuringud 1, 2 ja 3 (mITT populatsioon*)

	Platseebo	Omalizumab 300 mg
Uuring 1		
N	80	81
Keskmine (SD)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Erinevus LS (vähimruutude) keskmised vs platseebo ¹	-	-5,80
Erinevuse 95% CI	-	-7,49, -4,10
P-väärtus vs platseebo ²	-	<0,0001
Uuring 2		
N	79	79
Keskmine (SD)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Erinevus LS keskmised vs platseebo ¹	-	-4,81
Erinevuse 95% CI	-	-6,49, -3,13
P-väärtus vs platseebo ²	-	<0,0001
Uuring 3		
N	83	252
Keskmine (SD)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Erinevus LS keskmised vs platseebo ¹	-	-4,52
Erinevuse 95% CI	-	-5,97, -3,08
P-väärtus vs platseebo ²	-	<0,0001

* Modifitseeritud kavatsusega-ravida (mITT - *Modified intent-to-treat*) populatsioon: sellesse kuuluvad kõik patsiendid, keda randomiseeriti ja kes said vähemalt ühte uuringuravimit. BOCF (*Baseline Observation Carried Forward* – algväärtuse jälgimine kantud edasi) kasutati puuduvate andmete omistamiseks.

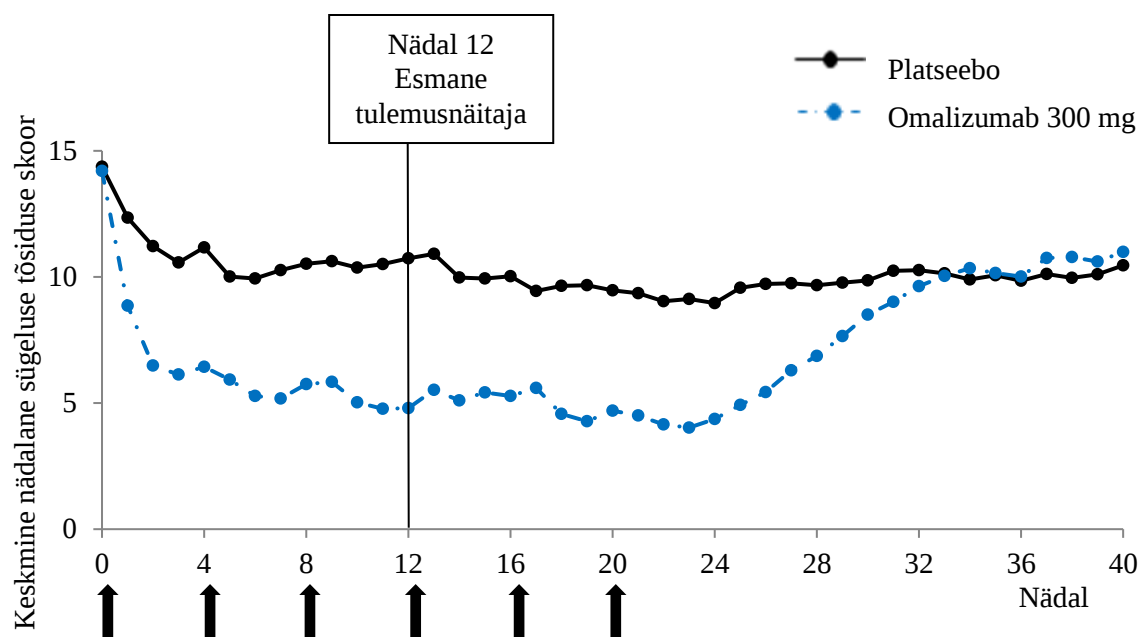
¹ LS keskmise hinnang saadi ANCOVA mudeliga. Kihtideks olid nädalase sügeluse tõsiduse skoori algväärtus (<13 vs ≥ 13) ja kehakaalu algväärtus (<80 kg vs ≥ 80 kg).

² p-väärtus on tuletatud ANCOVA t-testist.

Joonis 2 näitab uuringu 1 keskmist nädalast sügeluse tõsiduse skoori aja jooksul. Keskmine nädalase sügeluse tõsiduse skoor vähenes oluliselt, maksimaalne tulemus ilmnes umbes nädalal 12 ning see säilis 24-nädalase perioodi jooksul. Uuringus 3olid tulemused sarnased.

Kõigis kolmes uuringus suurenes keskmine nädalase sügeluse tõsiduse skoor järk-järgult 16-nädalase ravivaba jälgimisperioodi jooksul, mis ühtis sümptomite taastekkega. Keskmised väärtused jälgimisperioodi lõpus olid sarnased platseeborühmaga, kuid madalamad kui vastavad algväärtused.

Joonis 2 Keskmine nädalane sügeluse tõsiduse skoor aja jooksul, uuring 1 (mITT populatsioon)



Omalizumab või platseebo manustatud

BOCF= algväärtuse jälgimine kantud edasi; mITT= Modifitseeritud kavatsusega-ravida populatsioon

Nädalal 24 täheldatud efektiivsuse tulemusnäitajate ulatus oli võrreldav nädalaga 12: 300 mg puhul oli uuringutes 1 ja 3 keskmine algväärtuse vähenemine nädalases sügeluse tõsiduse skooris 9,8 ja 8,6 punkti, patsientide osakaal, kelle UAS7 $\leq$ 6 oli 61,7% ja 55,6% ning täieliku ravivastusega (UAS7=0) patsientide osakaal oli vastavalt 48,1% ja 42,5% (kõikidel $p<0,0001$ võrreldes platseeboga).

Noorukite (12 kuni 17 aastat) kliinilistesse uuringutesse oli kaasatud kokku 39 patsienti, kellest 11 said 300 mg-st annust. 300 mg kohta on andmed saadavad 9 patsiendi kohta nädalal 12 ja 6 patsiendi kohta nädalal 24 ja need tulemused näitavad sarnast ravivastust omalizumabile võrreldes täiskasvanutega. Keskmine muutus nädalase sügeluse tõsiduse skoori algväärtuselt oli vähenemine 8,25 võrra nädalal 12 ja 8,95 võrra nädalal 24. Ravivastuse määrad olid: UAS7=0 jaoks 33% nädalal 12 ja 67% nädalal 24 ning UAS7 $\leq$ 6 jaoks 56% nädalal 12 ja 67% nädalal 24.

48-nädalases uuringus kaasati uuringu esimesse, 24 nädalat kestnud avatud rühmadega faasi 206 patsienti vanuses 12 kuni 75 aastat, kes said iga nelja nädala tagant 300 mg omalizumabi. Tekkinud ravivastusega patsiendid randomiseeriti täiendavaks 24 nädalaks saama iga nelja nädala tagant vastavalt 300 mg omalizumabi (81 patsienti) või platseebot (53 patsienti).

48 nädalat omalizumabi ravil olnud patsientidest esines 21% kliinilise seisundi halvenemist (UAS7 skoor ≥ 12 vähemalt 2 järjestikusel nädalal 24.-48. nädalal randomiseerimise järgselt) võrreldes 60,4%-ga platseeborühmas olnud patsientidest (erinevus -39,4%, $p<0,0001$, 95% CI: -54,5%, -22,5%).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Omalizumabi farmakokineetikat on uuritud nii allergilise astmaga täiskasvanutel ja nooruki eas patsientidel kui ka CRSwNP-ga täiskasvanutel ja CSUga täiskasvanutel ja noorukitel. Üldised omalizumabi farmakokineetilised omadused olid nendes patsiendipopulatsioonides sarnased.

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist imendub omalizumab keskmise absoluutse biosaadavusega 62%. Pärast ühekordse subkutaanse annuse manustamist astma või CSUga täiskasvanud ja noorukieas patsientidele imendus omalizumab aeglaselt, maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabus keskmiselt 6...8 päeva pärast. Astma patsientidel olid pärast omalizumabi korduvate annuste manustamist kontsentratsioonikõvera alused pindalad püsikontsentratsiooni faasis päevadel 0...14 kuni 6 korda suuremad kui pärast esimese annuse manustamist.

0,5 mg/kg ületavate annuste puhul on omalizumabi farmakokineetika lineaarne. 75 mg, 150 mg või 300 mg annuse manustamisel iga 4 nädala järel CSU patsientidele suurenesid minimaalsed seerumikontsentratsioonid proportsionaalselt annusega.

Lüofiliseeritud ja lahuse vormis manustatud Xolair andis sarnased omalizumabi kontsentratsiooni-aja näitajad seerumis.

Jaotumine

In vitro moodustab omalizumab piiratud suurusega komplekse IgE-ga. *In vitro* või *in vivo* ei ole täheldatud pretsipiteerivaid komplekse ja komplekse molekulaarkaaluga üle ühe miljoni daltoni. Populatsiooni farmakokineetika andmete kohaselt on omalizumabi jaotumine allergilise astma patsientidel ja CSU patsientidel sarnane. Subkutaanse manustamise järgselt oli astma patsientidel jaotusruumala 78 ± 32 ml/kg.

Eritumine

Omalizumabi eliminatsioon hõlmab IgG kliirensi protsesse, samuti kliirensit spetsiifilise seonduvuse ja komplekside moodustumise kaudu sihtmärk-ligandi IgE-ga. IgG eliminatsioon maksa kaudu hõlmab lagunemist retikuloendoteliaalsüsteemis ja endoteelirakkudes. Intaktne IgG eritub ka sapiga. Astmaga patsientidel oli omalizumabi seerumi eliminatsiooni poolväärtusaeg keskmiselt 26 päeva, keskmine kliirens oli $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/ööpäevas. Kehakaalu kahekordistumine ligikaudu kahekordistas näivat kliirensit. Tuginedes populatsiooni farmakokineetika simulatsioonidele, on CSUga patsientidel omalizumabi seerumi eliminatsiooni poolväärtusaeg püsikontsentratsiooni faasis keskmiselt 24 päeva ning näiv kliirens püsikontsentratsiooni faasis üle 80 kg kaaluvatel patsientidel 3,0 ml/kg/päevas.

Patsientide erirühmad

Vanus, rass/etniline kuuluvus, sugu, kehamassiindeks

Astma ja kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi patsiendid (CRSwNP)

Analüüsiti omalizumabi populatsiooni farmakokineetikat, et hinnata demograafiliste tunnuste mõju. Nende piiratud andmete analüüsid näitasid, et vanuse (6...76 aastat allergilise astmaga patsientidel; 18...75 aastat CRSwNP-ga patsientidel), rassi/etnilise kuuluvuse, soo või keha massiindeksi põhjal ei ole vaja annust muuta (vt lõik 4.2).

CSU patsiendid

Populatsiooni farmakokineetika andmete põhjal analüüsiti demograafiliste tunnuste ja muude faktorite mõju omalizumabi plasmakontsentratsioonile. Lisaks hinnati ühistegurite mõju omalizumabi kontsentratsiooni ja kliinilise vastuse suhte analüüsimisel. Need analüüsid näitasid, et vanuse (12...75 aastat), rassi/etnilise kuuluvuse, soo või kehamassi indeksi, IgE baasväärtuse, anti-FcεRI antikehade või H₂-antihistamiinide või LTRAgA kooskasutamise põhjal ei ole vaja CSUga patsientidel annust kohandada.

Neeru- ja maksakahjustus

Puuduvad neeru- või maksakahjustusega allergilise astma või CSU patsientidelt saadud farmakokineetilised või farmakodünaamilised andmed (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Omalizumabi ohutust on uuritud makaakidel, kuna omalizumab seondub sarnase afiinsusega makaagi ja inimese IgE-ga. Pärast korduvat subkutaanset või intravenooset manustamist avastati mõnel ahvil omalizumabi vastased antikehad. Samas ei täheldatud toksilisust, nagu näiteks immuunkompleksi poolt vahendatud haigust või komplemendist sõltuvat tsütotoksilisust. Makaakidel ei ilmnenu anafülaktilisi reaktsioone neumarakkude lagunemise tõttu.

Primaatidel oli omalizumabi kuni 250 mg/kg annuste (vastavalt annustamistabelile soovituslikust suurimast lubatavast mg/kg kliinilisest annusest vähemalt 14 korda rohkem) pikaajaline manustamine hästi talutav, (nii täiskasvanutel kui noorloomadel), välja arvatud annusega seotud ja vanusest sõltuv trombotsüütide arvu langus, mille suhtes olid tundlikumad noorloomad. Kontsentratsioon seerumis, mis on vajalik trombotsüütide arvu 50% languseks algväärtusest, oli täiskasvanud makaakidel ligikaudu 4...20 korda suurem oodatavast maksimaalsest kliinilisest kontsentratsioonist seerumis. Lisaks täheldati makaakidel akuutset hemorraagiat ja põletikku süstekohas.

Omalizumabiga ei ole kartsinogeensusuuringuid teostatud.

Makaakidega läbiviidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei kutsunud subkutaansed annused kuni 75 mg/kg nädalas (4-nädalase perioodi vältel soovituslikust suurimast lubatavast mg/kg kliinilisest annusest vähemalt 8 korda rohkem) esile emaslooma mürgistust, embrüotoksilisust või teratogeensust, kui seda manustati kogu organogeneesi perioodi vältel, ega avaldanud ebasoodsat toimet loote või vastsündinu kasvule, kui seda manustati kogu gestatsiooni lõpuperioodi, poegimise ja imetamise vältel.

Omalizumab eritub makaakide rinnapiima. Omalizumabi sisaldus piimas moodustas 0,15% ravimi sisaldusest emaslooma seerumis.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Sahharoos
Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Polüsorbaat 20

Lahusti

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikusaeg

4 aastat.

Pärast lahustamist

Lahustatud ravimpreparaat on keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne 8 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ning 4 tunni jooksul temperatuuril 30 °C.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb ravimpreparaat ära kasutada kohe pärast lahustamist. Kui seda ei kasutata kohe, vastutab kasutamisele eelnevate säilitusaegade ja –tingimuste eest kasutaja ning need ei tohi ületada 8 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C või 2 tundi temperatuuril 25 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulbri viaal: Läbipaistev, värvitu I tüüpi klaasist viaal, millel on butüülkummist kork ja sinine kattekork.

Lahusti ampull: Läbipaistev, värvitu I tüüpi klaasist ampull, mis sisaldab 2 ml süstevett.

Pakendis on 1 viaal pulbriga ja 1 ampull süsteveega ja mitmikpakendis on 4 (4 x 1) viaali pulbriga ja 4 (4 x 1) ampulli süsteveega või 10 (10 x 1) viaali pulbriga ja 10 (10 x 1) ampulli süsteveega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Xolair 150 mg süstelahuse pulber on ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaalis.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb ravimpreparaat ära kasutada kohe pärast lahustamist (vt lõik 6.3).

Lüofiliseeritud ravimpreparaadi lahustumiseks kulub 15...20 minutit, mõnel juhul kauem. Täielikult lahustunud ravimpreparaat on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatupruunikaskollane ning mööda viaali äärt võib esineda üksikuid väikeseid mulle või vahtu. Lahustunud ravimpreparaadi viskoossuse tõttu peab olema hoolikas ning tõmbama viaalist välja kogu ravimpreparaadi enne õhu või lahuse liia väljutamist süstlast, et süstlasse jääks 1,2 ml.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. oktoober 2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. juuni 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Biooloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Süstelahuse pulber ja lahusti

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Süstelahus süstlis/pen-süstlis

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaluanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaluannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xolair 75 mg süstelahus süstlis
omalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 75 mg omalizumabi 0,5 ml-s lahuses.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiinvesinikkloriidi, histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, histidiini, polüsorbaat 20, süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ühekordselt kasutatav.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/319/005	75 mg süstelahus süstlis (26G kinnitatud nõel, sinine süstlakaitse)
EU/1/05/319/018	75 mg süstelahus süstlis (27G kinnitatud nõel, sinine kolb)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xolair 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDITE VÄLISPAKEND (BLUE BOX'IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xolair 75 mg süstelahus süstlis
omalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 75 mg omalizumabi 0,5 ml-s lahuses.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiinvesinikkloriidi, histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, histidiini, polüsorbaat 20, süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

Mitmikpakend: 3 (3 x 1) süstlit

Mitmikpakend: 4 (4 x 1) süstlit

Mitmikpakend: 6 (6 x 1) süstlit

Mitmikpakend: 10 (10 x 1) süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ühekordselt kasutatav.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/319/006	75 mg süstelahus süstlis (26G kinnitatud nõel, sinine süstlakaitse) (4 x 1)
EU/1/05/319/007	75 mg süstelahus süstlis (26G kinnitatud nõel, sinine süstlakaitse) (10 x 1)
EU/1/05/319/019	75 mg süstelahus süstlis (27G kinnitatud nõel, sinine kolb) (3 x 1)
EU/1/05/319/020	75 mg süstelahus süstlis (27G kinnitatud nõel, sinine kolb) (6 x 1)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xolair 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA BLUE BOX'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xolair 75 mg süstelahus süstlis
omalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 75 mg omalizumabi 0,5 ml-s lahuses.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiinvesinikkloriidi, histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, histidiini, polüsorbaat 20, süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

1 süstel. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ühekordselt kasutatav.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/319/006	75 mg süstelahus süstlis (26G kinnitatud nõel, sinine süstlakaitse) (4 x 1)
EU/1/05/319/007	75 mg süstelahus süstlis (26G kinnitatud nõel, sinine süstlakaitse) (10 x 1)
EU/1/05/319/019	75 mg süstelahus süstlis (27G kinnitatud nõel, sinine kolb) (3 x 1)
EU/1/05/319/020	75 mg süstelahus süstlis (27G kinnitatud nõel, sinine kolb) (6 x 1)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xolair 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
SÜSTLI BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xolair 75 mg süstelahus süstlis
omalizumabum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

s.c.
Ühekordselt kasutatav

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Xolair 75 mg süstevedelik
omalizumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xolair 75 mg süstelahus pen-süstlis
omalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pen-süstel sisaldab 75 mg omalizumabi 0,5 ml-s lahuses.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiinvesinikkloriidi, histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, histidiini, polüsorbaat 20, süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis

1 pen-süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ühekordselt kasutatav.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/319/021 75 mg süstelahus pen-süstlis

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xolair 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDITE VÄLISPAKEND (BLUE BOX'IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xolair 75 mg süstelahus pen-süstlis
omalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pen-süstel sisaldab 75 mg omalizumabi 0,5 ml-s lahuses.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiinvesinikkloriidi, histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, histidiini, polüsorbaat 20, süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis

Mitmikpakend: 3 (3 x 1) pen-süstlit

Mitmikpakend: 6 (6 x 1) pen-süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ühekordselt kasutatav.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/319/022	75 mg süstelahus pen-süstlis (3 x 1)
EU/1/05/319/023	75 mg süstelahus pen-süstlis (6 x 1)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xolair 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA BLUE BOX'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xolair 75 mg süstelahus pen-süstlis
omalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pen-süstel sisaldab 75 mg omalizumabi 0,5 ml-s lahuses.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiinvesinikkloriidi, histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, histidiini, polüsorbaat 20, süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis

1 pen-süstel. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ühekordselt kasutatav.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/319/022	75 mg süstelahus pen-süstlis (3 x 1)
EU/1/05/319/023	75 mg süstelahus pen-süstlis (6 x 1)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xolair 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xolair 75 mg süstevedelik
omalizumabum
s.c.

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xolair 150 mg süstelahus süstlis
omalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 150 mg omalizumabi 1 ml-s lahuses.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiinvesinikkloriidi, histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, histidiini, polüsorbaat 20, süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ühekordselt kasutatav.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/319/008	150 mg süstelahus süstlis (26G kinnitatud nõel, lilla süstlakaitse)
EU/1/05/319/024	150 mg süstelahus süstlis (27G kinnitatud nõel, lilla kolb)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Xolair 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDITE VÄLISPAKEND (BLUE BOX'IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xolair 150 mg süstelahus süstlis
omalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 150 mg omalizumabi 1 ml-s lahuses.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiinvesinikkloriidi, histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, histidiini, polüsorbaat 20, süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

Mitmikpakend: 3 (3 x 1) süstlit

Mitmikpakend: 4 (4 x 1) süstlit

Mitmikpakend: 6 (6 x 1) süstlit

Mitmikpakend: 10 (10 x 1) süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ühekordselt kasutatav.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/319/009	150 mg süstelahus süstlis (26G kinnitatud nõel, lilla süstlakaitse) (4 x 1)
EU/1/05/319/010	150 mg süstelahus süstlis (26G kinnitatud nõel, lilla süstlakaitse) (10 x 1)
EU/1/05/319/011	150 mg süstelahus süstlis (26G kinnitatud nõel, lilla süstlakaitse) (6 x 1)
EU/1/05/319/025	150 mg süstelahus süstlis (27G kinnitatud nõel, lilla kolb) (3 x 1)
EU/1/05/319/026	150 mg süstelahus süstlis (27G kinnitatud nõel, lilla kolb) (6 x 1)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHE****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xolair 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA BLUE BOX'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xolair 150 mg süstelahus süstlis
omalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 150 mg omalizumabi 1 ml-s lahuses.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiinvesinikkloriidi, histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, histidiini, polüsorbaat 20, süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

1 süstel. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ühekordselt kasutatav.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/319/009	150 mg süstelahus süstlis (26G kinnitatud nõel, lilla süstlakaitse) (4 x 1)
EU/1/05/319/010	150 mg süstelahus süstlis (26G kinnitatud nõel, lilla süstlakaitse) (10 x 1)
EU/1/05/319/011	150 mg süstelahus süstlis (26G kinnitatud nõel, lilla süstlakaitse) (6 x 1)
EU/1/05/319/025	150 mg süstelahus süstlis (27G kinnitatud nõel, lilla kolb) (3 x 1)
EU/1/05/319/026	150 mg süstelahus süstlis (27G kinnitatud nõel, lilla kolb) (6 x 1)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xolair 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

SÜSTLI BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xolair 150 mg süstelahus süstlis
omalizumabum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

s.c.
Ühekordselt kasutatav

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Xolair 150 mg süstevedelik
omalizumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xolair 300 mg süstelahus süstlis
omalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 300 mg omalizumabi 2 ml-s lahuses.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiinvesinikkloriidi, histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, histidiini, polüsorbaat 20, süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ühekordselt kasutatav.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/319/012 300 mg süstelahus süstlis

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xolair 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDITE VÄLISPAKEND (BLUE BOX'IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xolair 300 mg süstelahus süstlis
omalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 300 mg omalizumabi 2 ml-s lahuses.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiinvesinikkloriidi, histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, histidiini, polüsorbaat 20, süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

Mitmikpakend: 3 (3 x 1) süstlit

Mitmikpakend: 6 (6 x 1) süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ühekordselt kasutatav.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/319/013	300 mg süstelahus süstlis (3 x 1)
EU/1/05/319/014	300 mg süstelahus süstlis (6 x 1)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xolair 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA BLUE BOX'ITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xolair 300 mg süstelahus süstlis
omalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 300 mg omalizumabi 2 ml-l lahuses.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiinvesinikkloriidi, histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, histidiini, polüsorbaat 20, süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

1 süstel. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ühekordselt kasutatav.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/319/013	300 mg süstelahus süstlis (3 x 1)
EU/1/05/319/014	300 mg süstelahus süstlis (6 x 1)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xolair 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

SÜSTLI BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xolair 300 mg süstelahus süstlis
omalizumabum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

s.c.
Ühekordselt kasutatav

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Xolair 300 mg süstevedelik
omalizumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xolair 150 mg süstelahus pen-süstlis
omalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pen-süstel sisaldab 150 mg omalizumabi 1 ml-s lahuses.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiinvesinikkloriidi, histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, histidiini, polüsorbaat 20, süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis

1 pen-süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ühekordselt kasutatav.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/319/027 150 mg süstelahus pen-süstlis

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xolair 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDITE VÄLISPAKEND (BLUE BOX'IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xolair 150 mg süstelahus pen-süstlis
omalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pen-süstel sisaldab 150 mg omalizumabi 1 ml-s lahuses.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiinvesinikkloriidi, histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, histidiini, polüsorbaat 20, süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis

Mitmikpakend: 3 (3 x 1) pen-süstlit

Mitmikpakend: 6 (6 x 1) pen-süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ühekordselt kasutatav.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/319/028	150 mg süstelahus pen-süstlis (3 x 1)
EU/1/05/319/029	150 mg süstelahus pen-süstlis (6 x 1)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xolair 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA BLUE BOX'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xolair 150 mg süstelahus pen-süstlis
omalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pen-süstel sisaldab 150 mg omalizumabi 1 ml-s lahuses.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiinvesinikkloriidi, histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, histidiini, polüsorbaat 20, süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis

1 pen-süstel. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ühekordselt kasutatav.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/319/028	150 mg süstelahus pen-süstlis (3 x 1)
EU/1/05/319/029	150 mg süstelahus pen-süstlis (6 x 1)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xolair 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Xolair 150 mg süstevedelik
omalizumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xolair 300 mg süstelahus pen-süstlis
omalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pen-süstel sisaldab 300 mg omalizumabi 2 ml-s lahuses.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiinvesinikkloriidi, histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, histidiini, polüsorbaat 20, süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis

1 pen-süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ühekordselt kasutatav.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/319/015 300 mg süstelahus pen-süstlis

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xolair 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDITE VÄLISPAKEND (BLUE BOX'IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xolair 300 mg süstelahus pen-süstlis
omalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pen-süstel sisaldab 300 mg omalizumabi 2 ml-s lahuses.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiinvesinikkloriidi, histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, histidiini, polüsorbaat 20, süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis

Mitmikpakend: 3 (3 x 1) pen-süstlit

Mitmikpakend: 6 (6 x 1) pen-süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ühekordselt kasutatav.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/319/016	300 mg süstelahus pen-süstlis (3 x 1)
EU/1/05/319/017	300 mg süstelahus pen-süstlis (6 x 1)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xolair 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*'ITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xolair 300 mg süstelahus pen-süstlis
omalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pen-süstel sisaldab 300 mg omalizumabi 2 ml-s lahuses.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiinvesinikkloriidi, histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, histidiini, polüsorbaat 20, süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis

1 pen-süstel. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ühekordselt kasutatav.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/319/016	300 mg süstelahus pen-süstlis (3 x 1)
EU/1/05/319/017	300 mg süstelahus pen-süstlis (6 x 1)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xolair 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Xolair 300 mg süstevedelik
omalizumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xolair 75 mg süstelahuse pulber ja lahusti
omalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 75 mg omalizumabi.

3. ABIAINED

Pulber: sahharoos, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat ja polüsorbaat 20.
Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 x 75 mg viaal
1 x 2 ml lahusti ampull

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Kasutada kohe valmistamise järgselt (säilitamine on võimalik temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 8 tundi või temperatuuril 25 °C 2 tundi).

Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/319/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xolair 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Xolair 75 mg süstelahuse pulber
omalizumabum
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

75 mg

6. MUU

Hoida külmkapis.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

AMPULLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Xolairi lahusti
Süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

Kasutada 0,9 ml ja ülejäänud kogus hävitada.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP, MILLES ON 1 VIAAL JA 1 AMPULL (KAASA ARVATUD *BLUE BOX*)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xolair 150 mg süstelahuse pulber ja lahusti
omalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 150 mg omalizumabi.

3. ABIAINED

Pulber: sahharoos, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat ja polüsorbaat 20.
Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 x 150 mg viaal
1 x 2 ml lahusti ampull

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Kasutada kohe valmistamise järgselt (säilitamine on võimalik temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 8 tundi või temperatuuril 25 °C 2 tundi).

Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER.(NUMBRID)

EU/1/05/319/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xolair 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDITES OLEVA SISEPAKENDI KARP (ILMA *BLUE BOX*'ITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xolair 150 mg süstelahuse pulber ja lahusti
omalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 150 mg omalizumabi.

3. ABIAINED

Pulber: sahharoos, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat ja polüsorbaat 20.
Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 x 150 mg viaal
1 x 2 ml lahusti ampull
1 viaal ja 1 ampull. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Kasutada kohe valmistamise järgselt (säilitamine on võimalik temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 8 tundi või temperatuuril 25 °C 2 tundi).

Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/319/003	Mitmikpakend sisaldab 4 pakendit
EU/1/05/319/004	Mitmikpakend sisaldab 10 pakendit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xolair 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ETIKETT MITMIKPAKENDILE, MIS ON KILESSSE PAKITUD (KAASA ARVATUD BLUE BOX)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xolair 150 mg süstelahuse pulber ja lahusti
omalizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 150 mg omalizumabi.

3. ABIAINED

Pulber: sahharoos, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat ja polüsorbaat 20.
Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

Mitmikpakend: 4 (4 x 1) viaali ja 4 (4 x 1) ampulli
Mitmikpakend: 10 (10 x 1) viaali ja 10 (10 x 1) ampulli

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Kasutada kohe valmistamise järgselt (säilitamine on võimalik temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 8 tundi või temperatuuril 25 °C 2 tundi).

Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/319/003 Mitmikpakend sisaldab 4 pakendit
EU/1/05/319/004 Mitmikpakend sisaldab 10 pakendit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xolair 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Xolair 150 mg süstelahuse pulber
omalizumabum
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

150 mg

6. MUU

Hoida külmkapis.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

AMPULLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Xolairi lahusti
Süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

Kasutada 1,4 ml ja ülejäänud kogus hävitada.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Xolair 75 mg süstelahus süstlis

(süstel 26G kinnitatud nõelaga, sinine süstlakaitse)
omalizumab (*omalizumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xolair ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xolairi kasutamist
3. Kuidas Xolairi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xolairi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xolair ja milleks seda kasutatakse

Xolair sisaldab toimeainet omalizumabi. Omalizumab on inimese poolt toodetud valk, mis sarnaneb naturaalse organismi poolt toodetavate valkudega. See kuulub ravimite klassi, mida nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks.

Xolairi kasutatakse nende haiguste raviks:

- allergiline astma
- krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (nina ja ninakõrvalkoobaste põletik)

Allergiline astma

Seda ravimit kasutatakse astma süvenemise vältimiseks vähendades raske allergilise astma sümptomeid täiskasvanutel, noorukitel ja lastel (6-aastased ja vanemad), kes juba saavad astmaravimit, kuid kelle astmanähud ei allu hästi sellistele ravimitele nagu suures annuses inhaleeritavad ehk sissehingatavad hormoonid ja beeta-agonistid.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Seda ravimit kasutatakse kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi raviks täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad), kes juba saavad ninasiseseid kortikosteroide (kortikosteroidi ninasprei), kuid kelle sümptomid ei allu hästi nendele ravimitele. Ninapolüübid on ninalimaskesta väikesed väljasopistused. Xolair aitab polüüptide suurust vähendada ja leevendab sümptomeid, sealhulgas ninakinnisust, lõhnataju kadumist, lima kogunemist kurgu tagaossa ja nohu.

Xolair blokeerib organismis toodetavat ainet nimetusega immunoglobuliin E (IgE). IgE soodustab teatud tüüpi põletiku teket, millel on tähtis roll allergilise astma ja kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi kujunemises.

2. Mida on vaja teada enne Xolairi kasutamist

Xolairi ei tohi kasutada:

- kui olete omalizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te arvate, et võite olla allergiline mõne koostisosa suhtes, rääkige sellest oma arstile, sest sellisel juhul ei tohi te Xolairi kasutada.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xolairi kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil esineb neeru- või maksaprobleeme;
- kui te põete haigust, mille korral teie oma immuunsüsteem võitleb teie oma keha vastu (autoimmuunhaigust);
- kui te reisite piirkonda, kus esineb sageli parasiitide poolt põhjustatud nakkusi - Xolair võib nõrgestada teie vastupanuvõimet nendele nakkustele;
- kui teil on olnud tõsine allergiline reaktsioon (anafülaksia), näiteks ravimile, putukahammustusele või toidule;
- kui teil on kunagi olnud allergiline reaktsioon lateksile. Süstli nõelakate võib sisaldada kuiva kummi (lateksit).

Xolair ei ravi ägedaid astmanähtusid, nagu äkki tekkivat astmahoogu. Sellest tulenevalt ei ole Xolairi lubatud kasutada seesuguste sümptomite ravis.

Xolair ei ole ette nähtud teiste allergilist tüüpi haigusseisundite vältimiseks või raviks, nagu näiteks äkki tekkivad allergilised reaktsioonid, hüperimmunoglobuliin E sündroom (pärilik immuunsüsteemi häire), aspergilloos (kopsu seennakkus), toiduallergia, ekseem või heinapalavik, sest nende seisundite ravis ei ole Xolairi uuritud.

Olge tähelepanelik allergiliste reaktsioonide ja teiste tõsiste kõrvaltoimete nähtude suhtes

Xolair võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Xolairi kasutamise ajal tuleb nende seisundite nähtusid jälgida. Pöörduge kohe arsti poole, kui märkate tõsisele allergilisele reaktsioonile või teistele tõsistele kõrvaltoimetele viitavaid märke. Need märgid on loetletud lõigus 4 „Tõsised kõrvaltoimed“.

On oluline, et teie arst õpetaks, kuidas tunda ära tõsise allergilise reaktsiooni varased sümptomid ja kuidas nende reaktsioonide tekkimise puhul tegutseda, enne kui ise Xolairi süstite või kui mitte-tervishoiutöötaja teile Xolairi süstib (vt lõik 3 „Kuidas Xolairi kasutada“). Enamus tõsistest allergilistest reaktsioonidest tekib Xolairi esimese kolme annuse manustamise jooksul.

Lapsed ja noorukid

Allergiline astma

Xolairi ei soovitata kasutada alla 6-aastastel lastel. Selle kasutamist alla 6-aastastel lastel ei ole uuritud.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Xolairi ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel. Selle kasutamist alla 18-aastastel patsientidel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Xolair

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

See on eriti tähtis, kui te võtate:

- ravimeid, mida kasutatakse parasiitide poolt põhjustatud nakkuste raviks, sest Xolairi mõjul võib väheneda nende ravimite toime;
- inhaleeritavaid kortikosteroide ja teisi allergilise astma ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Arst arutab teiega selle ravimi raseduse ajal kasutamisest saadavat kasu ja sellega seotud võimalikke riske.

Kui te rasestute Xolair-ravi ajal, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Xolair võib erituda rinnapiima. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On ebatõenäoline, et Xolair avaldab toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

3. Kuidas Xolairi kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, õe või apteekriga.

Kuidas Xolairi kasutatakse

Xolairi süstitakse teile naha alla (nimetatakse subkutaanseks süsteks).

Xolairi süstimine

- Teie ja teie arst otsustate, kas peaksite ise Xolairi süstima. Esimesed 3 annust manustatakse alati tervishoiutöötaja poolt või tema juhendamisel (vt lõik 2).
- On oluline osata õiget süstimistehnikat enne kui iseennast süstida.
- Hooldaja (näiteks lapsevanem) võib teile pärast põhjalikku väljaõpet samuti Xolairi süstida.

Rohkem teavet selle kohta, kuidas Xolairi süstida, vaata „Xolair süstli kasutusjuhend“ infolehe lõpus.

Koolitus tõsise allergilise reaktsiooni äratundmiseks

Oluline on ka, et te ise ei süstiks Xolairi enne, kuni arst või õde pole teid koolitanud:

- kuidas ära tunda tõsise allergilise reaktsiooni varased nähud ja sümptomid;
- mida teha siis, kui sümptomid tekivad.

Rohkem teavet tõsiste allergiliste reaktsioonide nähtude ja sümptomite kohta vaata lõik 4.

Kui palju ravimit kasutada

Teie arst otsustab, kui palju Xolairi ja kui tihti te seda vajate. See sõltub teie kehakaalust ja vereanalüüsi tulemusest, mis teostati enne ravi algust, et mõõta IgE hulka veres.

Te vajate 1...4 süsti korraga. Te vajate neid süste iga kahe või nelja nädala järel.

Jätkake Xolair-ravi ajal oma praeguse astma- ja/või ninapolüüpide ravimi kasutamist. Ärge lõpetage ühegi astma- ja/või ninapolüüpide ravimi kasutamist ilma arstiga nõu pidamata.

Pärast Xolair-ravi alustamist ei pruugi ilmnedagi kohest paranemist. Ninapolüüpidega patsientidel on toime teket täheldatud 4 nädalat pärast ravi algust. Astmaga patsientidel kulub täieliku toime avaldumiseks tavaliselt 12 kuni 16 nädalat.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Allergiline astma

Xolairi võib kasutada 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kes saavad astma ravi, kuid kelle astmanähud ei ole hästi kontrollitud ravimitega nagu näiteks suures annuses inhaleeritavad steroidid ja beeta-agonistid. Teie raviarst arvutab välja teie lapsele vajaliku Xolairi annuse ning manustamise sageduse. Annustamine sõltub teie lapse kehakaalust ning enne ravi alustamist teostatud lapse vereanalüüsidesid tulenevatest IgE väärtustest.

Lastelt (vanuses 6 kuni 11 aastat) ei oodata Xolairi isemanustamist. Siiski, arsti loal võib hooldaja pärast põhjalikku väljaõpet süstida neile Xolairi.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Xolairi ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Kui te unustate Xolairi kasutada

Kui unustasite visiidi ära, võtke niipea kui võimalik ühendust oma arsti või haiglaga, et uus aeg kokku leppida.

Kui unustasite endale Xolairi manustada, süstige annus niipea kui meenub. Seejärel võtke ühendust oma arstiga, et arutada, millal uue annuse süstima peaks.

Kui te lõpetate ravi Xolairiga

Ärge katkestage ravi Xolairiga, välja arvatud arsti korraldusel. Xolair-ravi katkestamise või lõpetamise järgselt võivad haigusnähud taastuda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Xolairi poolt põhjustatud kõrvaltoimed on tavaliselt kerged või möödukad, kuid mõnikord võivad need olla tõsised.

Tõsised kõrvaltoimed:

Pöörduge kohe arsti poole, kui täheldate mõnda nendest sümptomitest:

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas anafülaksia). Sümptomid võivad olla lööve, naha sügelus või nõgestõbi, näo, huulte, keele, kõri (hääleaparaat), hingetoru või teiste kehaosade turse, südame löögisageduse kiirenemine, pearinglus ja tasakaalutus, segasus, õhupuudus, vilistav hingamine või hingamisraskus, sinakas nahk või huuled, kokkukukkumine või teadvuse kaotus. Kui teil on varem esinenud tõsiseid allergilisi reaktsioone (anafülaksia) sõltumata Xolairi kasutamisest, võib teil olla suurem risk tõsise allergilise reaktsiooni tekkeks Xolairi manustamise järgselt;
- Süsteemne erütematoosne luupus. Sümptomid võivad olla lihasvalu, liigesvalu ja –turse, lööve, palavik, kehakaalu langus ja väsimus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Churgi-Straussi sündroom või hüper eosinofiilne sündroom. Sümptomid võivad olla üks või mitu järgnevat: turse, valu või lööve vere- või lümfisoonte ümbruses, kõrge spetsiifiliste valgevererakkude tase (väljendunud eosinofiilia), hingamise halvenemine, ninakinnisus, probleemid südamega, valu, tuimus, kihelus kätel ja jalgadel;
- Trombotsüütide arvu vähenemine, millega kaasnevad normaalsest sagedamini esinevad sümptomid, nagu veritsemine ja verevalumid;
- Seerumtõbi. Sümptomid võivad olla üks või mitu järgnevat: liigesvalu koos või ilma turseta või liigesjäikuseta, lööve, palavik, suurenenud lümfisõlmed, lihasvalu.

Teised kõrvaltoimed on:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- palavik (lastel).

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- süstekoha reaktsioonid, sealhulgas valu, turse, sügelus ja punetus;
- valu kõhu ülaosas;
- peavalu (lastel väga sage);
- pearinglus;
- valu liigestes (artralgia).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- unisus või väsimus;
- käte või jalgade surisemine või tuimus;
- minestamine, vererõhu langus püstitõusmisel (posturaalne hüpotensioon), õhetus;
- kurguvalu, köha, ägedad hingamisprobleemid;
- iiveldus, kõhulahtisus, seedehäire;
- sügelus, nõgestõbi, lööve, naha suurenenud valgustundlikkus;
- kehakaalu suurenemine;
- gripitaolised sümptomid;
- turses käed.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- parasiitnakkus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- lihasvalu ja liigeste tursed;
- juuste väljalangemine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xolairi säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Süstlit sisaldavat karpi võib enne kasutamist hoida toatemperatuuril (25 °C) kuni 48 tundi.
- Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Ärge kasutage ühtegi pakendit, mis on rikutud või avatud.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xolair sisaldab

- Toimeaine on omalizumab. Üks süstel 0,5 ml lahusega sisaldab 75 mg omalizumabi.
- Teised koostisosad on arginiinvesinikkloriid, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, polüsorbaat 20 ja süstevesi.
- Nõelakate võib sisaldada kuiva looduslikku kummi (lateksit).

Kuidas Xolair välja näeb ja pakendi sisu

Xolair süstelahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatupruunikaskollane lahus süstlis.

Xolair 75 mg süstelahus süstlis 26G kinnitatud nõela ja sinise süstlakaitsega on saadaval 1 süstlit sisaldavates pakendites ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 4 (4 x 1) või 10 (10 x 1) süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

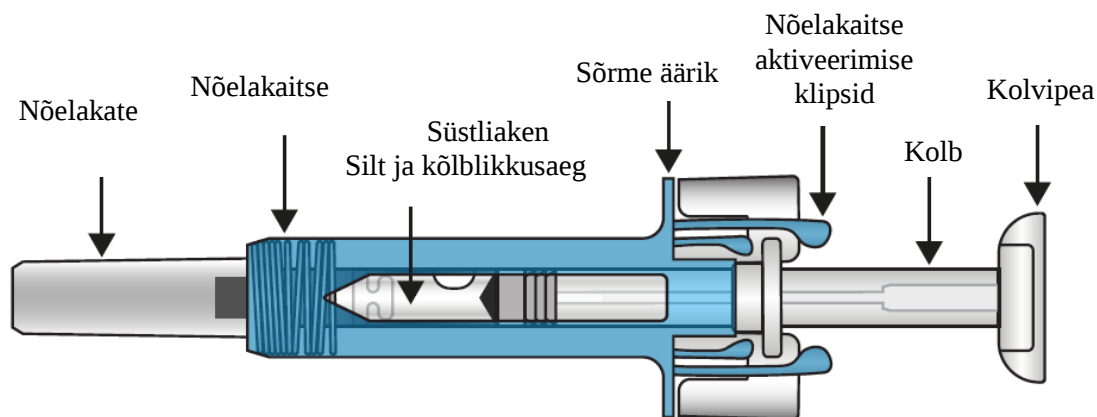
Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

XOLAIR SÜSTLI KASUTUSJUHEND

Enne süstimist lugege läbi KOGU kasutusjuhend. Kui teie arst otsustab, et teie või hooldaja võite ise kodus Xolairi süstida, peab teid enne iseenda või teiste süstimist õpetama arst, õde või apteeker. Lastelt (vanuses 6 kuni 12 aastat) ei oodata Xolairi isemanustamist, kuid kui arst peab seda asjakohaseks, võib hooldaja pärast põhjalikku väljaõpet süstida neile Xolairi. Pakend sisaldab Xolairi süstlit (süstleid) individuaalselt suletud plastikümbrises.

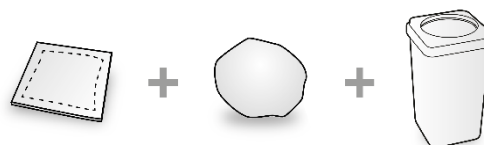
Teie Xolair 75 mg süstelahus süstlis



Pärast ravimi süstimist aktiveerub nõelakaitse, et katta nõel. See on loodud selleks, et kaitsta juhuslike nõelatorke vigastuste eest.

Süstimiseks vajaminevad muud esemed:

- Alkoholitampoon.
- Vatitampoon või side.
- Teravate esemete konteiner.



Oluline ohutusteave

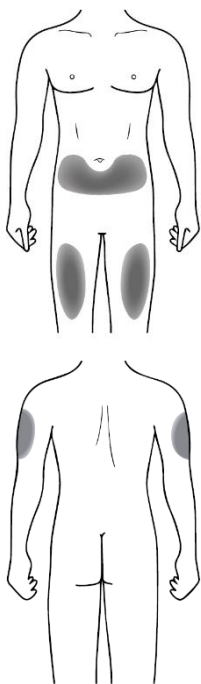
Ettevaatust: Hoidke süstel laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

- Süstli nõelakate võib sisaldada kuiva kummi (lateksit), millega ei tohi kokku puutuda sellele ainele tundlikud inimesed.
- Ärge avage suletud välispakendit enne, kui olete valmis ravimit kasutama.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui kas välispakendi kinnitus või plastikümbrise kinnitus on katki, kuna see ei pruugi olla kasutamiseks ohutu.
- Ärge kasutage süstlit, kui see on kukkunud kõvale pinnale või kui kukkus pärast nõelakatte eemaldamist maha.
- Ärge kunagi jätke süstlit sinna, kus teised võivad seda kahjustada.
- Ärge loksutage süstlit.
- Olge hoolikad, et te nõelakaitse aktiveerimise klipse enne kasutamist ei puudutaks. Klipside puudutamise korral võib nõelakaitse liiga vara aktiveeruda.
- Ärge eemaldage nõelakatet varem kui vahetult enne süsti tegemist.
- Süstlit ei saa taaskasutada. Visake süstel otsekohe pärast kasutamist ära teravate esemete konteinerisse.

Xolair süstelahus süstlis säilitamine

- Hoidke ravimit suletuna selle välispakendis, et kaitsta seda valguse eest. Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). **MITTE LASTA KÜLMUDA.**
- Pidage meeles, et süstel tuleb külmkapist välja võtta ja lasta sellel toatemperatuurini (25 °C) soojeneda enne süstimise ettevalmistamist (see võtab ligikaudu 30 minutit aega). Jätke süstel pakendisse, et seda valguse eest kaitsta. Süstlit võib enne kasutamist toatemperatuuril (25 °C) hoida kuni 48 tundi.
- Ärge kasutage süstlit pärast kõlblikkusaega, mis on toodud välispakendil ja süstli sildil. Aegumise korral tuleb terve pakend apteeki tagastada.

Süstekoht



Süstekoht on koht kehal, kuhu süsti tehakse.

- Soovitav süstekoht on reie esiosa. Võite ka alakõhtu süstida, kuid **mitte** alal, mis on lähemal kui 5 sentimeetrit nabast.
 - Kui peate tegema rohkem kui ühe süsti täieliku annuse saamiseks, valige iga süstimise kord teine süstekoht.
 - Ärge süstige kohtadesse, kus nahk on õrn, muljutud, punane või kõva. Vältige haavade või venitusjälgedega kohti.
- Kui hooldaja teeb süsti, võib kasutada ka õlavarre väliskülge.

Xolair süstelahuse süstlis ettevalmistamine kasutamiseks

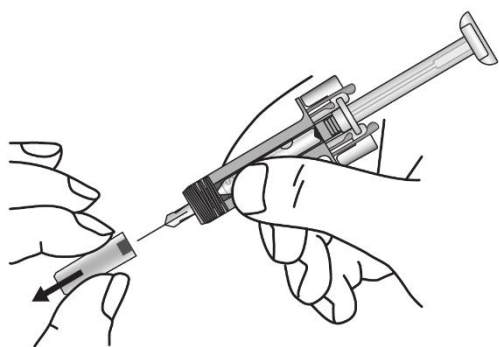
Märkus: Sõltuvalt arsti poolt määratud annusest, võite vajada ühe või rohkema süstli ettevalmistamist, ning kõikide nende sisu süstimist. Järgnev tabel illustreerib, kui mitu süsti igat annusetugevust te eesmärknähtuse saamiseks vajate:

Annus	Eesmärknähtuse jaoks vajaminevad süstlid
75 mg	1 sinine (75 mg) 
150 mg	1 lilla (150 mg) 
225 mg	1 sinine (75 mg) + 1 lilla (150 mg) 
300 mg	2 lilla (150 mg) 
375 mg	1 sinine (75 mg) + 2 lilla (150 mg) 
450 mg	3 lilla (150 mg) 
525 mg	1 sinine (75 mg) + 3 lilla (150 mg) 
600 mg	4 lilla (150 mg) 

1. Võtke süstlit sisaldav pakend külmkapist välja ja jätke see **avamata** kujul ligikaudu 30 minutiks seisma, kuni see toatemperatuurini soojeneb (jätke süstel pakendisse, et valguse eest kaitsta).
2. Kui olete valmis süstlit kasutama, peske käed hoolikalt seebi ja veega.
3. Puhastage süstekoht alkoholitampooniga.
4. Eemaldage pakendilt plastikkaas, tõmmake lahti paberkaet. Hoides kinni sinisest nõelakaitsest, tõstke süstel pakendist välja.
5. Uurige süstlit. Vedelik peab olema selge kuni kergelt hägune. Selle värvus võib varieeruda värvitust kuni kahvatu pruunikas-kollaseni. Võite näha õhumulli- see on normaalne. **ÄRGE KASUTAGE** süstlit, kui see on katki või kui vedelik tundub selgelt hägune või selgelt pruun või sisaldab osakesi. Kõigil nendel juhtudel tagastage terve pakend apteeki.
6. Hoides süstlit käes horisontaalselt, kontrollige vaateaknalt sildile märgitud kõlblikkusaega. Märkus: Süstli sisemist osa on võimalik pöörata nii, et silti saaks läbi vaateakna lugeda. Aegunud toodet EI TOHI KASUTADA. Aegumise korral tuleb terve pakend apteeki tagastada.

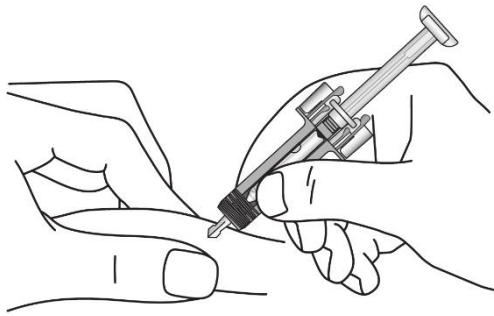
Kuidas Xolair süstelahust süstlis kasutada

1



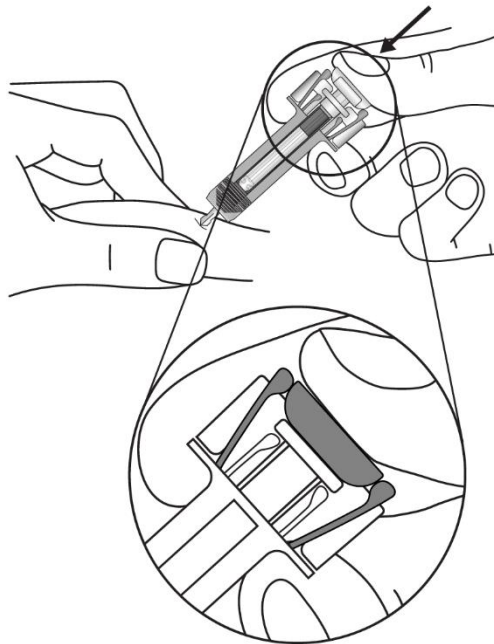
Eemaldage nõelakate ettevaatlikult süstlit. Visake nõelakate ära. Võite nõelaotsas vedelikutilka näha. See on normaalne.

2



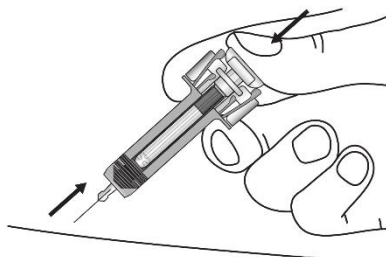
Pigistage õrnalt nahka süstekohal ja sisestage nõel nii, nagu näidatud. Lükake nõel lõpuni sisse, et tagada ravimi täielik manustamine.

3



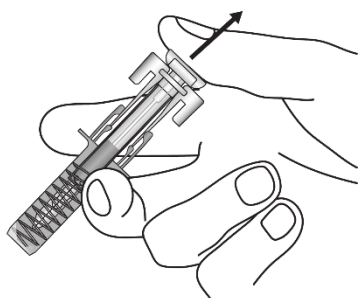
Hoidke süstlit nii, nagu näidatud. Vajutage kolb aeglaselt nii kaugemale alla, kui see läheb, et kolvipea oleks täielikult nõelakaitse aktiveerimise klipside vahel.

4



Hoidke kolb täiesti allavajutatud seni, kuni te ettevaatlikult eemaldate nõela otse süstekohast välja.

5



Vabastage aeglaselt kolb ja laske süstlakaitasel automaatselt katta avatud nõel.

Süstekohal võib olla väike kogus verd. Võite suruda vatitampooni või sidet süstekohale ja hoida seda 30 sekundit. Ärge hõõruge süstekohta. Võite vajadusel katta süstekoha väikese plaastriga.

Hävitamise juhised



Visake kasutatud süstel otsekohe teravate esemete konteinerisse (suletav torkekindel konteiner). Teie ja teiste ohutuse ja tervise huvides **ei tohi** nõelu ega kasutatud süstleid **kunagi** taaskasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Xolair 75 mg süstelahus süstlis (süstel 27G kinnitatud nõelaga, sinine kolb) omalizumab (*omalizumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xolair ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xolairi kasutamist
3. Kuidas Xolairi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xolairi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xolair ja milleks seda kasutatakse

Xolair sisaldab toimeainet omalizumabi. Omalizumab on inimese poolt toodetud valk, mis sarnaneb naturaalse organismi poolt toodetavate valkudega. See kuulub ravimite klassi, mida nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks.

Xolairi kasutatakse nende haiguste raviks:

- allergiline astma
- krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (nina ja ninakõrvalkoobaste põletik)

Allergiline astma

Seda ravimit kasutatakse astma süvenemise vältimiseks vähendades raske allergilise astma sümptomeid täiskasvanutel, noorukitel ja lastel (6-aastased ja vanemad), kes juba saavad astmaravimit, kuid kelle astmanähud ei allu hästi sellistele ravimitele nagu suures annuses inhaleeritavad ehk sissehingatavad hormoonid ja beeta-agonistid.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Seda ravimit kasutatakse kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi raviks täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad), kes juba saavad ninasiseseid kortikosteroide (kortikosteroidi ninasprei), kuid kelle sümptomid ei allu hästi nendele ravimitele. Ninapolüübid on ninalimaskesta väikesed väljasopistused. Xolair aitab polüüptide suurust vähendada ja leevendab sümptomeid, sealhulgas ninakinnisust, lõhnataju kadumist, lima kogunemist kurgu tagaossa ja nohu.

Xolair blokeerib organismis toodetavat ainet nimetusega immunoglobuliin E (IgE). IgE soodustab teatud tüüpi põletiku teket, millel on tähtis roll allergilise astma ja kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi kujunemises.

2. Mida on vaja teada enne Xolairi kasutamist

Xolairi ei tohi kasutada:

- kui olete omalizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te arvate, et võite olla allergiline mõne koostisosa suhtes, rääkige sellest oma arstile, sest sellisel juhul ei tohi te Xolairi kasutada.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xolairi kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil esineb neeru- või maksaprobleeme;
- kui te põete haigust, mille korral teie oma immuunsüsteem võitleb teie oma keha vastu (autoimmuunhaigust);
- kui te reisite piirkonda, kus esineb sageli parasiitide poolt põhjustatud nakkusi - Xolair võib nõrgestada teie vastupanuvõimet nendele nakkustele;
- kui teil on olnud tõsine allergiline reaktsioon (anafülaksia), näiteks ravimile, putukahammustusele või toidule.

Xolair ei ravi ägedaid astmanähtusid, nagu äkki tekkivat astmahoogu. Sellest tulenevalt ei ole Xolairi lubatud kasutada seesuguste sümptomite ravis.

Xolair ei ole ette nähtud teiste allergilist tüüpi haigusseisundite vältimiseks või raviks, nagu näiteks äkki tekkivad allergilised reaktsioonid, hüperimmunoglobuliin E sündroom (pärilik immuunsüsteemi häire), aspergilloos (kopsu seennakkus), toiduallergia, ekseem või heinapalavik, sest nende seisundite ravis ei ole Xolairi uuritud.

Olge tähelepanelik allergiliste reaktsioonide ja teiste tõsiste kõrvaltoimete nähtude suhtes

Xolair võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Xolairi kasutamise ajal tuleb nende seisundite nähtusid jälgida. Pöörduge kohe arsti poole, kui märkate tõsisele allergilisele reaktsioonile või teistele tõsistele kõrvaltoimetele viitavaid märke. Need märgid on loetletud lõigus 4 „Tõsised kõrvaltoimed“.

On oluline, et teie arst õpetaks, kuidas tunda ära tõsise allergilise reaktsiooni varased sümptomid ja kuidas nende reaktsioonide tekkimise puhul tegutseda, enne kui ise Xolairi süstite või kui mitte-tervishoiutöötaja teile Xolairi süstib (vt lõik 3 „Kuidas Xolairi kasutada“). Enamus tõsistest allergilistest reaktsioonidest tekib Xolairi esimese kolme annuse manustamise jooksul.

Lapsed ja noorukid

Allergiline astma

Xolairi ei soovitata kasutada alla 6-aastastel lastel. Selle kasutamist alla 6-aastastel lastel ei ole uuritud.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Xolairi ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel. Selle kasutamist alla 18-aastastel patsientidel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Xolair

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

See on eriti tähtis, kui te võtate:

- ravimeid, mida kasutatakse parasiitide poolt põhjustatud nakkuste raviks, sest Xolairi mõjul võib väheneda nende ravimite toime;
- inhaleeritavaid kortikosteroide ja teisi allergilise astma ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Arst arutab teiega selle ravimi raseduse ajal kasutamisest saadavat kasu ja sellega seotud võimalikke riske.

Kui te rasestute Xolair-ravi ajal, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Xolair võib erituda rinnapiima. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinate töötamine

On ebatõenäoline, et Xolair avaldab toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

3. Kuidas Xolairi kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, õe või apteekriga.

Kuidas Xolairi kasutatakse

Xolairi süstitakse teile naha alla (nimetatakse subkutaanseks süsteks).

Xolairi süstimine

- Teie ja teie arst otsustate, kas peaksite ise Xolairi süstima. Esimesed 3 annust manustatakse alati tervishoiutöötaja poolt või tema juhendamisel (vt lõik 2).
- On oluline osata õiget süstimistehnikat enne kui iseennast süstida.
- Hooldaja (näiteks lapsevanem) võib teile pärast põhjalikku väljaõpet samuti Xolairi süstida.

Rohkem teavet selle kohta, kuidas Xolairi süstida, vaata „Xolair süstli kasutusjuhend“ infolehe lõpus.

Koolitus tõsise allergilise reaktsiooni äratundmiseks

Oluline on ka, et te ise ei süstiks Xolairi enne, kuni arst või õde pole teid koolitanud:

- kuidas ära tunda tõsise allergilise reaktsiooni varased nähud ja sümptomid;
- mida teha siis, kui sümptomid tekivad.

Rohkem teavet tõsiste allergiliste reaktsioonide nähtude ja sümptomite kohta vaata lõik 4.

Kui palju ravimit kasutada

Teie arst otsustab, kui palju Xolairi ja kui tihti te seda vajate. See sõltub teie kehakaalust ja vereanalüüsi tulemusest, mis teostati enne ravi algust, et mõõta IgE hulka veres.

Te vajate 1...4 süsti korraga. Te vajate neid süste iga kahe või nelja nädala järel.

Jätkake Xolair-ravi ajal oma praeguse astma- ja/või ninapolüüpide ravimi kasutamist. Ärge lõpetage ühegi astma- ja/või ninapolüüpide ravimi kasutamist ilma arstiga nõu pidamata.

Pärast Xolair-ravi alustamist ei pruugi ilmnedagi kohest paranemist. Ninapolüüpidega patsientidel on toime teket täheldatud 4 nädalat pärast ravi algust. Astmaga patsientidel kulub täieliku toime avaldumiseks tavaliselt 12 kuni 16 nädalat.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Allergiline astma

Xolairi võib kasutada 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kes saavad astma ravi, kuid kelle astmanähud ei ole hästi kontrollitud ravimitega nagu näiteks suures annuses inhaleeritavad steroidid ja beeta-agonistid. Teie raviarst arvutab välja teie lapsele vajaliku Xolairi annuse ning manustamise sageduse. Annustamine sõltub teie lapse kehakaalust ning enne ravi alustamist teostatud lapse vereanalüüsidesid tulenevatest IgE väärtustest.

Lastelt (vanuses 6 kuni 11 aastat) ei oodata Xolairi isemanustamist. Siiski, arsti loal võib hooldaja pärast põhjalikku väljaõpet süstida neile Xolairi.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Xolairi ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Kui te unustate Xolairi kasutada

Kui unustasite visiidi ära, võtke niipea kui võimalik ühendust oma arsti või haiglaga, et uus aeg kokku leppida.

Kui unustasite endale Xolairi manustada, süstige annus niipea kui meenub. Seejärel võtke ühendust oma arstiga, et arutada, millal uue annuse süstima peaks.

Kui te lõpetate ravi Xolairiga

Ärge katkestage ravi Xolairiga, välja arvatud arsti korraldusel. Xolair-ravi katkestamise või lõpetamise järgselt võivad haigusnähud taastuda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Xolairi poolt põhjustatud kõrvaltoimed on tavaliselt kerged või möödukad, kuid mõnikord võivad need olla tõsised.

Tõsised kõrvaltoimed:

Pöörduge kohe arsti poole, kui täheldate mõnda nendest sümptomitest:

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas anafülaksia). Sümptomid võivad olla lööve, naha sügelus või nõgestõbi, näo, huulte, keele, kõri (hääleaparaat), hingetoru või teiste kehaosade turse, südamelöögisageduse kiirenemine, pearinglus ja tasakaalutus, segasus, õhupuudus, vilistav hingamine või hingamisraskus, sinakas nahk või huuled, kokkukukkumine või teadvuse kaotus. Kui teil on varem esinenud tõsiseid allergilisi reaktsioone (anafülaksia) sõltumata Xolairi kasutamisest, võib teil olla suurem risk tõsise allergilise reaktsiooni tekkeks Xolairi manustamise järgselt;
- Süsteemne erütematoosne luupus. Sümptomid võivad olla lihasvalu, liigesvalu ja –turse, lööve, palavik, kehakaalu langus ja väsimus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Churgi-Straussi sündroom või hüper eosinofiilne sündroom. Sümptomid võivad olla üks või mitu järgnevat: turse, valu või lööve vere- või lümfisoonte ümbruses, kõrge spetsiifiliste valgevererakkude tase (väljendunud eosinofiilia), hingamise halvenemine, ninakinnisus, probleemid südamega, valu, tuimus, kihelus kätel ja jalgadel;
- Trombotsüütide arvu vähenemine, millega kaasnevad normaalsest sagedamini esinevad sümptomid, nagu veritsemine ja verevalumid;
- Seerumtõbi. Sümptomid võivad olla üks või mitu järgnevat: liigesvalu koos või ilma turseta või liigesjäikuseta, lööve, palavik, suurenenud lümfisõlmed, lihasvalu.

Teised kõrvaltoimed on:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- palavik (lastel).

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- süstekoha reaktsioonid, sealhulgas valu, turse, sügelus ja punetus;
- valu kõhu ülaosas;
- peavalu (lastel väga sage);
- pearinglus;
- valu liigestes (artralgia).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- unisus või väsimus;
- käte või jalgade surisemine või tuimus;
- minestamine, vererõhu langus püstitõusmisel (posturaalne hüpotensioon), õhetus;
- kurguvalu, köha, ägedad hingamisprobleemid;
- iiveldus, kõhulahtisus, seedehäire;
- sügelus, nõgestõbi, lööve, naha suurenenud valgustundlikkus;
- kehakaalu suurenemine;
- gripitaolised sümptomid;
- turses käed.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- parasiitnakkus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- lihasvalu ja liigeste tursed;
- juuste väljalangemine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xolairi säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Süstlit sisaldavat karpi võib enne kasutamist hoida toatemperatuuril (25 °C) kuni 48 tundi.
- Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Ärge kasutage ühtegi pakendit, mis on rikutud või avatud.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xolair sisaldab

- Toimeaine on omalizumab. Üks süstel 0,5 ml lahusega sisaldab 75 mg omalizumabi.
- Teised koostisosad on arginiinvesinikkloriid, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

Kuidas Xolair välja näeb ja pakendi sisu

Xolair süstelahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatupruunikaskollane lahus süstlis.

Xolair 75 mg süstelahus süstlis 27G kinnitatud nõela ja sinise kolviga on saadaval 1 süstlit sisaldavates pakendites ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 (3 x 1) või 6 (6 x 1) süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

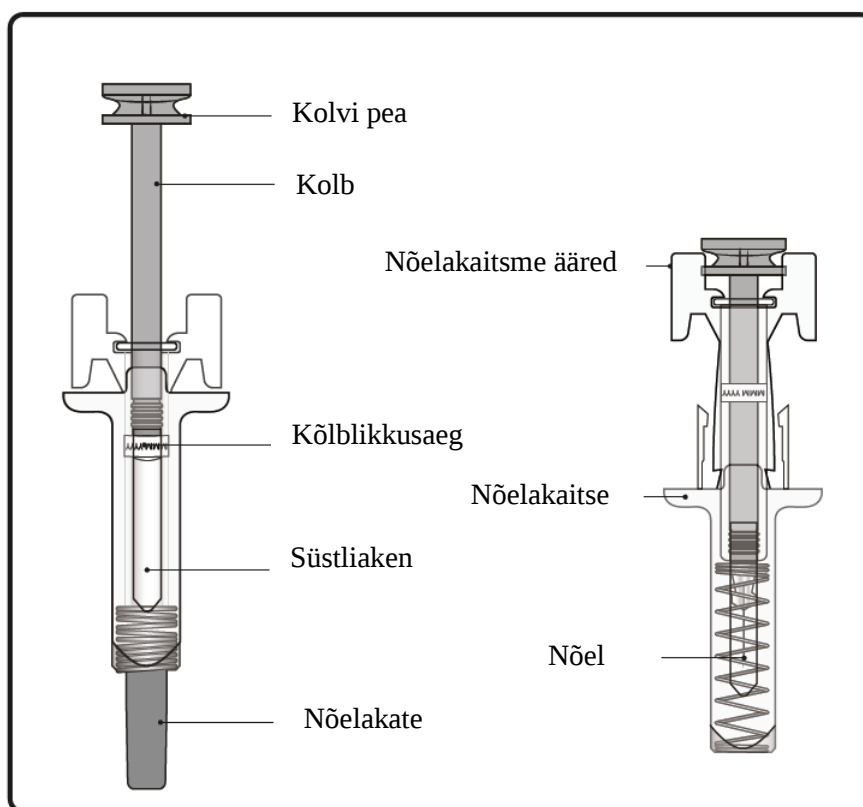
XOLAIR SÜSTLI KASUTUSJUHEND

See kasutusjuhend sisaldab Xolairi süstimise õpetust.

Kui teie arst otsustab, et teie või hooldaja võite ise kodus Xolairi süstida, peab teid enne esmakordset iseenda või teiste süstimist õpetama arst, õde või apteeker, kuidas Xolairi süstlit ette valmistada ja sellega süstida.

Lastelt (vanuses 6 kuni 12 aastat) ei oodata Xolairi isemanustamist, kuid kui arst peab seda asjakohaseks, võib hooldaja pärast põhjalikku väljaõpet süstida neile Xolairi.

Lugege käesolev kasutamishandeld enne Xolair süstli kasutamist läbi. Küsimuste tekkimisel pidage nõu oma arstiga.



Oluline teave, millega tuleb enne Xolairi süstimist tutvuda

- Xolairi tohib süstida ainult naha alla (vahetult naha all paiknevasse rasvakihti).
- **Ärge kasutage** süstlit, kui selle välispakendi kinnitus või plastikümbrise kinnitus on katki.
- **Ärge kasutage** süstlit, kui see on kukkunud kõvale pinnale või kui kukkus pärast nõelakatte eemaldamist maha.
- **Ärge kasutage** süstlit, kui see on olnud külmkapist väljas enam kui 48 tundi. Visake see ära (12. samm) ning kasutage süstimiseks uut süstlit.
- Süstlil on nõelakaitse, mis aktiveeritakse, et katta süstlinõel pärast süstimise lõpetamist. Nõelakaitse aitab ennetada juhuslikke nõelatorkeid kõigil, kes käitlevad süstlit pärast süstimist.
- **Ärge proovige** süstlit taaskasutada või osadeks lahti võtta.
- **Ärge** tõmmake kolbi tagasi.

Xolairi säilitamine

- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Süstlit võib enne kasutamist toatemperatuuril (25 °C) hoida kuni 48 tundi.
- **Mitte** lasta külmuda.
- Jätke süstel kuni kasutamiseni pakendisse, et seda valguse eest kaitsta.
- Hoidke süstlit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

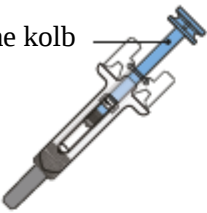
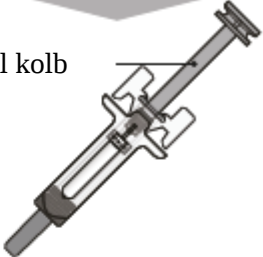
ANNUSTAMISTABEL

Xolair süstlid on saadaval kolmes tugevuses (igas pakendis on üks süstel). Käesolevad juhised kehtivad kõigi kolme tugevuse kohta.

Sõltuvalt teile arsti poolt määratud annusest, peate te valima ühe süstli või rohkem ning süstima selle (või need kõik), et saada täisannus. Allpool olevas Annustamistabelis on toodud süstlite valik, mida tuleb kombineerida, et saada täisannus.

	Oluline: Alla 12-aastase lapse süstimisel soovitatakse kasutada ainult sinist (75 mg) ja lillat (150 mg) süstlit. Vt alla 12-aastastele lastele soovitatav süstlite kombinatsioon allpool Annustamistabelis.
---	---

Kui teil on küsimusi Annustamistabeli kohta, pidage nõu oma arstiga.

Xolair 75 mg süstel sinise kolviga		Xolair 150 mg süstel lilla kolviga		Xolair 300 mg süstel halli kolviga	
Sinine kolb 		Lilla kolb 		Hall kolb 	
ANNUS	Annuse manustamiseks vajaminevad süstlid	Sinine 75 mg	Lilla 150 mg	Hall 300 mg	
75 mg	1 sinine				
150 mg	1 lilla				
225 mg	1 sinine + 1 lilla				
300 mg (12-aastased ja vanemad)	1 hall				
300 mg (alla 12-aastased lapsed)	2 lillat		 		
375 mg (12-aastased ja vanemad)	1 sinine + 1 hall				
375 mg (alla 12-aastased lapsed)	1 sinine + 2 lillat		 		
450 mg (12-aastased ja vanemad)	1 lillat + 1 hall				
450 mg (alla 12-aastased lapsed)	3 lillat		  		
525 mg (12-aastased ja vanemad)	1 sinine + 1 lilla + 1 hall				
525 mg (alla 12-aastased lapsed)	1 sinine + 3 lillat		  		
600 mg (12-aastased ja vanemad)	2 halli			 	
600 mg (alla 12-aastased lapsed)	4 lillat		   		

Xolair süstelahuse süstlis ettevalmistamine kasutamiseks

1. samm. Soojendage toatemperatuurini

Võtke süstlit sisaldav pakend külmapakist välja ja **jätke see avamata kujul seisma, kuni see toatemperatuurini soojeneb (minimaalselt 30 minutit).**

Tähelepanu: kui te vajate koguannuse manustamiseks rohkem kui ühte süstlit (vt Annustamistabel), võtke kõik süstleid sisaldavad pakendid külmapakist samal ajal välja.

2. samm. Koguge tarvikud

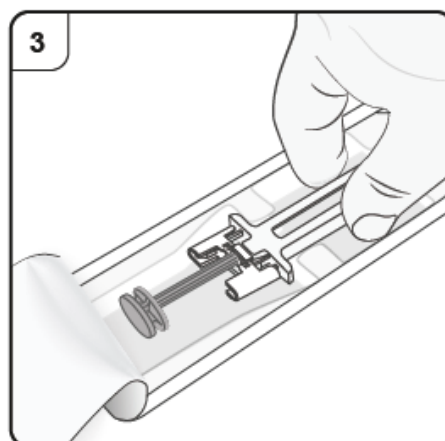
Teil läheb vaja järgmisi tarvikuid (neid ei ole süstlipakendis):

- Alkoholitampoon
- Vatitampoon või side
- Teravate esemete konteiner
- Haavaplaaster

3. samm. Võtke pakendist välja

Avage plastikümbris eemaldades selle katte. Tõstke süstel ümbrisest välja, hoides sellest keskelt kinni, nagu joonisel.

Ärge eemaldage nõelakatet varem kui vahetult enne süsti tegemist.

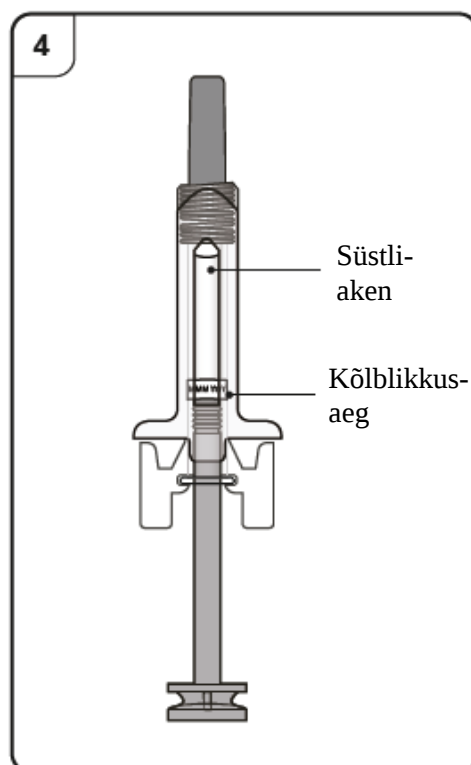


4. samm. Uurige süstlit

Vaadake süstliakent. Vedelik peab olema selge või kergelt hägune. Värvus võib varieeruda värvitust kergelt pruunikaskollaseni. Te võite näha õhumulle, mis on normaalne. Ärge püüdke õhumulle eemaldada.

- **Ärge** kasutage süstlit, kui vedelik sisaldab osakesi, on hägune või tajutavalt pruunikas.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui see on kahjustatud või kui osa süstevedelikust on süstlist välja lekkinud.
- **Ärge** kasutage süstlit pärast kõlblikusaega, mis on märgitud välispakendil või süstli etiketil pärast "EXP".

Kõikidel sellistel juhtudel võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

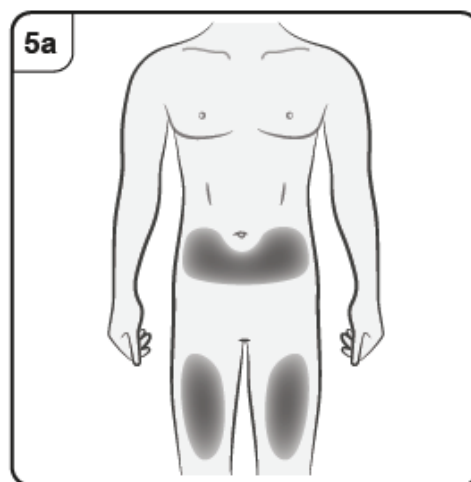


5. samm. Süstekoha valik

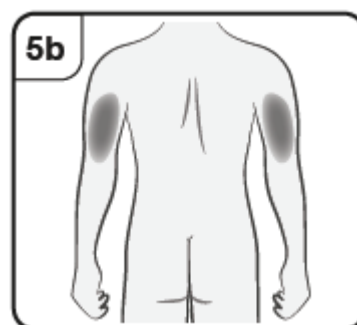
Soovitav süstekoht on reie esikülg. Võite kasutada ka alakõhtu, kuid mitte alal, mis on lähemal kui 5 sentimeetrit nabast.

Ärge süstige piirkonda, mille nahk on tundlik, esineb verevalum, punetus, ketendus või on kõva. Vältige armide või venitusarmidega piirkondi.

Tähelepanu: kui te vajate koguannuse manustamiseks rohkem kui ühte süstlit, peab süstekohtade vahele jääma vähemalt 2 cm.



Kui teile teeb süste hooldaja, meditsiiniõe või arst, võib kasutada ka õlavarre ülemist osa.



Xolairi süstimine

6. samm. Süstekoha puhastamine

Peske käed.

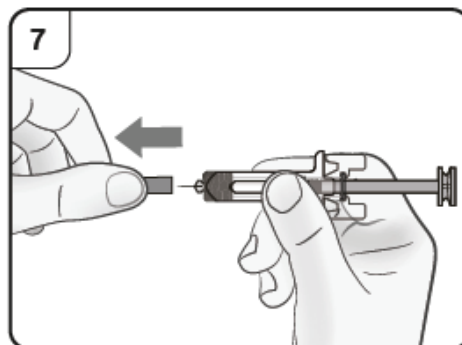
Puhastage valitud süstekoht alkoholitampooniga. Jätke see hetkeks kuivama enne süstimist.

Ärge katsuge puhastatud nahka ega puhuge sellele enne süstimist.

7. samm. Eemaldage nõelakate

Eemaldage nõelakate süstlist otse kindla tõmbega. Nõela otsas võite näha vedeliku tilka. See on normaalne.

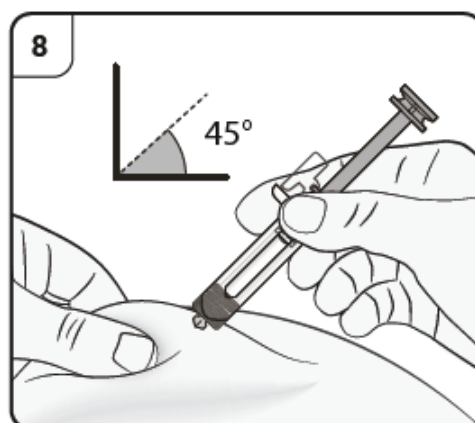
Ärge pange nõelakatet tagasi peale. Visake see ära.



8. samm. Sisestage nõel

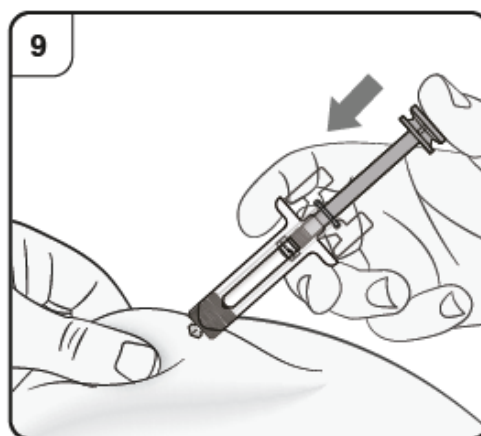
Pigistage õrnalt süstekohas nahka ning hoidke pigistust kogu süstimise jooksul. Teise käega torgake süstlinõel naha sisse ligikaudu 45-kraadise nurga all nagu näidatud.

Ärge lükake kolbi süstlinõela naha viimisel.



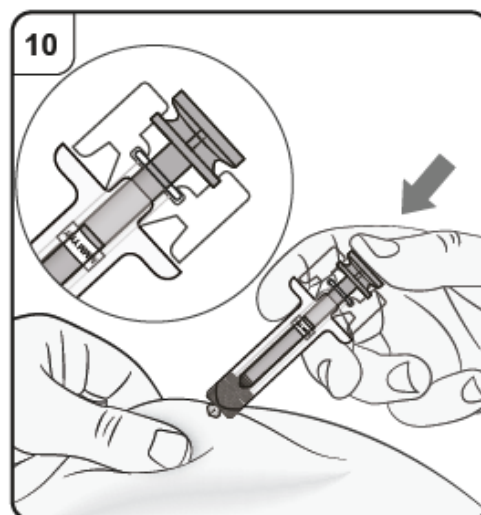
9. samm. Alustage süstimist

Jätkake naha pigistamist. Lükake kolbi aeglaselt **lõpuni**. See tagab kogu annuse süstimise.



10. samm. Lõpetage süstimine

Veenduge, et kolvi pea on nõelakaitseme äärte vahel nagu näidatud. See tagab, et nõelakaitse on aktiveeritud ja katab nõela pärast süstimise lõpetamist.



11. samm. Vabastage kolb

Hoides süstlit süstekohas, vabastage kolb aeglaselt kuni nõel on nõelakaitsega kaetud. Eemaldage süstel süstekohast ja vabastage nahk haardest.

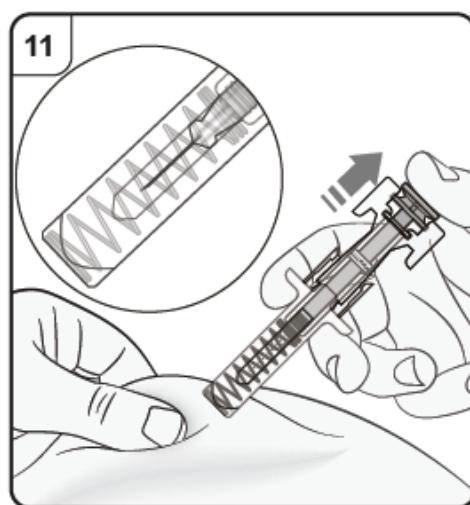
Süstekohal võib olla väikene kogus verd. Võite suruda süstekohale vatitampooni või sideme ning hoida seda 10 sekundit. **Ärge** hõõruge süstekohta. Kui vaja, võite süstekoha katta väikese plaastriga.

Tähelepanu: kui te vajate koguannuse manustamiseks rohkem kui ühte süstlit, visake kasutatud süstel minema, nagu on kirjeldatud 12. sammus.

Korrake 2. kuni 12. sammu kõikide süstlite puhul koguannuse manustamiseks.

Tehke kõik süstimid viivitamata üksteise järel.

Veenduge, et süstekohtade vahele jääb vähemalt 2 cm.



Pärast süstimist

12. samm. Süstli äraviskamine

Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse (s.o suletav torkekindel konteiner või selle sarnane).

Ärge püüdke nõelakaitset süstlile tagasi panna.

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kuidas teravate esemete konteinerit ära visata. See võib olla kohalikult reguleeritud.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Xolair 75 mg süstelahus pen-süstlis omalizumab (*omalizumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xolair ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xolairi kasutamist
3. Kuidas Xolairi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xolairi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xolair ja milleks seda kasutatakse

Xolair sisaldab toimeainet omalizumabi. Omalizumab on inimese poolt toodetud valk, mis sarnaneb naturaalse organismi poolt toodetavate valkudega. See kuulub ravimite klassi, mida nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks.

Xolairi kasutatakse nende haiguste raviks:

- allergiline astma
- krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (nina ja ninakõrvalkoobaste põletik)

Allergiline astma

Seda ravimit kasutatakse astma süvenemise vältimiseks vähendades raske allergilise astma sümptomeid täiskasvanutel, noorukitel ja lastel (6-aastased ja vanemad), kes juba saavad astmaravimit, kuid kelle astmanähud ei allu hästi sellistele ravimitele nagu suures annuses inhaleeritavad ehk sissehingatavad hormoonid ja beeta-agonistid.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Seda ravimit kasutatakse kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi raviks täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad), kes juba saavad ninasiseseid kortikosteroide (kortikosteroidi ninasprei), kuid kelle sümptomid ei allu hästi nendele ravimitele. Ninapolüübid on ninalimaskesta väikesed väljasopistused. Xolair aitab polüüptide suurust vähendada ja leevendab sümptomeid, sealhulgas ninakinnisust, lõhnataju kadumist, lima kogunemist kurgu tagaossa ja nohu.

Xolair blokeerib organismis toodetavat ainet nimetusega immunoglobuliin E (IgE). IgE soodustab teatud tüüpi põletiku teket, millel on tähtis roll allergilise astma ja kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi kujunemises.

2. Mida on vaja teada enne Xolairi kasutamist

Xolairi ei tohi kasutada:

- kui olete omalizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te arvate, et võite olla allergiline mõne koostisosa suhtes, rääkige sellest oma arstile, sest sellisel juhul ei tohi te Xolairi kasutada.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xolairi kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil esineb neeru- või maksaprobleeme;
- kui te põete haigust, mille korral teie oma immuunsüsteem võitleb teie oma keha vastu (autoimmuunhaigust);
- kui te reisite piirkonda, kus esineb sageli parasiitide poolt põhjustatud nakkusi - Xolair võib nõrgestada teie vastupanuvõimet nendele nakkustele;
- kui teil on olnud tõsine allergiline reaktsioon (anafülaksia), näiteks ravimile, putukahammustusele või toidule.

Xolair ei ravi ägedaid astmanähtusid, nagu äkki tekkivat astmahoogu. Sellest tulenevalt ei ole Xolairi lubatud kasutada seesuguste sümptomite ravis.

Xolair ei ole ette nähtud teiste allergilist tüüpi haigusseisundite vältimiseks või raviks, nagu näiteks äkki tekkivad allergilised reaktsioonid, hüperimmunoglobuliin E sündroom (pärilik immuunsüsteemi häire), aspergilloos (kopsu seennakkus), toiduallergia, ekseem või heinapalavik, sest nende seisundite ravis ei ole Xolairi uuritud.

Olge tähelepanelik allergiliste reaktsioonide ja teiste tõsiste kõrvaltoimete nähtude suhtes

Xolair võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Xolairi kasutamise ajal tuleb nende seisundite nähtusid jälgida. Pöörduge kohe arsti poole, kui märkate tõsisele allergilisele reaktsioonile või teistele tõsistele kõrvaltoimetele viitavaid märke. Need märgid on loetletud lõigus 4 „Tõsised kõrvaltoimed“.

On oluline, et teie arst õpetaks, kuidas tunda ära tõsise allergilise reaktsiooni varased sümptomid ja kuidas nende reaktsioonide tekkimise puhul tegutseda, enne kui ise Xolairi süstite või kui mitte-tervishoiutöötaja teile Xolairi süstib (vt lõik 3 „Kuidas Xolairi kasutada“). Enamus tõsistest allergilistest reaktsioonidest tekib Xolairi esimese kolme annuse manustamise jooksul.

Lapsed ja noorukid

Allergiline astma

Xolairi ei soovitata kasutada alla 6-aastastel lastel. Selle kasutamist alla 6-aastastel lastel ei ole uuritud.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Xolairi ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel. Selle kasutamist alla 18-aastastel patsientidel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Xolair

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

See on eriti tähtis, kui te võtate:

- ravimeid, mida kasutatakse parasiitide poolt põhjustatud nakkuste raviks, sest Xolairi mõjul võib väheneda nende ravimite toime;
- inhaleeritavaid kortikosteroide ja teisi allergilise astma ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Arst arutab teiega selle ravimi raseduse ajal kasutamisest saadavat kasu ja sellega seotud võimalikke riske.

Kui te rasestute Xolair-ravi ajal, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Xolair võib erituda rinnapiima. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On ebatõenäoline, et Xolair avaldab toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

3. Kuidas Xolairi kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, õe või apteekriga.

Kuidas Xolairi kasutatakse

Xolairi süstitakse teile naha alla (nimetatakse subkutaanseks süsteks).

Xolairi süstimine

- Teie ja teie arst otsustate, kas peaksite ise Xolairi süstima. Esimesed 3 annust manustatakse alati tervishoiutöötaja poolt või tema juhendamisel (vt lõik 2).
- On oluline osata õiget süstimistehnikat enne kui iseennast süstida.
- Hooldaja (näiteks lapsevanem) võib teile pärast põhjalikku väljaõpet samuti Xolairi süstida.

Rohkem teavet selle kohta, kuidas Xolairi süstida, vaata „Xolair pen-süstli kasutusjuhend“ infolehe lõpus.

Koolitus tõsise allergilise reaktsiooni äratundmiseks

Oluline on ka, et te ise ei süstiks Xolairi enne, kuni arst või õde pole teid koolitanud:

- kuidas ära tunda tõsise allergilise reaktsiooni varased nähud ja sümptomid;
- mida teha siis, kui sümptomid tekivad.

Rohkem teavet tõsiste allergiliste reaktsioonide nähtude ja sümptomite kohta vaata lõik 4.

Kui palju ravimit kasutada

Teie arst otsustab, kui palju Xolairi ja kui tihti te seda vajate. See sõltub teie kehakaalust ja vereanalüüsi tulemusest, mis teostati enne ravi algust, et mõõta IgE hulka veres.

Te vajate 1...4 süsti korraga. Te vajate neid süste iga kahe või nelja nädala järel.

Jätkake Xolair-ravi ajal oma praeguse astma- ja/või ninapolüüpide ravimi kasutamist. Ärge lõpetage ühegi astma- ja/või ninapolüüpide ravimi kasutamist ilma arstiga nõu pidamata.

Pärast Xolair-ravi alustamist ei pruugi ilmnedagi kohest paranemist. Ninapolüüpidega patsientidel on toime teket täheldatud 4 nädalat pärast ravi algust. Astmaga patsientidel kulub täieliku toime avaldumiseks tavaliselt 12 kuni 16 nädalat.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Allergiline astma

Xolairi võib kasutada 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kes saavad astma ravi, kuid kelle astmanähud ei ole hästi kontrollitud ravimitega nagu näiteks suures annuses inhaleeritavad steroidid ja beeta-agonistid. Teie raviarst arvutab välja teie lapsele vajaliku Xolairi annuse ning manustamise sageduse. Annustamine sõltub teie lapse kehakaalust ning enne ravi alustamist teostatud lapse vereanalüüsist tulenevatest IgE väärtustest.

Lastelt (vanuses 6 kuni 11 aastat) ei oodata Xolairi isemanustamist. Siiski, arsti loal võib hooldaja pärast põhjalikku väljaõpet süstida neile Xolairi.

Xolairi pen-süstlid ei ole ette nähtud kasutamiseks alla 12-aastastel lastel. Xolair 75 mg süstlit ja Xolair 150 mg süstlit või Xolairi süstelahuse pulbrit ja lahustit võib kasutada allergilise astmaga 6...11-aastastel lastel.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Xolairi ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Kui te unustate Xolairi kasutada

Kui unustasite visiidi ära, võtke niipea kui võimalik ühendust oma arsti või haiglaga, et uus aeg kokku leppida.

Kui unustasite endale Xolairi manustada, süstige annus niipea kui meenub. Seejärel võtke ühendust oma arstiga, et arutada, millal uue annuse süstima peaks.

Kui te lõpetate ravi Xolairiga

Ärge katkestage ravi Xolairiga, välja arvatud arsti korraldusel. Xolair-ravi katkestamise või lõpetamise järgselt võivad haigusnähud taastuda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Xolairi poolt põhjustatud kõrvaltoimed on tavaliselt kerged või möödukad, kuid mõnikord võivad need olla tõsised.

Tõsised kõrvaltoimed:

Pöörduge kohe arsti poole, kui täheldate mõnda nendest sümptomitest:

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas anafülaksia). Sümptomid võivad olla lööve, naha sügelus või nõgestõbi, näo, huulte, keele, kõri (hääleaparaat), hingetoru või teiste kehaosade turse, südamelöögisageduse kiirenemine, pearinglus ja tasakaalutus, segasus, õhupuudus, vilistav hingamine või hingamisraskus, sinakas nahk või huuled, kokkukukkumine või teadvuse kaotus. Kui teil on varem esinenud tõsiseid allergilisi reaktsioone (anafülaksia) sõltumata Xolairi kasutamisest, võib teil olla suurem risk tõsise allergilise reaktsiooni tekkeks Xolairi manustamise järgselt;
- Süsteemne erütematoosne luupus. Sümptomid võivad olla lihasvalu, liigesvalu ja –turse, lööve, palavik, kehakaalu langus ja väsimus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Churgi-Straussi sündroom või hüper eosinofiilne sündroom. Sümptomid võivad olla üks või mitu järgnevat: turse, valu või lööve vere- või lümfisoonete ümbruses, kõrge spetsiifiliste valgevererakkude tase (väljendunud eosinofiilia), hingamise halvenemine, ninakinnisus, probleemid südamega, valu, tuimus, kihelus kätel ja jalgadel;
- Trombotsüütide arvu vähenemine, millega kaasnevad normaalsest sagedamini esinevad sümptomid, nagu veritsemine ja verevalumid;
- Seerumtõbi. Sümptomid võivad olla üks või mitu järgnevat: liigesvalu koos või ilma turseta või liigesjäikuseta, lööve, palavik, suurenenud lümfisõlmed, lihasvalu.

Teised kõrvaltoimed on:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- palavik (lastel).

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- süstekoha reaktsioonid, sealhulgas valu, turse, sügelus ja punetus;
- valu kõhu ülaosas;
- peavalu (lastel väga sage);
- pearinglus;
- valu liigestes (artralgia).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- unisus või väsimus;
- käte või jalgade surisemine või tuimus;
- minestamine, vererõhu langus püstitõusmisel (posturaalne hüpotensioon), õhetus;
- kurguvalu, köha, ägedad hingamisprobleemid;
- iiveldus, kõhulahtisus, seedehäire;
- sügelus, nõgestõbi, lööve, naha suurenenud valgustundlikkus;
- kehakaalu suurenemine;
- gripitaolised sümptomid;
- turses käed.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- parasiitnakkus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- lihasvalu ja liigete tursed;
- juuste väljalangemine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xolairi säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Pen-süstlit sisaldavat karpi võib enne kasutamist hoida toatemperatuuril (25 °C) kuni 48 tundi.
- Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Ärge kasutage ühtegi pakendit, mis on rikutud või avatud.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xolair sisaldab

- Toimeaine on omalizumab. Üks pen-süstel 0,5 ml lahusega sisaldab 75 mg omalizumabi.
- Teised koostisosad on arginiinvesinikkloriid, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

Kuidas Xolair välja näeb ja pakendi sisu

Xolair süstelahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatupruunikaskollane lahus pen-süstlis.

Xolair 75 mg süstelahus pen-süstlis on saadaval 1 pen-süstlit sisaldavates pakendites ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 (3 x 1) või 6 (6 x 1) pen-süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

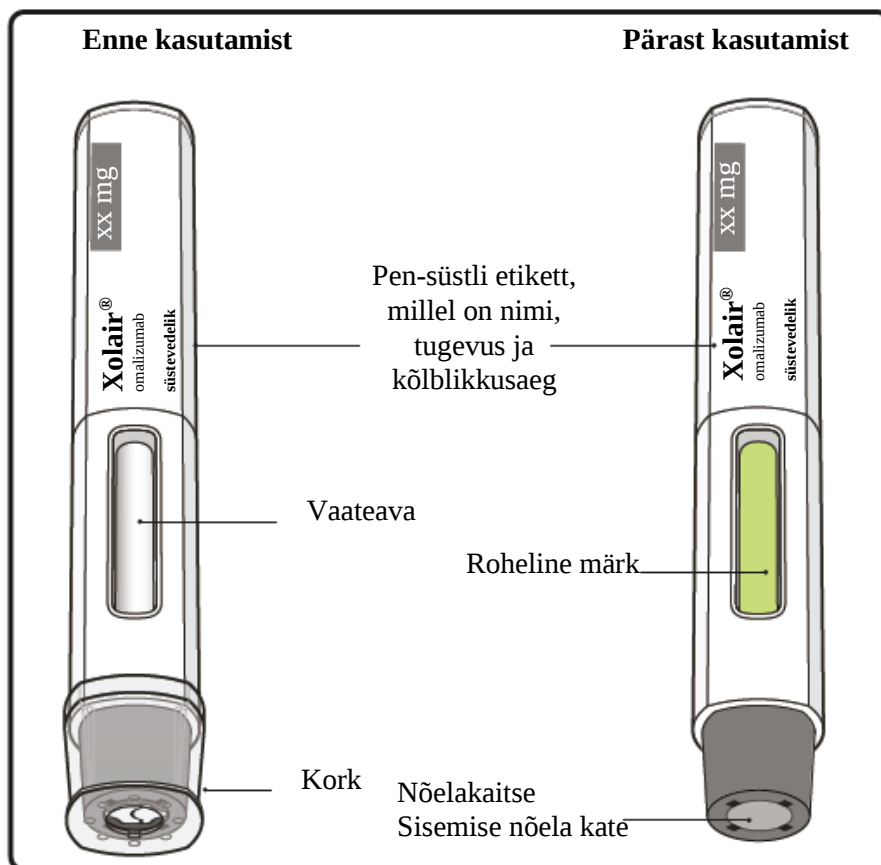
XOLAIR PEN-SÜSTLI KASUTUSJUHEND

See kasutusjuhend sisaldab Xolairi süstimise õpetust.

Kui teie arst otsustab, et teie või hooldaja võite ise kodus Xolairi süstida, peab teid enne esmakordset iseenda või teiste süstimist õpetama arst, õde või apteeker, kuidas Xolair pen-süstlit ette valmistada ja sellega süstida.

See Xolair pen-süstel on kasutamiseks 12-aastastele ja vanematele patsientidele.

Lugege käesolev kasutamishandeld enne Xolair pen-süstli kasutamist läbi. Küsimuste tekkimisel pidage nõu oma arstiga.



Oluline teave, millega tuleb enne Xolairi süstimist tutvuda

- Xolairi tohib süstida ainult naha alla (vahetult naha all paiknevasse rasvakihti).
- **Ärge kasutage** pen-süstlit, kui selle välispakendi kinnitus on katki.
- **Ärge kasutage** pen-süstlit, kui see kukkus maha ilma korgita.
- **Ärge kasutage** süstlit, kui see on olnud külmkapist väljas enam kui 48 tundi. Visake see ära (vt 13. samm) ning kasutage süstimiseks uut pen-süstlit.
- Nõela katab nõelakaitse ja nõela ei ole näha. Nõelakaitset mitte katsuda ega sellele vajutada, sest võite saada nõelatorke.
- **Ärge proovige** pen-süstlit taaskasutada või osadeks lahti võtta.
- **Ärge proovige** korki tagasi panna, kui see on eemaldatud.

Xolairi säilitamine

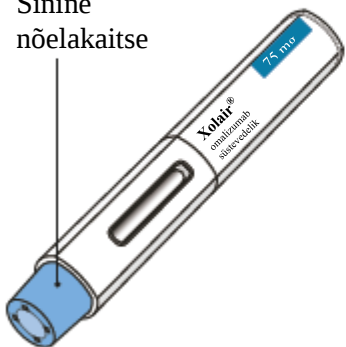
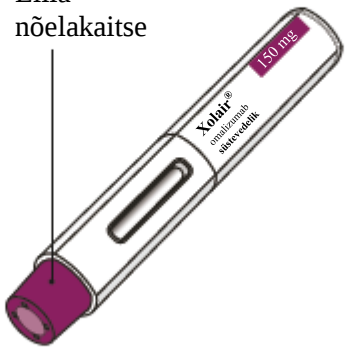
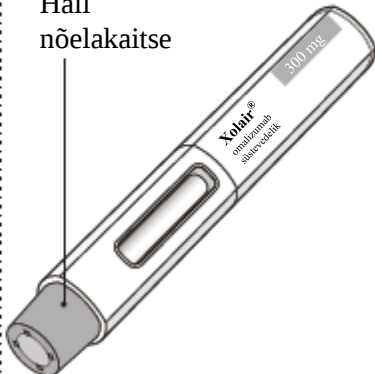
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Pen-süstlit võib enne kasutamist toatemperatuuril (25 °C) hoida kuni 48 tundi.
- **Mitte** lasta külmuda.
- Jätke pen-süstel kuni kasutamiseni pakendisse, et seda valguse eest kaitsta.
- Hoidke pen-süstlit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

ANNUSTAMISTABEL

Xolair pen-süstlid on saadaval kolmes tugevuses (igas pakendis on üks pen-süstel). Käesolevad juhised kehtivad kõigi kolme tugevuse kohta.

Sõltuvalt teile arsti poolt määratud annusest, peate te valima ühe pen-süstli või rohkem ning süstima selle (või need kõik), et saada täisannus. Allpool olevas Annustamistabelis on toodud pen-süstlite valik, mida tuleb kombineerida, et saada täisannus.

Kui teil on küsimusi Annustamistabeli kohta, pidage nõu oma arstiga.

Xolair 75 mg pen-süstel sinise nõelakaitsega		Xolair 150 mg pen-süstel lilla nõelakaitsega		Xolair 300 mg pen-süstel halli nõelakaitsega	
Sinine nõelakaitse		Lilla nõelakaitse		Hall nõelakaitse	
					
Annus	Annuse manustamiseks vajalike pen-süstlite arv	Sinine 75 mg	Lilla 150 mg	Hall 300 mg	
75 mg	1 sinine				
150 mg	1 lilla				
225 mg	1 sinine + 1 lilla				
300 mg	1 hall				
375 mg	1 sinine + 1 hall				
450 mg	1 lilla + 1 hall				
525 mg	1 sinine + 1 lilla + 1 hall				
600 mg	1 hall + 1 hall				

Xolair süstelahuse pen-süstlis ettevalmistamine kasutamiseks

1. samm. Soojendage toatemperatuurini

Võtke pen-süstlit sisaldav pakend külmapist välja ja **jätke see avamata kujul seisma, kuni see toatemperatuurini soojeneb (minimaalselt 30 minutit).**

Tähelepanu: kui te vajate koguannuse manustamiseks rohkem kui ühte pen-süstlit (vt Annustamistabel), võtke kõik pen-süstleid sisaldavad pakendid külmapist samal ajal välja.

2. samm. Koguge tarvikud

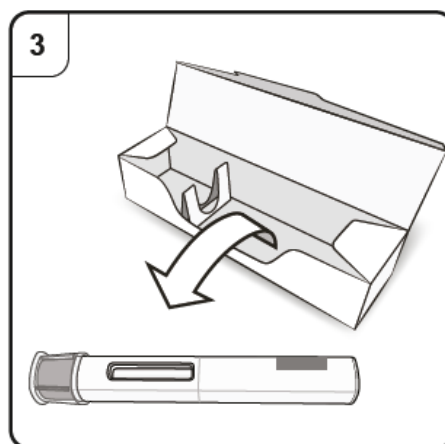
Teil läheb vaja järgmisi tarvikuid (neid ei ole pen-süstli pakendis):

- Alkoholitampoon
- Vatitampoon või side
- Teravate esemete konteiner
- Haavaplaaster

3. samm. Võtke pakendist välja

Võtke pen-süstel pakendist välja.

Ärge eemaldage nõelakaitset varem kui vahetult enne süsti tegemist.

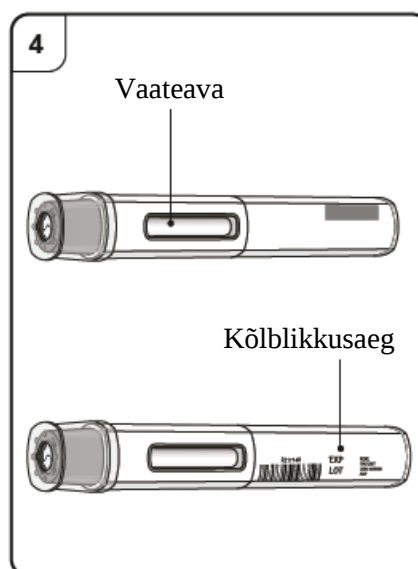


4. samm. Uurige süstlit

Vaadake vaateavasse. Vedelik peab olema selge või kergelt hägune. Värvus võib varieeruda värvitust kergelt pruunikaskollaseni. Te võite näha õhumulle, mis on normaalne.

- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui vedelik sisaldab osakesi, on hägune või tajutavalt pruunikas.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui see on kahjustatud.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil või pen-süstli etiketil pärast “EXP”.

Kõikidel sellistel juhtudel võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

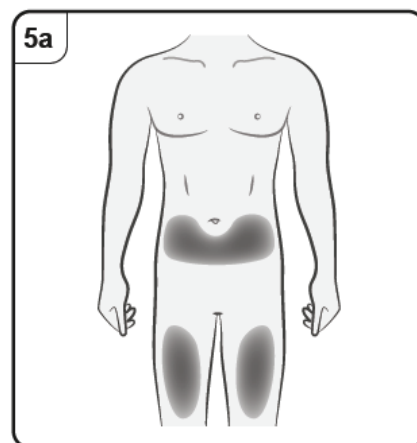


5. samm. Süstekoha valik

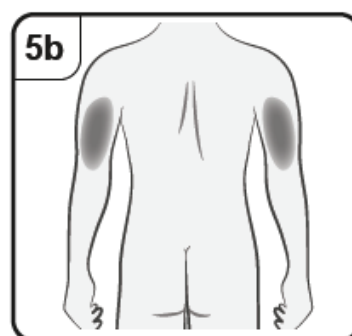
Soovitav süstekoht on reie esiküljel. Võite kasutada ka alakõhtu, kuid mitte alal, mis on lähemal kui 5 sentimeetrit nabast.

Ärge süstige piirkonda, mille nahk on tundlik, esineb verevalum, punetus, ketendus või on kõva. Vältige armide või venitusarmidega piirkondi.

Tähelepanu: kui te vajate koguannuse manustamiseks rohkem kui ühte pen-süstlit, peab süstekohtade vahele jääma vähemalt 2 cm.



Kui teile teeb süste hooldaja, meditsiiniõe või arst, võib kasutada ka õlavarre ülemist osa.



Xolairi süstimine

6. samm. Süstekoha puhastamine

Peske käed.

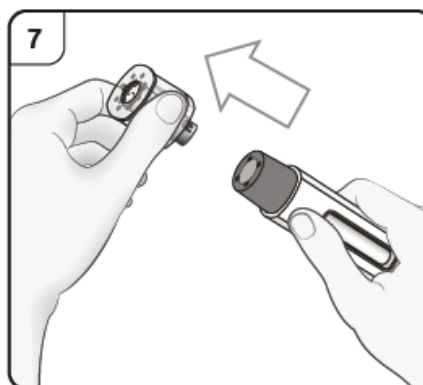
Puhastage valitud süstekoht alkoholitampooniga. Jätke see hetkeks kuivama enne süstimist.

Ärge katsuge puhastatud nahka ega puhuge sellele enne süstimist.

7. samm. Eemaldage kork

Eemaldage pen-süstlilt kork otse kindla tõmbega.

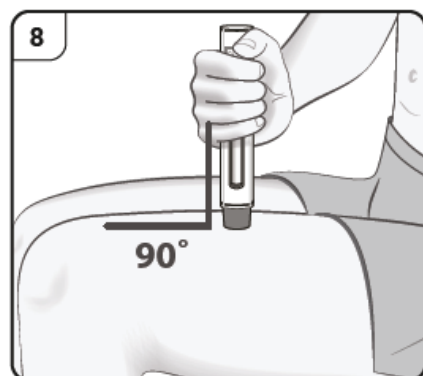
Ärge pange korki tagasi peale. Visake see ära.



8. samm. Pen-süstli hoidmine

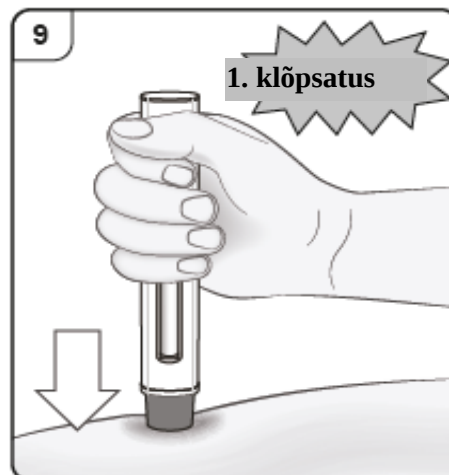
Hoidke pen-süstlit mugavalt käes nii, et **nõelakaitse on surutud vastu nahka**.

Hoidke pen-süstlit süstekohas 90-kraadise nurga all.



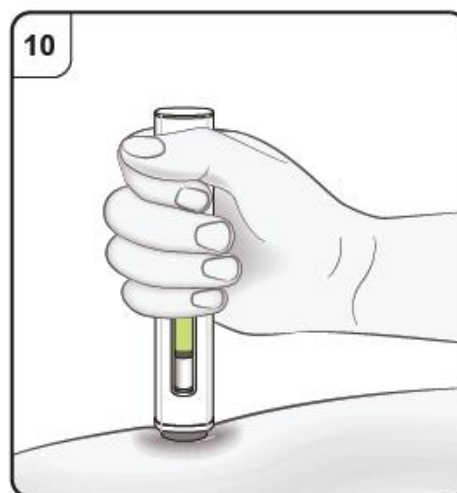
9. samm. Süstimise alustamine

Suruge ja hoidke pen-süstlit tugevalt vastu nahka. Kuulete **esimest klõpsatust**, mis näitab, et süstimine on alanud.



10. samm. Süstimise jälgimine

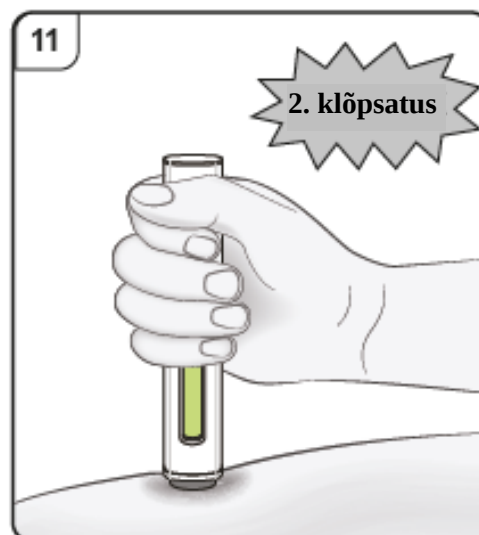
Hoidke pen-süstlit tugevalt vastu nahka.
Roheline märk näitab süstimise kulgu.



11. samm. Süstimise lõpp

Kui kuulete **teist klõpsatust**, näitab see, et süstimine on **peaaegu** lõppenud.

Jätkake pen-süstli hoidmist samas asendis, kuni roheline märk on täitnud vaateava ja enam ei liigu, see tähendab, et ravim on manustatud. Pen-süstli võib nüüd eemaldada. Nõelakaitse katab nõela automaatselt. Süstimine on nüüd lõppenud.



Pärast süstimist

12. samm. Rohelise märgi kontroll

Kui roheline märk ei täida vaateava täielikult, pöörduge oma arsti või meditsiiniõe poole.

Süstekohal võib olla väikene kogus verd.

Võite suruda süstekohale vatitampooni või sideme ning hoida seda veritsuse lõppemiseni.

Ärge hõõruge süstekohta. Kui vaja, võite süstekohta katta väikese plaastriga.

Tähelepanu: kui te vajate koguannuse manustamiseks rohkem kui ühte pen-süstlit, visake kasutatud pen-süstel ära nii nagu on kirjeldatud 13. sammus.

Korrake 2. kuni 13. sammu kõikide pen-süstlite puhul koguannuse manustamiseks.

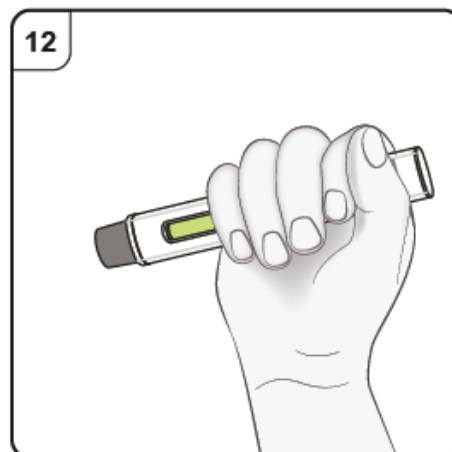
Tehke kõik süstimid viivitamata üksteise järel.

Veenduge, et süstekohtade vahele jääb vähemalt 2 cm.

13. samm. Pen-süstli äraviskamine

Visake kasutatud pen-süstel teravate esemete konteinerisse (s.o suletav torkekindel konteiner või selle sarnane).

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kuidas teravate esemete konteinerit ära visata. See võib olla kohalikult reguleeritud.



Pakendi infoleht: teave kasutajale
Xolair 150 mg süstelahus süstlis
(süstel 26G kinnitatud nõelaga, lilla süstlakaitse)
omalizumab (*omalizumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xolair ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xolairi kasutamist
3. Kuidas Xolairi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xolairi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xolair ja milleks seda kasutatakse

Xolair sisaldab toimeainet omalizumabi. Omalizumab on inimese poolt toodetud valk, mis sarnaneb naturaalse organismi poolt toodetavate valkudega. See kuulub ravimite klassi, mida nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks.

Xolairi kasutatakse nende haiguste raviks:

- allergiline astma
- krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (nina ja ninakõrvalkoobaste põletik)
- krooniline spontaanne urtikaaria (*chronic spontaneous urticaria*, CSU).

Allergiline astma

Seda ravimit kasutatakse astma süvenemise vältimiseks vähendades raske allergilise astma sümptomeid täiskasvanutel, noorukitel ja lastel (6-aastased ja vanemad), kes juba saavad astmaravimit, kuid kelle astmanähud ei allu hästi sellistele ravimitele nagu suures annuses inhaleeritavad ehk sissehingatavad hormoonid ja beeta-agonistid.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Seda ravimit kasutatakse kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi raviks täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad), kes juba saavad ninasiseseid kortikosteroide (kortikosteroidi ninasprei), kuid kelle sümptomid ei allu hästi nendele ravimitele. Ninapolüübid on ninalimaskesta väikesed väljasopistused. Xolair aitab polüüptide suurust vähendada ja leevendab sümptomeid, sealhulgas ninakinnisust, lõhnataju kadumist, lima kogunemist kurgu tagaossa ja nohu.

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Seda ravimit kasutatakse kroonilise spontaanne urtikaaria (CSU) raviks täiskasvanutel ja lastel (12-aastased ja vanemad), keda juba ravitakse antihistamiinidega, kuid kelle CSU sümptomid ei allu nendele ravimitele.

Xolair blokeerib organismis toodetavat ainet nimetusega immunoglobuliin E (IgE). IgE soodustab teatud tüüpi põletiku teket, millel on tähtis roll allergilise astma, kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi ja CSU kujunemises.

2. Mida on vaja teada enne Xolairi kasutamist

Xolairi ei tohi kasutada:

- kui olete omalizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te arvate, et võite olla allergiline mõne koostisosa suhtes, rääkige sellest oma arstile, sest sellisel juhul ei tohi te Xolairi kasutada.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xolairi kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil esineb neeru- või maksaprobleeme;
- kui te põete haigust, mille korral teie oma immuunsüsteem võitleb teie oma keha vastu (autoimmuunhaigust);
- kui te reisite piirkonda, kus esineb sageli parasiitide poolt põhjustatud nakkusi - Xolair võib nõrgestada teie vastupanuvõimet nendele nakkustele;
- kui teil on olnud tõsine allergiline reaktsioon (anafülaksia), näiteks ravimile, putukahammustusele või toidule;
- kui teil on kunagi olnud allergiline reaktsioon lateksile. Süstli nõelakate võib sisaldada kuiva kummi (lateksit).

Xolair ei ravi ägedaid astmanähtusid, nagu äkki tekkivat astmahoogu. Sellest tulenevalt ei ole Xolairi lubatud kasutada seesuguste sümptomite ravis.

Xolair ei ole ette nähtud teiste allergilist tüüpi haigusseisundite vältimiseks või raviks, nagu näiteks äkki tekkivad allergilised reaktsioonid, hüperimmunoglobuliin E sündroom (pärilik immuunsüsteemi häire), aspergilloos (kopsu seennakkus), toiduallergia, ekseem või heinapalavik, sest nende seisundite ravis ei ole Xolairi uuritud.

Olge tähelepanelik allergiliste reaktsioonide ja teiste tõsiste kõrvaltoimete nähtude suhtes

Xolair võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Xolairi kasutamise ajal tuleb nende seisundite nähtusid jälgida. Pöörduge kohe arsti poole, kui märkate tõsisele allergilisele reaktsioonile või teistele tõsistele kõrvaltoimetele viitavaid märke. Need märgid on loetletud lõigus 4 „Tõsised kõrvaltoimed“.

On oluline, et saaksite oma arstilt koolituse, kuidas tunda ära tõsise allergilise reaktsiooni varased sümptomid ja kuidas nende reaktsioonide tekkimise puhul tegutseda, enne kui ise Xolairi süstite või kui mitte-tervishoiutöötaja teile Xolairi süstib (vt lõik 3 „Kuidas Xolairi kasutada“). Enamus tõsistest allergilistest reaktsioonidest tekib Xolairi esimese kolme annuse manustamise jooksul.

Lapsed ja noorukid

Allergiline astma

Xolairi ei soovitata kasutada alla 6-aastastel lastel. Selle kasutamist alla 6-aastastel lastel ei ole uuritud.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Xolairi ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel. Selle kasutamist alla 18-aastastel patsientidel ei ole uuritud.

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Xolairi ei soovitata kasutada alla 12-aastastel lastel. Selle kasutamist alla 12-aastastel lastel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Xolair

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

See on eriti tähtis, kui te võtate:

- ravimeid, mida kasutatakse parasiitide poolt põhjustatud nakkuste raviks, sest Xolairi mõjul võib väheneda nende ravimite toime;
- inhaleeritavaid kortikosteroide ja teisi allergilise astma ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Arst arutab teiega selle ravimi raseduse ajal kasutamisest saadavat kasu ja sellega seotud võimalikke riske.

Kui te rasedute Xolair-ravi ajal, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Xolair võib erituda rinnapiima. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On ebatõenäoline, et Xolair avaldab toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

3. Kuidas Xolairi kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, õe või apteekriga.

Kuidas Xolairi kasutatakse

Xolairi süstitakse teile naha alla (nimetatakse subkutaanseks süsteks).

Xolairi süstimine

- Teie ja teie arst otsustate, kas peaksite ise Xolairi süstima. Esimesed 3 annust manustatakse alati tervishoiutöötaja poolt või tema juhendamisel.
- On oluline osata õiget süstimistehnikat enne kui iseennast süstida.
- Hooldaja (näiteks lapsevanem) võib teile pärast põhjalikku väljaõpet samuti Xolairi süstida.

Rohkem teavet selle kohta, kuidas Xolairi süstida, vaata „Xolair süstli kasutusjuhend“ infolehe lõpus.

Koolitus tõsise allergilise reaktsiooni äratundmiseks

Oluline on ka, et te ise ei süstiks Xolairi enne, kuni arst või õde pole teid koolitanud:

- kuidas ära tunda tõsise allergilise reaktsiooni varased nähud ja sümptomid;
- mida teha siis, kui sümptomid tekivad.

Rohkem teavet tõsiste allergiliste reaktsioonide nähtude ja sümptomite kohta vaata lõik 4.

Kui palju ravimit kasutada

Allergiline astma ja krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Arst otsustab, kui palju Xolairi ja kui tihti te seda vajate. See sõltub teie kehakaalust ja vereanalüüsi tulemustest, mis teostati enne ravi algust, et mõõta IgE hulka veres.

Te vajate 1...4 süsti korraga. Te vajate neid süste iga kahe või nelja nädala järel.

Jätkake Xolair-ravi ajal oma praeguse astma- ja/või ninapolüüptide ravimi kasutamist. Ärge lõpetage ühegi astma- ja/või ninapolüüptide ravimi kasutamist ilma arstiga nõu pidamata.

Pärast Xolair-ravi alustamist ei pruugi ilmnedagi kohest paranemist. Ninapolüüptidega patsientidel on toime teket täheldatud 4 nädalat pärast ravi algust. Astmaga patsientidel kulub täieliku toime avaldumiseks tavaliselt 12 kuni 16 nädalat.

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Te vajate korraga kaks Xolairi 150 mg süsti iga nelja nädala järel.

Xolair-ravi ajal jätkake teiste ravimite võtmist, mida kasutate CSU raviks. Ärge lõpetage ühegi ravimi kasutamist ilma arstiga konsulteerimata.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Allergiline astma

Xolairi võib kasutada 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kes saavad astma ravi, kuid kelle astmanähud ei ole hästi kontrollitud ravimitega nagu näiteks suures annuses inhaleeritavad steroidid ja beeta-agonistid. Teie raviarst arvutab välja teie lapsele vajaliku Xolairi annuse ning manustamise sageduse. Annustamine sõltub teie lapse kehakaalust ning enne ravi alustamist teostatud lapse vereanalüüsidesid tulenevatest IgE väärtustest.

Lastelt (vanuses 6 kuni 11 aastat) ei oodata Xolairi isemanustamist. Siiski, arsti loal võib hooldaja pärast põhjalikku väljaõpet süstida neile Xolairi.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Xolairi ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Xolairi võib kasutada 12-aastastel ja vanematel lastel, kes juba kasutavad antihistamiine, kuid kelle CSU sümptomid ei allu nendele ravimitele. 12-aastaste ja vanemate laste annus on sama nagu täiskasvanutel.

Kui te unustate Xolairi kasutada

Kui unustasite visiidi ära, võtke niipea kui võimalik ühendust oma arsti või haiglagaga, et uus aeg kokku leppida.

Kui unustasite endale Xolairi manustada, süstige annus niipea kui meenub. Seejärel võtke ühendust oma arstiga, et arutada, millal uue annuse süstima peaks.

Kui te lõpetate ravi Xolairiga

Ärge katkestage ravi Xolairiga, välja arvatud arsti korraldusel. Xolair-ravi katkestamise või lõpetamise järgselt võivad haigusnähud taastuda.

Kui teil aga ravitakse CSUd, võib arst sümptomite hindamiseks aeg-ajalt lõpetada Xolair-ravi. Järgige arsti ettekirjutusi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Xolairi poolt põhjustatud kõrvaltoimed on tavaliselt kerged või mööduvad, kuid mõnikord võivad need olla tõsised.

Tõsised kõrvaltoimed:

Pöörduge kohe arsti poole, kui täheldate mõnda nendest sümptomitest:

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas anafülaksia). Sümptomid võivad olla lööve, naha sügelus või nõgestõbi, näo, huulte, keele, kõri (häälaparaat), hingetoru või teiste kehaosade turse, südamelöögisageduse kiirenemine, pearinglus ja tasakaalutus, segasus, õhupuudus, vilistav hingamine või hingamisraskus, sinakas nahk või huuled, kokkukukkumine või teadvuse kaotus. Kui teil on varem esinenud tõsiseid allergilisi reaktsioone (anafülaksia) sõltumata Xolairi kasutamisest, võib teil olla suurem risk tõsise allergilise reaktsiooni tekkeks Xolairi manustamise järgselt;
- Süsteemne erütematoosne luupus. Sümptomid võivad olla lihasvalu, liigesvalu ja –turse, lööve, palavik, kehakaalu langus ja väsimus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Churgi-Straussi sündroom või hüpereosinofiilne sündroom. Sümptomid võivad olla üks või mitu järgnevat: turse, valu või lööve vere- või lümfisoonide ümbruses, kõrge spetsiifiliste valgevererakkude tase (väljendunud eosinofiilia), hingamise halvenemine, ninakinnisus, probleemid südamega, valu, tuimus, kihelus kätel ja jalgadel;
- Trombotsüütide arvu vähenemine, millega kaasnevad normaalsest sagedamini esinevad sümptomid, nagu veritsemine ja verevalumid;
- Seerumitõbi. Sümptomid võivad olla üks või mitu järgnevat: liigesvalu koos või ilma turseta või liigesjäikuseta, lööve, palavik, suurenenud lümfisõlmed, lihasvalu.

Teised kõrvaltoimed on:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- palavik (lastel).

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- süstekoha reaktsioonid, sealhulgas valu, turse, sügelus ja punetus;
- valu kõhu ülaosas;
- peavalu (lastel väga sage);
- ülemiste hingamisteede infektsioon, nagu neelupõletik ja külmetus;
- survetunne või valu põskedes ja otsmikul (sinusiit, siinuse peavalu);
- valu liigestes (artralgia);
- pearinglus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- unisus või väsimus;
- käte või jalgade surisemine või tuimus;
- minestamine, vererõhu langus püstitõusmisel (posturaalne hüpotensioon), õhetus;
- kurguvalu, köha, ägedad hingamisprobleemid;
- iiveldus, kõhulahtisus, seedehäire;
- sügelus, nõgestõbi, lööve, naha suurenenud valgustundlikkus;
- kehakaalu suurenemine;
- gripitaolised sümptomid;
- turses käed.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- parasiitnakkus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- lihasvalu ja liigeste tursed;
- juuste väljalangemine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xolairi säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Süstlit sisaldavat karpi võib enne kasutamist hoida toatemperatuuril (25 °C) kuni 48 tundi.
- Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Ärge kasutage ühtegi pakendit, mis on rikunud või avatud.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xolair sisaldab

- Toimeaine on omalizumab. Üks süstel 1 ml lahusega sisaldab 150 mg omalizumabi.
- Teised koostisosad on arginiinvesinikkloriid, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, polüsorbaat 20 ja süstevesi.
- Nõelakate võib sisaldada kuiva looduslikku kummi (lateksit).

Kuidas Xolair välja näeb ja pakendi sisu

Xolair süstelahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatupruunikaskollane lahus süstlis.

Xolair 150 mg süstelahus süstlis 26G kinnitatud nõela ja lilla süstlakaitsega on saadaval 1 süstlit sisaldavates pakendites ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 4 (4 x 1), 6 (6 x 1) või 10 (10 x 1) süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

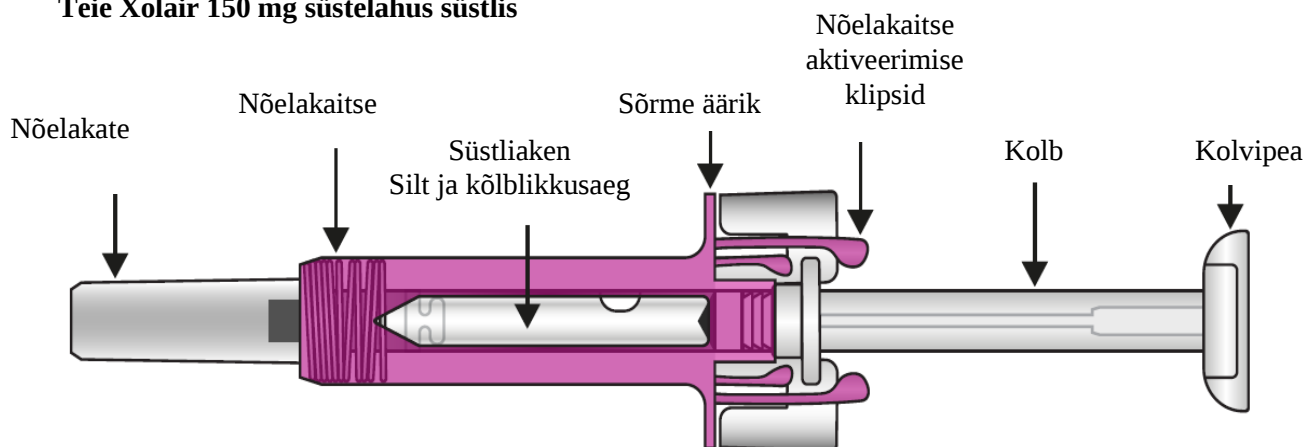
Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

XOLAIR SÜSTLI KASUTUSJUHEND

Enne süstimist lugege läbi KOGU kasutusjuhend. Kui teie arst otsustab, et teie või hooldaja võite ise kodus Xolairi süstida, peab teid enne iseenda või teiste süstimist õpetama arst, õde või apteeker. Lastelt (vanuses 6 kuni 12 aastat) ei oodata Xolairi isemanustamist, kuid kui arst peab seda asjakohaseks, võib hooldaja pärast põhjalikku väljaõpet süstida neile Xolairi. Pakend sisaldab Xolair süstlit (süstleid) individuaalselt suletud plastikümbrises.

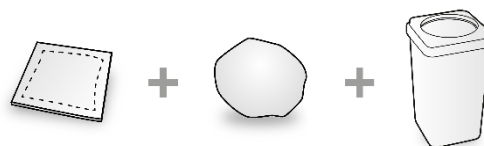
Teie Xolair 150 mg süstelahus süstlis



Pärast ravimi süstimist aktiveerub nõelakaitse, et katta nõel. See on loodud selleks, et kaitsta juhuslike nõelatorke vigastuste eest.

Süstimiseks vajaminevad muud esemed:

- Alkoholitampoon.
- Vatitampoon või side.
- Teravate esemete konteiner.



Oluline ohutusteave

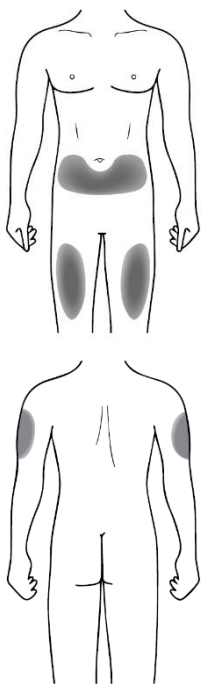
Ettevaatust: Hoidke süstel laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

- Süstli nõelakate võib sisaldada kuiva kummi (lateksit), millega ei tohi kokku puutuda sellele ainele tundlikud inimesed.
- Ärge avage suletud välispakendit enne, kui olete valmis ravimit kasutama.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui kas välispakendi kinnitus või plastikümbrise kinnitus on katki, kuna see ei pruugi olla kasutamiseks ohutu.
- Ärge kasutage süstlit, kui see on kukkunud kõvale pinnale või kui kukkus pärast nõelakatte eemaldamist maha.
- Ärge kunagi jätke süstlit sinna, kus teised võivad seda kahjustada.
- Ärge loksutage süstlit.
- Olge hoolikad, et te nõelakaitse aktiveerimise klipse enne kasutamist ei puudutaks. Klipside puudutamise korral võib nõelakaitse liiga vara aktiveeruda.
- Ärge eemaldage nõelakatet varem kui vahetult enne süsti tegemist.
- Süstlit ei saa taaskasutada. Visake süstel otsekohe pärast kasutamist ära teravate esemete konteinerisse.

Xolair süstelahuse süstlis säilitamine

- Hoidke ravimit suletuna selle välispakendis, et kaitsta seda valguse eest. Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). **MITTE LASTA KÜLMUDA.**
- Pidage meeles, et süstel tuleb külmkapist välja võtta ja lasta sellel toatemperatuurini (25 °C) soojeneda enne süstimise ettevalmistamist (see võtab ligikaudu 30 minutit aega). Jätke süstel pakendisse, et seda valguse eest kaitsta. Süstlit võib enne kasutamist toatemperatuuril (25 °C) hoida kuni 48 tundi.
- Ärge kasutage süstlit pärast kõlblikkusaega, mis on toodud välispakendil ja süstli sildil. Aegumise korral tuleb terve pakend apteeki tagastada.

Süstekoht



Süstekoht on koht kehal, kuhu süsti tehakse.

- Soovitav süstekoht on reie esiosa. Võite ka alakõhtu süstida, kuid **mitte** alal, mis on lähemal kui 5 sentimeetrit nabast.
 - Kui peate tegema rohkem kui ühe süsti täieliku annuse saamiseks, valige iga süstimise kord teine süstekoht.
 - Ärge süstige kohtadesse, kus nahk on õrn, muljutud, punane või kõva. Vältige haavade või venitusjälgedega kohti.
- Kui hooldaja teeb süsti, võib kasutada ka õlavarre väliskülge.

Xolair süstelahuse süstlis ettevalmistamine kasutamiseks

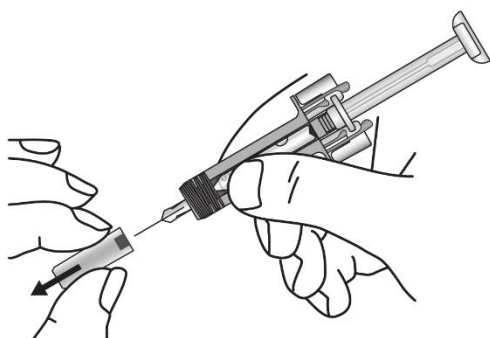
Märkus: Sõltuvalt arsti poolt määratud annusest, võite vajada ühe või rohkema süstli ettevalmistamist, ning kõikide nende sisu süstimist. Järgnev tabel illustreerib, kui mitu süsti igat annusetugevust te eesmärkanuse saamiseks vajate:

Annus	Eesmärkanuse jaoks vajaminevad süstlid	
75 mg	1 sinine (75 mg)	
150 mg	1 lilla (150 mg)	
225 mg	1 sinine (75 mg) + 1 lilla (150 mg)	
300 mg	2 lillat (150 mg)	
375 mg	1 sinine (75 mg) + 2 lillat (150 mg)	
450 mg	3 lillat (150 mg)	
525 mg	1 sinine (75 mg) + 3 lillat (150 mg)	
600 mg	4 lillat (150 mg)	

1. Võtke süstlit sisaldav pakend külmkapist välja ja jätke see **avamata** kujul ligikaudu 30 minutiks seisma, kuni see toatemperatuurini soojeneb (jätke süstel pakendisse, et valguse eest kaitsta).
2. Kui olete valmis süstlit kasutama, peske käed hoolikalt seebi ja veega.
3. Puhastage süstekoht alkoholitampooniga.
4. Eemaldage pakendilt plastikkaas, tõmmake lahti paberKate. Hoides kinni lillast nõelakaitsest, tõstke süstel pakendist välja.
5. Uurige süstlit. Vedelik peab olema selge kuni kergelt hägune. Selle värvus võib varieeruda värvitust kuni kahvatu pruunikas-kollaseni. Võite näha õhumulli- see on normaalne. ÄRGE KASUTAGE süstlit, kui see on katki või kui vedelik tundub selgelt hägune või selgelt pruun või sisaldab osakesi. Kõigil nendel juhtudel tagastage terve pakend apteeki.
6. Hoides süstlit käes horisontaalselt, kontrollige vaateaknalt sildile märgitud kõlblikkusaega. Märkus: Süstli sisemist osa on võimalik pöörata nii, et silti saaks läbi vaateakna lugeda. Aegunud toodet EI TOHI KASUTADA. Aegumise korral tuleb terve pakend apteeki tagastada.

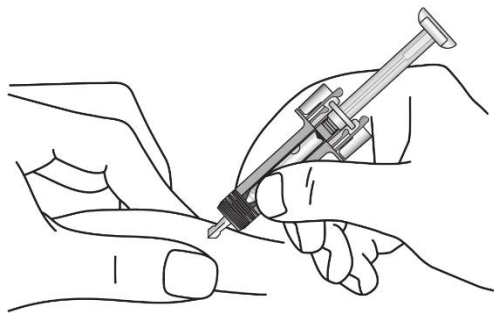
Kuidas Xolair süstelahust süstlis kasutada

1



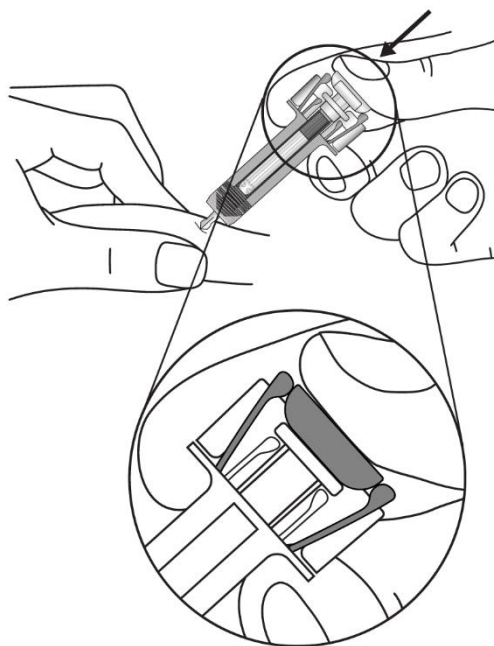
Eemaldage nõelakate ettevaatlikult süstlit. Visake nõelakate ära. Võite nõelaotsas vedelikutilka näha. See on normaalne.

2



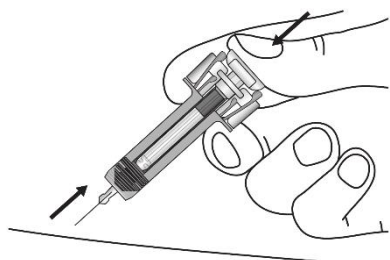
Pigistage õrnalt nahka süstekohal ja sisestage nõel nii, nagu näidatud. Lükake nõel lõpuni sisse, et tagada ravimi täielik manustamine.

3



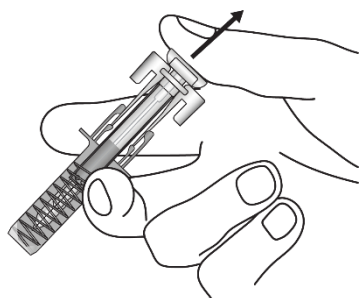
Hoidke süstlit nii, nagu näidatud. Vajutage kolb aeglaselt nii kaugemale alla, kui see läheb, et kolvi pea oleks täielikult nõelakaitse aktiveerimise klipside vahel.

4



Hoidke kolb täiesti allavajutatud seni, kuni te ettevaatlikult eemaldate nõela otse süstekohast välja.

5



Vabastage aeglaselt kolb ja laske süstlakaitisel automaatselt katta avatud nõel.

Süstekohal võib olla väike kogus verd. Võite suruda vatitampooni või sidet süstekohale ja hoida seda 30 sekundit. Ärge hõõruge süstekohta. Võite vajadusel katta süstekoha väikese plaastriga.

Hävitamise juhised



Visake kasutatud süstel otsekohe teravate esemete konteinerisse (suletav torkekindel konteiner). Teie ja teiste ohutuse ja tervise huvides **ei tohi** nõelu ega kasutatud süstleid **kunagi** taaskasutada. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Xolair 150 mg süstelahus süstlis
(süstel 27G kinnitatud nõelaga, lilla kolb)
Xolair 300 mg süstelahus süstlis
omalizumab (*omalizumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xolair ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xolairi kasutamist
3. Kuidas Xolairi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xolairi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xolair ja milleks seda kasutatakse

Xolair sisaldab toimeainet omalizumabi. Omalizumab on inimese poolt toodetud valk, mis sarnaneb naturaalse organismi poolt toodetavate valkudega. See kuulub ravimite klassi, mida nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks.

Xolairi kasutatakse nende haiguste raviks:

- allergiline astma
- krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (nina ja ninakõrvalkoobaste põletik)
- krooniline spontaanne urtikaaria (*chronic spontaneous urticaria*, CSU).

Allergiline astma

Seda ravimit kasutatakse astma süvenemise vältimiseks vähendades raske allergilise astma sümptomeid täiskasvanutel, noorukitel ja lastel (6-aastased ja vanemad), kes juba saavad astmaravimit, kuid kelle astmanähud ei allu hästi sellistele ravimitele nagu suures annuses inhaleeritavad ehk sissehingatavad hormoonid ja beeta-agonistid.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Seda ravimit kasutatakse kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi raviks täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad), kes juba saavad ninasiseseid kortikosteroide (kortikosteroidi ninasprei), kuid kelle sümptomid ei allu hästi nendele ravimitele. Ninapolüübid on ninalimaskesta väikesed väljasopistused. Xolair aitab polüüptide suurust vähendada ja leevendab sümptomeid, sealhulgas ninakinnisust, lõhnataju kadumist, lima kogunemist kurgu tagaossa ja nohu.

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Seda ravimit kasutatakse kroonilise spontaanse urtikaaria (CSU) raviks täiskasvanutel ja lastel (12-aastased ja vanemad), keda juba ravitakse antihistamiinidega, kuid kelle CSU sümptomid ei allu nendele ravimitele.

Xolair blokeerib organismis toodetavat ainet nimetusega immunoglobuliin E (IgE). IgE soodustab teatud tüüpi põletiku teket, millel on tähtis roll allergilise astma, kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi ja CSU kujunemises.

2. Mida on vaja teada enne Xolairi kasutamist

Xolairi ei tohi kasutada:

- kui olete omalizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te arvate, et võite olla allergiline mõne koostisosa suhtes, rääkige sellest oma arstile, sest sellisel juhul ei tohi te Xolairi kasutada.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xolairi kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil esineb neeru- või maksaprobleeme;
- kui te põete haigust, mille korral teie oma immuunsüsteem võitleb teie oma keha vastu (autoimmuunhaigust);
- kui te reisite piirkonda, kus esineb sageli parasiitide poolt põhjustatud nakkusi - Xolair võib nõrgestada teie vastupanuvõimet nendele nakkustele;
- kui teil on olnud tõsine allergiline reaktsioon (anafülaksia), näiteks ravimile, putukahammustusele või toidule.

Xolair ei ravi ägedaid astmanähtusid, nagu äkki tekkivat astmahoogu. Sellest tulenevalt ei ole Xolairi lubatud kasutada seesuguste sümptomite ravis.

Xolair ei ole ette nähtud teiste allergilist tüüpi haigusseisundite vältimiseks või raviks, nagu näiteks äkki tekkivad allergilised reaktsioonid, hüperimmunoglobuliin E sündroom (pärilik immuunsüsteemi häire), aspergilloos (kopsu seennakkus), toiduallergia, ekseem või heinapalavik, sest nende seisundite ravis ei ole Xolairi uuritud.

Olge tähelepanelik allergiliste reaktsioonide ja teiste tõsiste kõrvaltoimete nähtude suhtes

Xolair võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Xolairi kasutamise ajal tuleb nende seisundite nähtusid jälgida. Pöörduge kohe arsti poole, kui märkate tõsisele allergilisele reaktsioonile või teistele tõsistele kõrvaltoimetele viitavaid märke. Need märgid on loetletud lõigus 4 „Tõsised kõrvaltoimed“.

On oluline, et saaksite oma arstilt koolituse, kuidas tunda ära tõsise allergilise reaktsiooni varased sümptomid ja kuidas nende reaktsioonide tekkimise puhul tegutseda, enne kui ise Xolairi süstite või kui mitte-tervishoiutöötaja teile Xolairi süstib (vt lõik 3 „Kuidas Xolairi kasutada“). Enamus tõsistest allergilistest reaktsioonidest tekib Xolairi esimese kolme annuse manustamise jooksul.

Lapsed ja noorukid

Allergiline astma

Xolairi ei soovitata kasutada alla 6-aastastel lastel. Selle kasutamist alla 6-aastastel lastel ei ole uuritud.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Xolairi ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel. Selle kasutamist alla 18-aastastel patsientidel ei ole uuritud.

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Xolairi ei soovitata kasutada alla 12-aastastel lastel. Selle kasutamist alla 12-aastastel lastel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Xolair

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

See on eriti tähtis, kui te võtate:

- ravimeid, mida kasutatakse parasiitide poolt põhjustatud nakkuste raviks, sest Xolairi mõjul võib väheneda nende ravimite toime;
- inhaleeritavaid kortikosteroide ja teisi allergilise astma ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Arst arutab teiega selle ravimi raseduse ajal kasutamisest saadavat kasu ja sellega seotud võimalikke riske.

Kui te rasedute Xolair-ravi ajal, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Xolair võib erituda rinnapiima. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On ebatõenäoline, et Xolair avaldab toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

3. Kuidas Xolairi kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, õe või apteekriga.

Kuidas Xolairi kasutatakse

Xolairi süstitakse teile naha alla (nimetatakse subkutaanseks süsteks).

Xolairi süstimine

- Teie ja teie arst otsustate, kas peaksite ise Xolairi süstima. Esimesed 3 annust manustatakse alati tervishoiutöötaja poolt või tema juhendamisel.
- On oluline osata õiget süstimistehnikat enne kui iseennast süstida.
- Hooldaja (näiteks lapsevanem) võib teile pärast põhjalikku väljaõpet samuti Xolairi süstida.

Rohkem teavet selle kohta, kuidas Xolairi süstida, vaata „Xolair süstli kasutusjuhend“ infolehe lõpus.

Koolitus tõsise allergilise reaktsiooni äratundmiseks

Oluline on ka, et te ise ei süstiks Xolairi enne, kuni arst või õde pole teid koolitanud:

- kuidas ära tunda tõsise allergilise reaktsiooni varased nähud ja sümptomid;
- mida teha siis, kui sümptomid tekivad.

Rohkem teavet tõsiste allergiliste reaktsioonide nähtude ja sümptomite kohta vaata lõik 4.

Kui palju ravimit kasutada

Allergiline astma ja krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Arst otsustab, kui palju Xolairi ja kui tihti te seda vajate. See sõltub teie kehakaalust ja vereanalüüsi tulemustest, mis teostati enne ravi algust, et mõõta IgE hulka veres.

Te vajate 1...4 süsti korraga. Te vajate neid süste iga kahe või nelja nädala järel.

Jätkake Xolair-ravi ajal oma praeguse astma- ja/või ninapolüüptide ravimi kasutamist. Ärge lõpetage ühegi astma- ja/või ninapolüüptide ravimi kasutamist ilma arstiga nõu pidamata.

Pärast Xolair-ravi alustamist ei pruugi ilmnedagi kohest paranemist. Ninapolüüptidega patsientidel on toime teket täheldatud 4 nädalat pärast ravi algust. Astmaga patsientidel kulub täieliku toime avaldumiseks tavaliselt 12 kuni 16 nädalat.

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Te vajate korraga kahte Xolairi 150 mg või ühte 300 mg süsti iga nelja nädala järel.

Xolair-ravi ajal jätkake teiste ravimite võtmist, mida kasutate CSU raviks. Ärge lõpetage ühegi ravimi kasutamist ilma arstiga konsulteerimata.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Allergiline astma

Xolairi võib kasutada 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kes saavad astma ravi, kuid kelle astmanähud ei ole hästi kontrollitud ravimitega nagu näiteks suures annuses inhaleeritavad steroidid ja beeta-agonistid. Teie raviarst arvutab välja teie lapsele vajaliku Xolairi annuse ning manustamise sageduse. Annustamine sõltub teie lapse kehakaalust ning enne ravi alustamist teostatud lapse vereanalüüsidesid tulenevatest IgE väärtustest.

Lastelt (vanuses 6 kuni 11 aastat) ei oodata Xolairi isemanustamist. Siiski, arsti loal võib hooldaja pärast põhjalikku väljaõpet süstida neile Xolairi.

Xolair 300 mg süstel ei ole ette nähtud kasutamiseks alla 12-aastastel lastel. Xolair 75 mg süstlit ja Xolair 150 mg süstlit või Xolair süstelahuse pulbrit ja lahustit võib kasutada allergilise astmaga 6...11-aastastel lastel.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Xolairi ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Xolairi võib kasutada 12-aastastel ja vanematel lastel, kes juba kasutavad antihistamiine, kuid kelle CSU sümptomid ei allu nendele ravimitele. 12-aastaste ja vanemate laste annus on sama nagu täiskasvanutel.

Kui te unustate Xolairi kasutada

Kui unustasite visiidi ära, võtke niipea kui võimalik ühendust oma arsti või haiglaga, et uus aeg kokku leppida.

Kui unustasite endale Xolairi manustada, süstige annus niipea kui meenub. Seejärel võtke ühendust oma arstiga, et arutada, millal uue annuse süstima peaks.

Kui te lõpetate ravi Xolairiga

Ärge katkestage ravi Xolairiga, välja arvatud arsti korraldusel. Xolair-ravi katkestamise või lõpetamise järgselt võivad haigusnähud taastuda.

Kui teil aga ravitakse CSUd, võib arst sümptomite hindamiseks aeg-ajalt lõpetada Xolair-ravi. Järgige arsti ettekirjutusi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Xolairi poolt põhjustatud kõrvaltoimed on tavaliselt kerged või mööduvad, kuid mõnikord võivad need olla tõsised.

Tõsised kõrvaltoimed:

Pöörduge kohe arsti poole, kui täheldate mõnda nendest sümptomitest:

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas anafülaksia). Sümptomid võivad olla lööve, naha sügelus või nõgestõbi, näo, huulte, keele, kõri (häälaparaat), hingetoru või teiste kehaosade turse, südamelöögisageduse kiirenemine, pearinglus ja tasakaalutus, segasus, õhupuudus, vilistav hingamine või hingamisraskus, sinakas nahk või huuled, kokkukukkumine või teadvuse kaotus. Kui teil on varem esinenud tõsiseid allergilisi reaktsioone (anafülaksia) sõltumata Xolairi kasutamisest, võib teil olla suurem risk tõsise allergilise reaktsiooni tekkeks Xolairi manustamise järgselt;
- Süsteemne erütematoosne luupus. Sümptomid võivad olla lihasvalu, liigesvalu ja –turse, lööve, palavik, kehakaalu langus ja väsimus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Churgi-Straussi sündroom või hüpereosinofiilne sündroom. Sümptomid võivad olla üks või mitu järgnevat: turse, valu või lööve vere- või lümfisoonide ümbruses, kõrge spetsiifiliste valgevererakkude tase (väljendunud eosinofiilia), hingamise halvenemine, ninakinnisus, probleemid südamega, valu, tuimus, kihelus kätel ja jalgadel;
- Trombotsüütide arvu vähenemine, millega kaasnevad normaalsest sagedamini esinevad sümptomid, nagu veritsemine ja verevalumid;
- Seerumitõbi. Sümptomid võivad olla üks või mitu järgnevat: liigesvalu koos või ilma turseta või liigesjäikuseta, lööve, palavik, suurenenud lümfisõlmed, lihasvalu.

Teised kõrvaltoimed on:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- palavik (lastel).

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- süstekoha reaktsioonid, sealhulgas valu, turse, sügelus ja punetus;
- valu kõhu ülaosas;
- peavalu (lastel väga sage);
- ülemiste hingamisteede infektsioon, nagu neelupõletik ja külmetus;
- survetunne või valu põskedes ja otsmikul (sinusiit, siinuse peavalu);
- valu liigestes (artralgia);
- pearinglus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- unisus või väsimus;
- käte või jalgade surisemine või tuimus;
- minestamine, vererõhu langus püstitõusmisel (posturaalne hüpotensioon), õhetus;
- kurguvalu, köha, ägedad hingamisprobleemid;
- iiveldus, kõhulahtisus, seedehäire;
- sügelus, nõgestõbi, lööve, naha suurenenud valgustundlikkus;
- kehakaalu suurenemine;
- gripitaolised sümptomid;
- turses käed.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- parasiitnakkus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- lihasvalu ja liigeste tursed;
- juuste väljalangemine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xolairi säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Süstlit sisaldavat karpi võib enne kasutamist hoida toatemperatuuril (25 °C) kuni 48 tundi.
- Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Ärge kasutage ühtegi pakendit, mis on rikunud või avatud.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xolair sisaldab

- Toimeaine on omalizumab.
 - Üks süstel 1 ml lahusega sisaldab 150 mg omalizumabi;
 - Üks süstel 2 ml lahusega sisaldab 300 mg omalizumabi.
- Teised koostisosad on arginiinvesinikkloriid, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

Kuidas Xolair välja näeb ja pakendi sisu

Xolair süstelahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatupruunikaskollane lahus süstlis.

Xolair 150 mg süstelahus süstlis 27G kinnitatud nõela ja lilla kolviga on saadaval 1 süstlit sisaldavates pakendites ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 (3 x 1) või 6 (6 x 1) süstlit.

Xolair 300 mg süstelahus süstlis on saadaval 1 süstlit sisaldavates pakendites ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 (3 x 1) või 6 (6 x 1) süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

SIA Novartis Baltics“Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

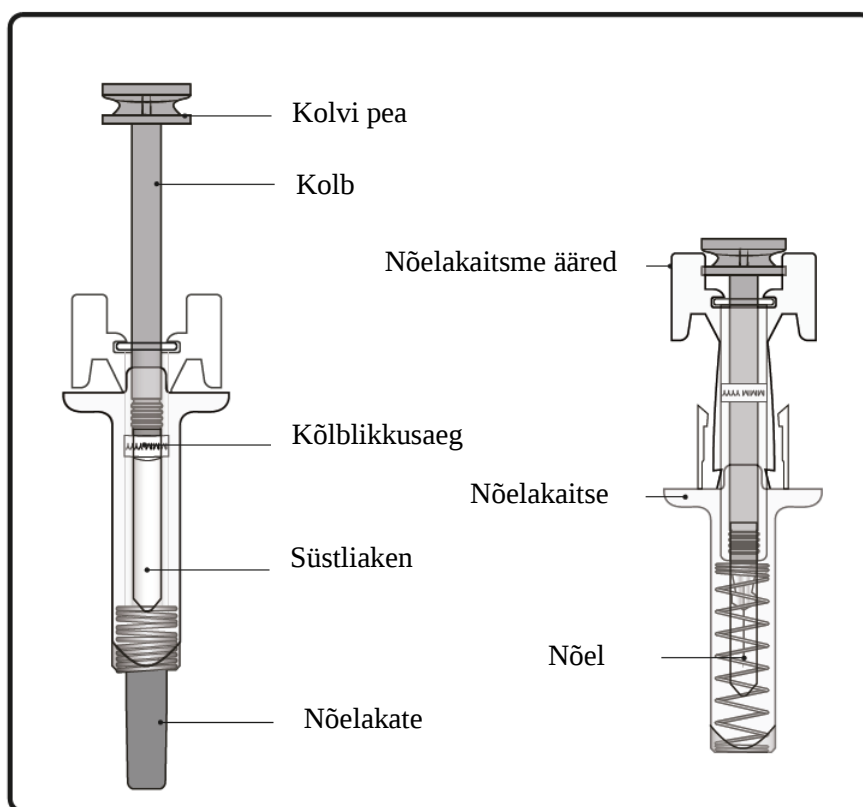
XOLAIR SÜSTLI KASUTUSJUHEND

See kasutusjuhend sisaldab Xolairi süstimise õpetust.

Kui teie arst otsustab, et teie või hooldaja võite ise kodus Xolairi süstida, peab teid enne esmakordset iseenda või teiste süstimist õpetama arst, õde või apteeker, kuidas Xolair süstlit ette valmistada ja sellega süstida.

Lastelt (vanuses 6 kuni 12 aastat) ei oodata Xolairi isemanustamist, kuid kui arst peab seda asjakohaseks, võib hooldaja pärast põhjalikku väljaõpet süstida neile Xolairi.

Lugege käesolev kasutamishand enne Xolair süstli kasutamist läbi. Küsimuste tekkimisel pidage nõu oma arstiga.



Oluline teave, millega tuleb enne Xolairi süstimist tutvuda

- Xolairi tohib süstida ainult naha alla (vahetult naha all paiknevasse rasvakihti).
- **Ärge kasutage** süstlit, kui selle välispakendi kinnitus või plastikümbrise kinnitus on katki.
- **Ärge kasutage** süstlit, kui see on kukkunud kõvale pinnale või kui kukkus pärast nõelakatte eemaldamist maha.
- **Ärge kasutage** süstlit, kui see on olnud külmkapist väljas enam kui 48 tundi. Visake see ära (12. Samm) ning kasutage süstimiseks uut süstlit.
- Süstlil on nõelakaitse, mis aktiveeritakse, et katta süstlinõel pärast süstimise lõpetamist. Nõelakaitse aitab ennetada juhuslikke nõelatorkeid kõigil, kes käitlevad süstlit pärast süstimist.
- **Ärge proovige** süstlit taaskasutada või osadeks lahti võtta.
- **Ärge** tõmmake kolbi tagasi.

Xolairi säilitamine

- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Süstlit võib enne kasutamist toatemperatuuril (25 °C) hoida kuni 48 tundi.
- **Mitte** lasta külmuda.
- Jätke süstel kuni kasutamiseni pakendisse, et seda valguse eest kaitsta.
- Hoidke süstlit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

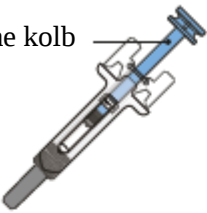
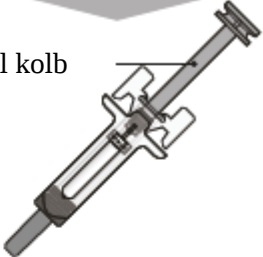
ANNUSTAMISTABEL

Xolair süstlid on saadaval kolmes tugevuses (igas pakendis on üks süstel). Käesolevad juhised kehtivad kõigi kolme tugevuse kohta.

Sõltuvalt teile arsti poolt määratud annusest, peate te valima ühe süstli või rohkem ning süstima selle (või need kõik), et saada täisannus. Allpool olevas Annustamistabelis on toodud süstlite valik, mida tuleb kombineerida, et saada täisannus.

	Oluline: Alla 12-aastase lapse süstimisel soovitatakse kasutada ainult sinist (75 mg) ja lillat (150 mg) süstlit. Vt alla 12-aastastele lastele soovitatav süstlite kombinatsioon allpool Annustamistabelis.
---	---

Kui teil on küsimusi Annustamistabeli kohta, pidage nõu oma arstiga.

Xolair 75 mg süstel sinise kolviga		Xolair 150 mg süstel lilla kolviga		Xolair 300 mg süstel halli kolviga	
Sinine kolb 		Lilla kolb 		Hall kolb 	
ANNUS	Annuse manustamiseks vajaminevad süstlid	Sinine 75 mg	Lilla 150 mg	Hall 300 mg	
75 mg	1 sinine				
150 mg	1 lilla				
225 mg	1 sinine + 1 lilla				
300 mg (12-aastased ja vanemad)	1 hall				
300 mg (alla 12-aastased lapsed)	2 lillat				
375 mg (12-aastased ja vanemad)	1 sinine + 1 hall				
375 mg (alla 12-aastased lapsed)	1 sinine + 2 lillat				
450 mg (12-aastased ja vanemad)	1 lilla + 1 hall				
450 mg (alla 12-aastased lapsed)	3 lillat				
525 mg (12-aastased ja vanemad)	1 sinine + 1 lilla + 1 hall				
525 mg (alla 12-aastased lapsed)	1 sinine + 3 lillat				
600 mg (12-aastased ja vanemad)	2 halli				
600 mg (alla 12-aastased lapsed)	4 lillat				

Xolair süstelahuse süstlis ettevalmistamine kasutamiseks

1. samm. Soojendage toatemperatuurini

Võtke süstlit sisaldav pakend külmkapist välja ja **jätke see avamata kujul seisma, kuni see toatemperatuurini soojeneb (minimaalselt 30 minutit).**

Tähelepanu: kui te vajate koguannuse manustamiseks rohkem kui ühte süstlit (vt Annustamistabel), võtke kõik süstleid sisaldavad pakendid külmkapist samal ajal välja.

2. samm. Koguge tarvikud

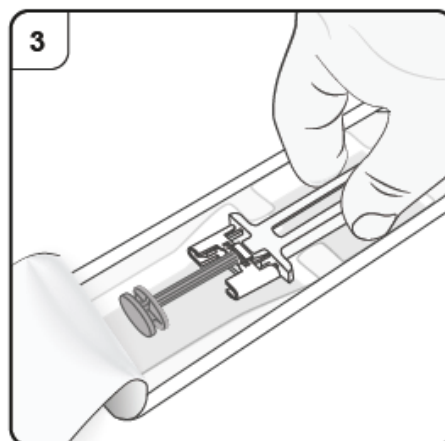
Teil läheb vaja järgmisi tarvikuid (neid ei ole süstlipakendis):

- Alkoholitampoon
- Vatitampoon või side
- Teravate esemete konteiner
- Haavaplaaster

3. samm. Võtke pakendist välja

Avage plastikümbris eemaldades selle katte. Tõstke süstel ümbrisest välja, hoides sellest keskelt kinni, nagu joonisel.

Ärge eemaldage nõelakatet varem kui vahetult enne süsti tegemist.

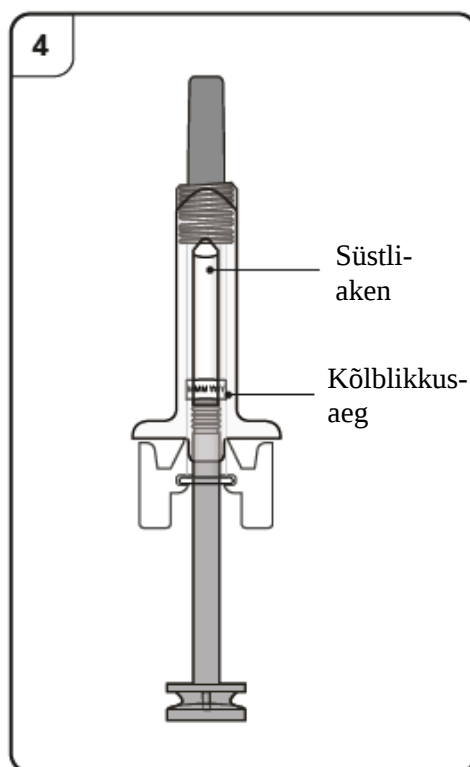


4. samm. Uurige süstlit

Vaadake süstliakent. Vedelik peab olema selge või kergelt hägune. Värvus võib varieeruda värvitust kergelt pruunikaskollaseni. Te võite näha õhumulle, mis on normaalne. Ärge püüdke õhumulle eemaldada.

- **Ärge** kasutage süstlit, kui vedelik sisaldab osakesi, on hägune või tajutavalt pruunikas.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui see on kahjustatud või kui osa süstevedelikust on süstlist välja lekkinud.
- **Ärge** kasutage süstlit pärast kõlblikusaega, mis on märgitud välispakendil või süstli etiketil pärast "EXP".

Kõikidel sellistel juhtudel võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõde või apteekriga.

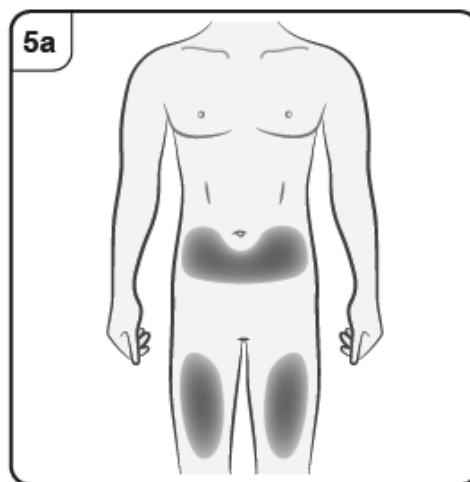


5. samm. Süstekoha valik

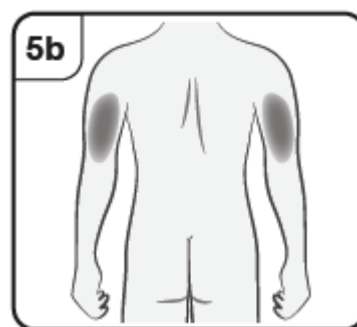
Soovitav süstekoht on reie esikülg. Võite kasutada ka alakõhtu, kuid mitte alal, mis on lähemal kui 5 sentimeetrit nabast.

Ärge süstige piirkonda, mille nahk on tundlik, esineb verevalum, punetus, ketendus või on kõva. Vältige armide või venitusarmidega piirkondi.

Tähelepanu: kui te vajate koguannuse manustamiseks rohkem kui ühte süstlit, peab süstekohtade vahele jääma vähemalt 2 cm.



Kui teile teeb süste hooldaja, meditsiiniõde või arst, võib kasutada ka õlavarre ülemist osa.



Xolairi süstimine

6. samm. Süstekoha puhastamine

Peske käed.

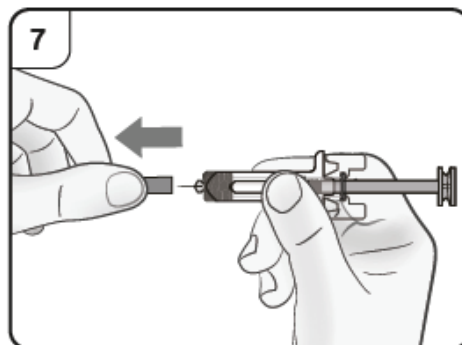
Puhastage valitud süstekoht alkoholitampooniga. Jätke see hetkeks kuivama enne süstimist.

Ärge katsuge puhastatud nahka ega puhuge sellele enne süstimist.

7. samm. Eemaldage nõelakate

Eemaldage nõelakate süstlist otse kindla tõmbega. Nõela otsas võite näha vedeliku tilka. See on normaalne.

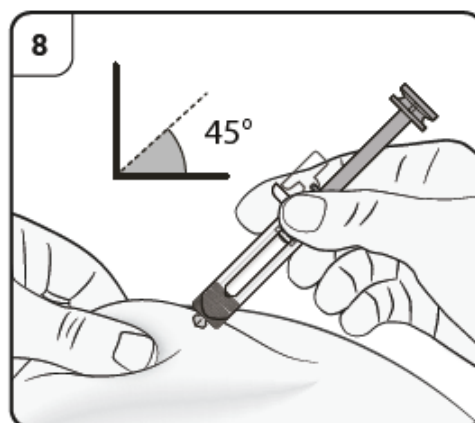
Ärge pange nõelakatet tagasi peale. Visake see ära.



8. samm. Sisestage nõel

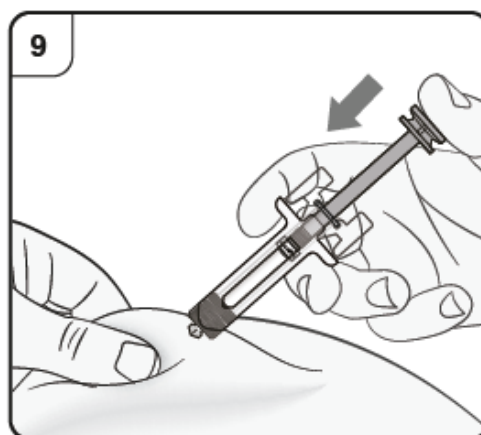
Pigistage õrnalt süstekohas nahka ning hoidke pigistust kogu süstimise jooksul. Teise käega torgake süstlinõel naha sisse ligikaudu 45-kraadise nurga all nagu näidatud.

Ärge lükake kolbi süstlinõela naha viimisel.



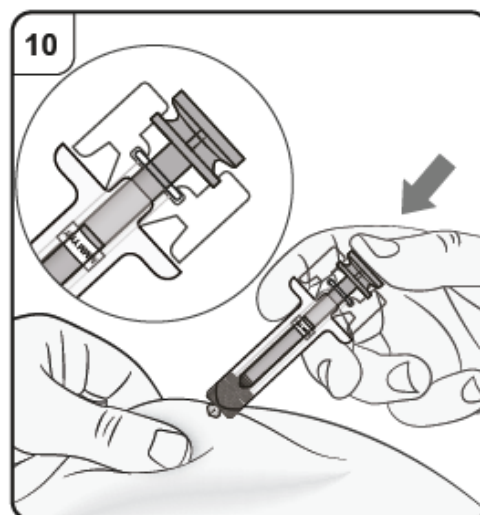
9. samm. Alustage süstimist

Jätkake naha pigistamist. Lükake kolbi aeglaselt **lõpuni**. See tagab kogu annuse süstimise.



10. samm. Lõpetage süstimine

Veenduge, et kolvi pea on nõelakaitseme äärte vahel nagu näidatud. See tagab, et nõelakaitse on aktiveeritud ja katab nõela pärast süstimise lõpetamist.



11. samm. Vabastage kolb

Hoides süstlit süstekohas, vabastage kolb aeglaselt kuni nõel on nõelakaitsega kaetud. Eemaldage süstel süstekohast ja vabastage nahk haardest.

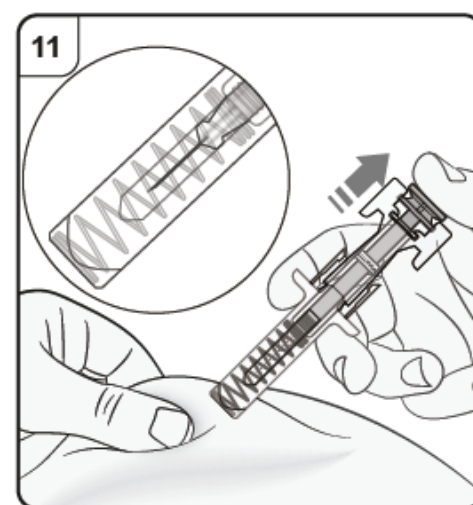
Süstekohal võib olla väikene kogus verd. Võite suruda süstekohale vatitampooni või sideme ning hoida seda 10 sekundit. **Ärge** hõõruge süstekohta. Kui vaja, võite süstekohta katta väikese plaastriga.

Tähelepanu: kui te vajate koguannuse manustamiseks rohkem kui ühte süstlit, visake kasutatud süstel minema, nagu on kirjeldatud 12. Sammus.

Korrake 2. Kuni 12. Sammu kõikide süstlite puhul koguannuse manustamiseks.

Tehke kõik süstimid viivitamata üksteise järel.

Veenduge, et süstekohtade vahele jääb vähemalt 2 cm.



Pärast süstimist

12. samm. Süstli äraviskamine

Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse (s.o suletav torkekindel konteiner või selle sarnane).

Ärge püüdke nõelakaitset süstlile tagasi panna.

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kuidas teravate esemete konteinerit ära visata. See võib olla kohalikult reguleeritud.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Xolair 150 mg süstelahus pen-süstlis
Xolair 300 mg süstelahus pen-süstlis
omalizumab (*omalizumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xolair ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xolairi kasutamist
3. Kuidas Xolairi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xolairi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xolair ja milleks seda kasutatakse

Xolair sisaldab toimeainet omalizumabi. Omalizumab on inimese poolt toodetud valk, mis sarnaneb naturaalse organismi poolt toodetavate valkudega. See kuulub ravimite klassi, mida nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks.

Xolairi kasutatakse nende haiguste raviks:

- allergiline astma
- krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (nina ja ninakõrvalkoobaste põletik)
- krooniline spontaanne urtikaaria (*chronic spontaneous urticaria*, CSU).

Allergiline astma

Seda ravimit kasutatakse astma süvenemise vältimiseks vähendades raske allergilise astma sümptomeid täiskasvanutel, noorukitel ja lastel (6-aastased ja vanemad), kes juba saavad astmaravimit, kuid kelle astmanähud ei allu hästi sellistele ravimitele nagu suures annuses inhaleeritavad ehk sissehingatavad hormoonid ja beeta-agonistid.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Seda ravimit kasutatakse kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi raviks täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad), kes juba saavad ninasiseseid kortikosteroide (kortikosteroidi ninasprei), kuid kelle sümptomid ei allu hästi nendele ravimitele. Ninapolüübid on ninalimaskesta väikesed väljasopistused. Xolair aitab polüüptide suurust vähendada ja leevendab sümptomeid, sealhulgas ninakinnisust, lõhnataju kadumist, lima kogunemist kurgu tagaossa ja nohu.

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Seda ravimit kasutatakse kroonilise spontaanse urtikaaria (CSU) raviks täiskasvanutel ja lastel (12-aastased ja vanemad), keda juba ravitakse antihistamiinidega, kuid kelle CSU sümptomid ei allu nendele ravimitele.

Xolair blokeerib organismis toodetavat ainet nimetusega immunoglobuliin E (IgE). IgE soodustab teatud tüüpi põletiku teket, millel on tähtis roll allergilise astma, kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi ja CSU kujunemises.

2. Mida on vaja teada enne Xolairi kasutamist

Xolairi ei tohi kasutada:

- kui olete omalizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te arvate, et võite olla allergiline mõne koostisosa suhtes, rääkige sellest oma arstile, sest sellisel juhul ei tohi te Xolairi kasutada.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xolairi kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil esineb neeru- või maksaprobleeme;
- kui te põete haigust, mille korral teie oma immuunsüsteem võitleb teie oma keha vastu (autoimmuunhaigust);
- kui te reisite piirkonda, kus esineb sageli parasiitide poolt põhjustatud nakkusi – Xolair võib nõrgestada teie vastupanuvõimet nendele nakkustele;
- kui teil on olnud tõsine allergiline reaktsioon (anafülaksia), näiteks ravimile, putukahammustusele või toidule.

Xolair ei ravi ägedaid astmanähtusid, nagu äkki tekkivat astmahoogu. Sellest tulenevalt ei ole Xolairi lubatud kasutada seesuguste sümptomite ravis.

Xolair ei ole ette nähtud teiste allergilist tüüpi haigusseisundite vältimiseks või raviks, nagu näiteks äkki tekkivad allergilised reaktsioonid, hüperimmunoglobuliin E sündroom (pärilik immuunsüsteemi häire), aspergilloos (kopsu seennakkus), toiduallergia, ekseem või heinapalavik, sest nende seisundite ravis ei ole Xolairi uuritud.

Olge tähelepanelik allergiliste reaktsioonide ja teiste tõsiste kõrvaltoimete nähtude suhtes

Xolair võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Xolairi kasutamise ajal tuleb nende seisundite nähtusid jälgida. Pöörduge kohe arsti poole, kui märkate tõsisele allergilisele reaktsioonile või teistele tõsistele kõrvaltoimetele viitavaid märke. Need märgid on loetletud lõigus 4 „Tõsised kõrvaltoimed“.

On oluline, et saaksite oma arstilt koolituse, kuidas tunda ära tõsise allergilise reaktsiooni varased sümptomid ja kuidas nende reaktsioonide tekkimise puhul tegutseda, enne kui ise Xolairi süstite või kui mitte-tervishoiutöötaja teile Xolairi süstib (vt lõik 3 „Kuidas Xolairi kasutada“). Enamus tõsistest allergilistest reaktsioonidest tekib Xolairi esimese kolme annuse manustamise jooksul.

Lapsed ja noorukid

Allergiline astma

Xolairi ei soovitata kasutada alla 6-aastastel lastel. Selle kasutamist alla 6-aastastel lastel ei ole uuritud.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Xolairi ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel. Selle kasutamist alla 18-aastastel patsientidel ei ole uuritud.

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Xolairi ei soovitata kasutada alla 12-aastastel lastel. Selle kasutamist alla 12-aastastel lastel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Xolair

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

See on eriti tähtis, kui te võtate:

- ravimeid, mida kasutatakse parasiitide poolt põhjustatud nakkuste raviks, sest Xolairi mõjul võib väheneda nende ravimite toime;
- inhaleeritavaid kortikosteroide ja teisi allergilise astma ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Arst arutab teiega selle ravimi raseduse ajal kasutamisest saadavat kasu ja sellega seotud võimalikke riske.

Kui te rasestute Xolair-ravi ajal, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Xolair võib erituda rinnapiima. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On ebatõenäoline, et Xolair avaldab toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

3. Kuidas Xolairi kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, õe või apteekriga.

Kuidas Xolairi kasutatakse

Xolairi süstitakse teile naha alla (nimetatakse subkutaanseks süsteks).

Xolairi süstimine

- Teie ja teie arst otsustate, kas peaksite ise Xolairi süstima. Esimesed 3 annust manustatakse alati tervishoiutöötaja poolt või tema juhendamisel.
- On oluline osata õiget süstimistehnikat enne kui iseennast süstida.
- Hooldaja (näiteks lapsevanem) võib teile pärast põhjalikku väljaõpet samuti Xolairi süstida.

Rohkem teavet selle kohta, kuidas Xolairi süstida, vaata „Xolair pen-süstli kasutusjuhend“ infolehe lõpus.

Koolitus tõsise allergilise reaktsiooni äratundmiseks

Oluline on ka, et te ise ei süstiks Xolairi enne, kuni arst või õde pole teid koolitanud:

- kuidas ära tunda tõsise allergilise reaktsiooni varased nähud ja sümptomid;
- mida teha siis, kui sümptomid tekivad.

Rohkem teavet tõsiste allergiliste reaktsioonide nähtude ja sümptomite kohta vaata lõik 4.

Kui palju ravimit kasutada

Allergiline astma ja krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Arst otsustab, kui palju Xolairi ja kui tihti te seda vajate. See sõltub teie kehakaalust ja vereanalüüsi tulemustest, mis teostati enne ravi algust, et mõõta IgE hulka veres.

Te vajate 1...3 süsti korraga. Te vajate neid süste iga kahe või nelja nädala järel.

Jätkake Xolair-ravi ajal oma praeguse astma- ja/või ninapolüüptide ravimi kasutamist. Ärge lõpetage ühegi astma- ja/või ninapolüüptide ravimi kasutamist ilma arstiga nõu pidamata.

Pärast Xolair-ravi alustamist ei pruugi ilmnedagi kohest paranemist. Ninapolüüptidega patsientidel on toime teket täheldatud 4 nädalat pärast ravi algust. Astmaga patsientidel kulub täieliku toime avaldumiseks tavaliselt 12 kuni 16 nädalat.

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Te vajate korraga kahte Xolairi 150 mg või ühte 300 mg süsti iga nelja nädala järel.

Xolair-ravi ajal jätkake teiste ravimite võtmist, mida kasutate CSU raviks. Ärge lõpetage ühegi ravimi kasutamist ilma arstiga konsulteerimata.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Allergiline astma

Xolairi võib kasutada 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kes saavad astma ravi, kuid kelle astmanähud ei ole hästi kontrollitud ravimitega nagu näiteks suures annuses inhaleeritavad steroidid ja beeta-agonistid. Teie raviarst arvutab välja teie lapsele vajaliku Xolairi annuse ning manustamise sageduse. Annustamine sõltub teie lapse kehakaalust ning enne ravi alustamist teostatud lapse vereanalüüsides tulenevatest IgE väärtustest.

Lastelt (vanuses 6 kuni 11 aastat) ei oodata Xolairi isemanustamist. Siiski, arsti loal võib hooldaja pärast põhjalikku väljaõpet süstida neile Xolairi.

Xolair pen-süstlid ei ole ette nähtud kasutamiseks alla 12-aastastel lastel. Xolair 75 mg süstlit ja Xolair 150 mg süstlit või Xolair süstelahuse pulbrit ja lahustit võib kasutada allergilise astmaga 6...11-aastastel lastel.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Xolairi ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Xolairi võib kasutada 12-aastastel ja vanematel lastel, kes juba kasutavad antihistamiine, kuid kelle CSU sümptomid ei allu nendele ravimitele. 12-aastaste ja vanemate laste annus on sama nagu täiskasvanutel.

Kui te unustate Xolairi kasutada

Kui unustasite visiidi ära, võtke niipea kui võimalik ühendust oma arsti või haiglaga, et uus aeg kokku leppida.

Kui unustasite endale Xolairi manustada, süstige annus niipea kui meenub. Seejärel võtke ühendust oma arstiga, et arutada, millal uue annuse süstima peaks.

Kui te lõpetate ravi Xolairiga

Ärge katkestage ravi Xolairiga, välja arvatud arsti korraldusel. Xolair-ravi katkestamise või lõpetamise järgselt võivad haigusnähud taastuda.

Kui teil aga ravitakse CSUd, võib arst sümptomite hindamiseks aeg-ajalt lõpetada Xolair-ravi. Järgige arsti ettekirjutusi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Xolairi poolt põhjustatud kõrvaltoimed on tavaliselt kerged või mööduvad, kuid mõnikord võivad need olla tõsised.

Tõsised kõrvaltoimed:

Pöörduge kohe arsti poole, kui täheldate mõnda nendest sümptomitest:

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas anafülaksia). Sümptomid võivad olla lööve, naha sügelus või nõgestõbi, näo, huulte, keele, kõri (hääleaparaat), hingetoru või teiste kehaosade turse, südamelöögisageduse kiirenemine, pearinglus ja tasakaalutus, segasus, õhupuudus, vilistav hingamine või hingamisraskus, sinakas nahk või huuled, kokkukukkumine või teadvuse kaotus. Kui teil on varem esinenud tõsiseid allergilisi reaktsioone (anafülaksia) sõltumata Xolairi kasutamisest, võib teil olla suurem risk tõsise allergilise reaktsiooni tekkeks Xolairi manustamise järgselt;
- Süsteemne erütematoosne luupus. Sümptomid võivad olla lihasvalu, liigesvalu ja –turse, lööve, palavik, kehakaalu langus ja väsimus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Churgi-Straussi sündroom või hüpereosinofiilne sündroom. Sümptomid võivad olla üks või mitu järgnevat: turse, valu või lööve vere- või lümfisoonide ümbruses, kõrge spetsiifiliste valgevererakkude tase (väljendunud eosinofiilia), hingamise halvenemine, ninakinnisus, probleemid südamega, valu, tuimus, kihelus kätel ja jalgadel;
- Trombotsüütide arvu vähenemine, millega kaasnevad normaalsest sagedamini esinevad sümptomid, nagu veritsemine ja verevalumid;
- Seerumtõbi. Sümptomid võivad olla üks või mitu järgnevat: liigesvalu koos või ilma turseta või liigesjäikusega, lööve, palavik, suurenenud lümfisõlmed, lihasvalu.

Teised kõrvaltoimed on:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- palavik (lastel).

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- süstekoha reaktsioonid, sealhulgas valu, turse, sügelus ja punetus;
- valu kõhu ülaosas;
- peavalu (lastel väga sage);
- ülemiste hingamisteede infektsioon, nagu neelupõletik ja külmetus;
- survetunne või valu põskedes ja otsmikul (sinusiit, siinuse peavalu);
- valu liigestes (artralgia);
- pearinglus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- unisus või väsimus;
- käte või jalgade surisemine või tuimus;
- minestamine, vererõhu langus püstitõusmisel (posturaalne hüpotensioon), õhetus;
- kurguvalu, köha, ägedad hingamisprobleemid;
- iiveldus, kõhulahtisus, seedehäire;
- sügelus, nõgestõbi, lööve, naha suurenenud valgustundlikkus;
- kehakaalu suurenemine;
- gripitaolised sümptomid;
- turses käed.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- parasiitnakkus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- lihasvalu ja liigeste tursed;
- juuste väljalangemine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xolairi säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Pen-süstlit sisaldavat karpi võib enne kasutamist hoida toatemperatuuril (25 °C) kuni 48 tundi.
- Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Ärge kasutage ühtegi pakendit, mis on rikunud või avatud.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xolair sisaldab

- Toimeaine on omalizumab.
 - Üks pen-süstel 1 ml lahusega sisaldab 150 mg omalizumabi;
 - Üks pen-süstel 2 ml lahusega sisaldab 300 mg omalizumabi.
- Teised koostisosad on arginiinvesinikkloriid, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

Kuidas Xolair välja näeb ja pakendi sisu

Xolair süstelahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatupruunikaskollane lahus pen-süstlis.

Xolair 150 mg süstelahus pen-süstlis on saadaval 1 pen-süstlit sisaldavates pakendites ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 (3 x 1) või 6 (6 x 1) pen-süstlit.

Xolair 300 mg süstelahus pen-süstlis on saadaval 1 pen-süstlit sisaldavates pakendites ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 (3 x 1) või 6 (6 x 1) pen-süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

SIA Novartis Baltics "Lietuvos filialas"
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

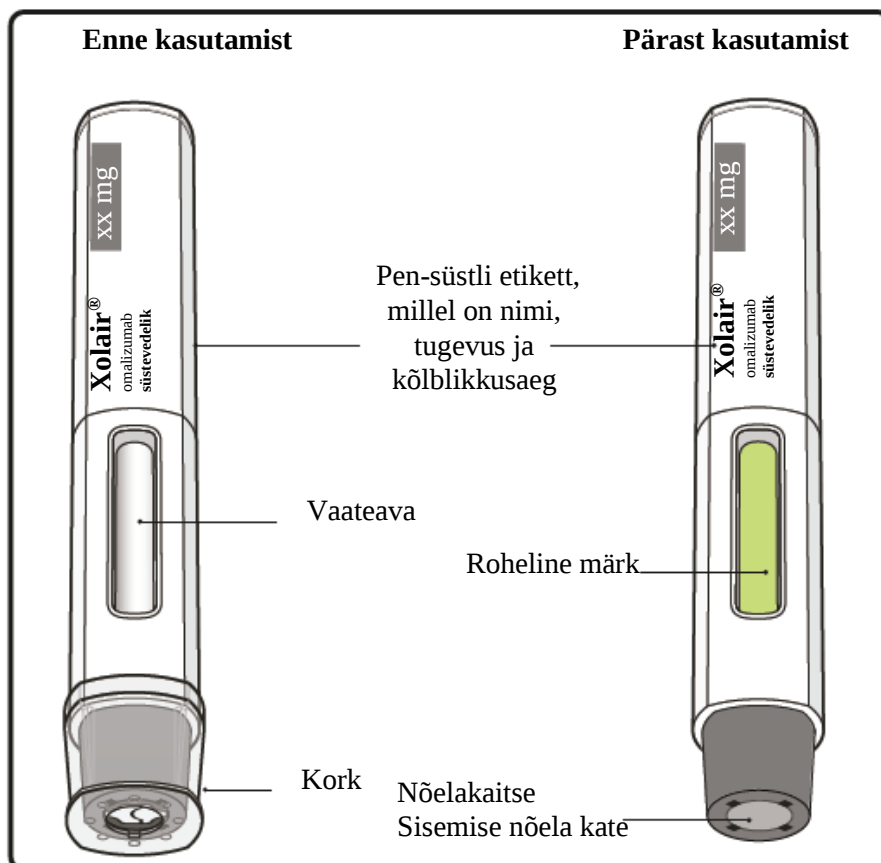
XOLAIR PEN-SÜSTLI KASUTUSJUHEND

See kasutusjuhend sisaldab Xolairi süstimise õpetust.

Kui teie arst otsustab, et teie või hooldaja võite ise kodus Xolairi süstida, peab teid enne esmakordset iseenda või teiste süstimist õpetama arst, õde või apteeker, kuidas Xolair pen-süstlit ette valmistada ja sellega süstida.

See Xolair pen-süstel on kasutamiseks 12-aastastele ja vanematele patsientidele.

Lugege käesolev kasutamishandeld enne Xolair pen-süstli kasutamist läbi. Küsimuste tekkimisel pidage nõu oma arstiga.



Oluline teave, millega tuleb enne Xolairi süstimist tutvuda

- Xolairi tohib süstida ainult naha alla (vahetult naha all paiknevasse rasvakihti).
- **Ärge kasutage** pen-süstlit, kui selle välispakendi kinnitus on katki.
- **Ärge kasutage** pen-süstlit, kui see kukkus maha ilma korgita.
- **Ärge kasutage** süstlit, kui see on olnud külmkapist väljas enam kui 48 tundi. Visake see ära (vt 13. samm) ning kasutage süstimiseks uut pen-süstlit.
- Nõela katab nõelakaitse ja nõela ei ole näha. Nõelakaitset mitte katsuda ega sellele vajutada, sest võite saada nõelatorke.
- **Ärge proovige** pen-süstlit taaskasutada või osadeks lahti võtta.
- **Ärge proovige** korki tagasi panna, kui see on eemaldatud.

Xolairi säilitamine

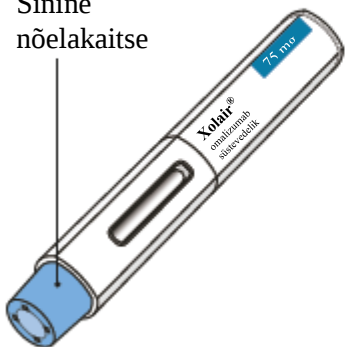
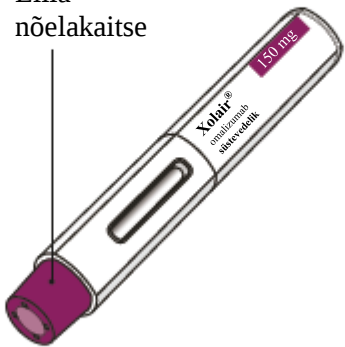
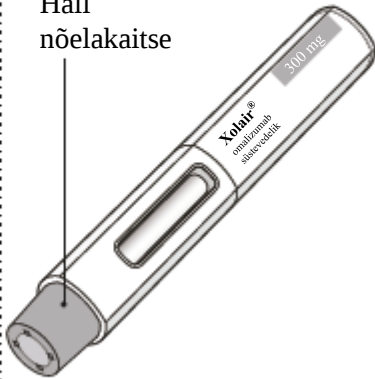
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Pen-süstlit võib enne kasutamist toatemperatuuril (25 °C) hoida kuni 48 tundi.
- **Mitte** lasta külmuda.
- Jätke pen-süstel kuni kasutamiseni pakendisse, et seda valguse eest kaitsta.
- Hoidke pen-süstlit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

ANNUSTAMISTABEL

Xolair pen-süstlid on saadaval kolmes tugevuses (igas pakendis on üks pen-süstel). Käesolevad juhised kehtivad kõigi kolme tugevuse kohta.

Sõltuvalt teile arsti poolt määratud annusest, peate te valima ühe pen-süstli või rohkem ning süstima selle (või need kõik), et saada täisannus. Allpool olevas Annustamistabelis on toodud pen-süstlite valik, mida tuleb kombineerida, et saada täisannus.

Kui teil on küsimusi Annustamistabeli kohta, pidage nõu oma arstiga.

Xolair 75 mg pen-süstel sinise nõelakaitsega		Xolair 150 mg pen-süstel lilla nõelakaitsega		Xolair 300 mg pen-süstel halli nõelakaitsega	
Sinine nõelakaitse		Lilla nõelakaitse		Hall nõelakaitse	
					
Annus	Annuse manustamiseks vajalike pen-süstlite arv	Sinine 75 mg	Lilla 150 mg	Hall 300 mg	
75 mg	1 sinine				
150 mg	1 lilla				
225 mg	1 sinine + 1 lilla				
300 mg	1 all				
375 mg	1 sinine + 1 hall				
450 mg	1 lilla + 1 hall				
525 mg	1 sinine + 1 lilla + 1 hall				
600 mg	1 hall + 1 hall			 	

Xolair süstelahuse pen-süstlis ettevalmistamine kasutamiseks

1. samm. Soojendage toatemperatuurini

Võtke pen-süstlit sisaldav pakend külmapist välja ja **jätke see avamata kujul seisma, kuni see toatemperatuurini soojeneb (minimaalselt 30 minutit).**

Tähelepanu: kui te vajate koguannuse manustamiseks rohkem kui ühte pen-süstlit (vt Annustamistabel), võtke kõik pen-süstleid sisaldavad pakendid külmapist samal ajal välja.

2. samm. Koguge tarvikud

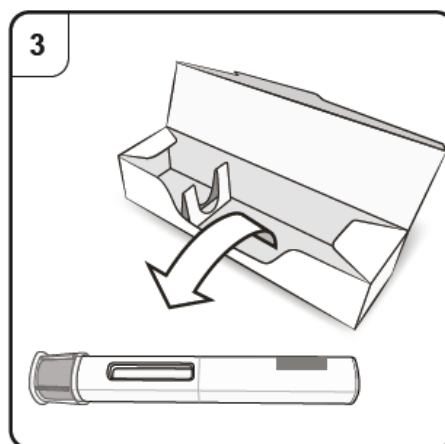
Teil läheb vaja järgmisi tarvikuid (neid ei ole pen-süstli pakendis):

- Alkoholitampoon
- Vatitampoon või side
- Teravate esemete konteiner
- Haavaplaaster

3. samm. Võtke pakendist välja

Võtke pen-süstel pakendist välja.

Ärge eemaldage nõelakaitset varem kui vahetult enne süsti tegemist.

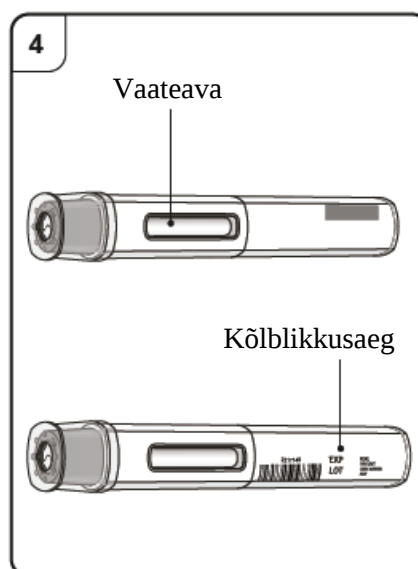


4. samm. Uurige süstlit

Vaadake vaateavasse. Vedelik peab olema selge või kergelt hägune. Värvus võib varieeruda värvitust kergelt pruunikaskollaseni. Te võite näha õhumulle, mis on normaalne.

- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui vedelik sisaldab osakesi, on hägune või tajutavalt pruunikas.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui see on kahjustatud.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil või pen-süstli etiketil pärast “EXP”.

Kõikidel sellistel juhtudel võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõde või apteekriga.

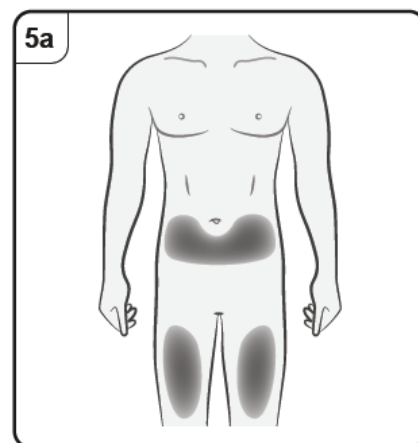


5. samm. Süstekoha valik

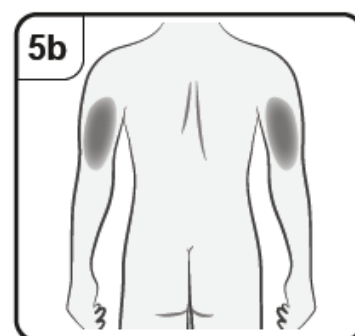
Soovitav süstekoht on reie esiküljel. Võite kasutada ka alakõhtu, kuid mitte alal, mis on lähemal kui 5 sentimeetrit nabast.

Ärge süstige piirkonda, mille nahk on tundlik, esineb verevalum, punetus, ketendus või on kõva. Vältige armide või venitusarmidega piirkondi.

Tähelepanu: kui te vajate koguannuse manustamiseks rohkem kui ühte pen-süstlit, peab süstekohtade vahele jääma vähemalt 2 cm.



Kui teile teeb süste hooldaja, meditsiiniõde või arst, võib kasutada ka õlavarre ülemist osa.



Xolairi süstimine

6. samm. Süstekoha puhastamine

Peske käed.

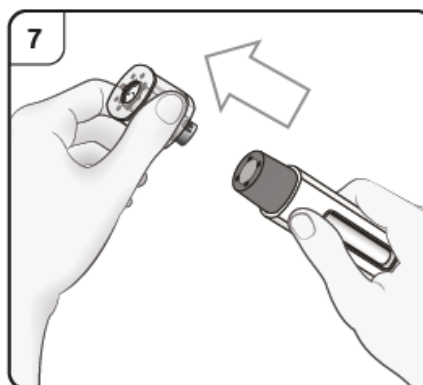
Puhastage valitud süstekoht alkoholitampooniga. Jätke see hetkeks kuivama enne süstimist.

Ärge katsuge puhastatud nahka ega puhuge sellele enne süstimist.

7. samm. Eemaldage kork

Eemaldage pen-süstlilt kork otse kindla tõmbega.

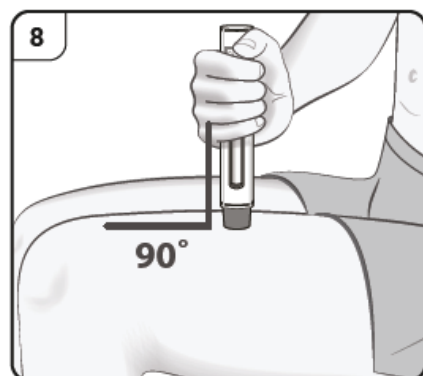
Ärge pange korki tagasi peale. Visake see ära.



8. samm. Pen-süstli hoidmine

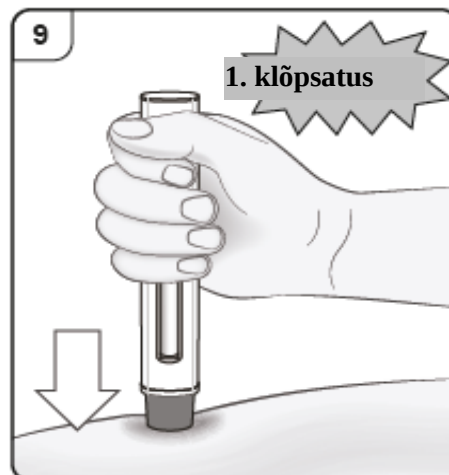
Hoidke pen-süstlit mugavalt käes nii, et **nõelakaitse on surutud vastu nahka**.

Hoidke pen-süstlit süstekohas 90-kraadise nurga all.



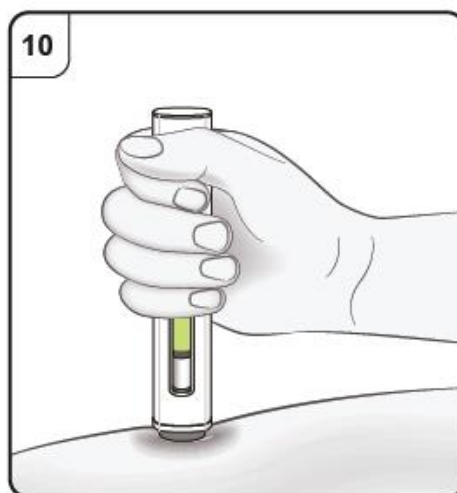
9. samm. Süstimise alustamine

Suruge ja hoidke pen-süstlit tugevalt vastu nahka. Kuulete **esimest klõpsatust**, mis näitab, et süstimine on alanud.



10. samm. Süstimise jälgimine

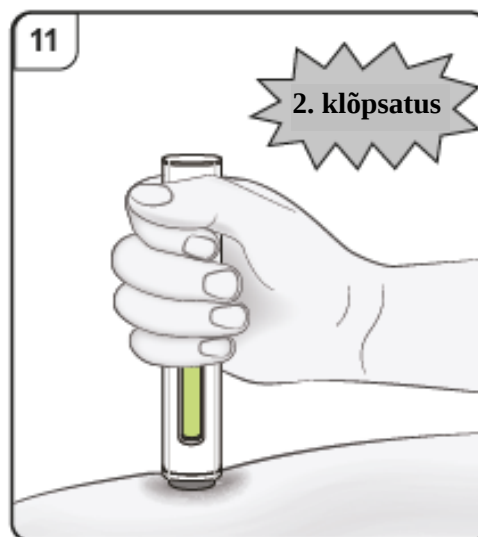
Hoidke pen-süstlit tugevalt vastu nahka.
Roheline märk näitab süstimise kulgu.



11. samm. Süstimise lõpp

Kui kuulete **teist klõpsatust**, näitab see, et süstimine on **peaaegu** lõppenud.

Jätkake pen-süstli hoidmist samas asendis, kuni roheline märk on täitnud vaateava ja enam ei liigu, see tähendab, et ravim on manustatud. Pen-süstli võib nüüd eemaldada. Nõelakaitse katab nõela automaatselt. Süstimine on nüüd lõppenud.



Pärast süstimist

12. samm. Rohelise märgi kontroll

Kui roheline märk ei täida vaateava täielikult, pöörduge oma arsti või meditsiiniõe poole.

Süstekohal võib olla väikene kogus verd.

Võite suruda süstekohale vatitampooni või sideme ning hoida seda veritsuse lõppemiseni.

Ärge hõõruge süstekohta. Kui vaja, võite süstekohta katta väikese plaastriga.

Tähelepanu: kui te vajate koguannuse manustamiseks rohkem kui ühte pen-süstlit, visake kasutatud pen-süstel ära nii nagu on kirjeldatud 13. sammus.

Korrake 2. kuni 13. sammu kõikide pen-süstlite puhul koguannuse manustamiseks.

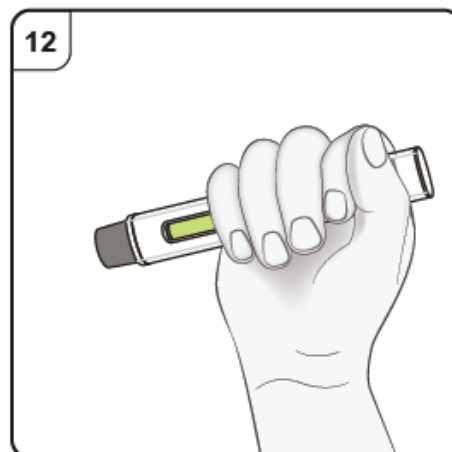
Tehke kõik süstimid viivitamata üksteise järel.

Veenduge, et süstekohtade vahele jääb vähemalt 2 cm.

13. samm. Pen-süstli äraviskamine

Visake kasutatud pen-süstel teravate esemete konteinerisse (s.o suletav torkekindel konteiner või selle sarnane).

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kuidas teravate esemete konteinerit ära visata. See võib olla kohalikult reguleeritud.



Pakendi infoleht: teave kasutajale

Xolair 75 mg süstelahuse pulber ja lahusti omalizumab (*omalizumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xolair ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xolairi manustamist
3. Kuidas Xolairi manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xolairi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xolair ja milleks seda kasutatakse

Xolair sisaldab toimeainet omalizumabi. Omalizumab on inimese poolt toodetud valk, mis sarnaneb naturaalse organismi poolt toodetavate valkudega. See kuulub ravimite klassi, mida nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks.

Xolairi kasutatakse nende haiguste raviks:

- allergiline astma
- krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (nina ja ninakõrvalkoobaste põletik)

Allergiline astma

Seda ravimit kasutatakse astma süvenemise vältimiseks vähendades raske allergilise astma sümptomeid täiskasvanutel, noorukitel ja lastel (6-aastased ja vanemad), kes juba saavad astmaravimit, kuid kelle astmanähud ei allu hästi sellistele ravimitele nagu suures annuses inhaleeritavad ehk sissehingatavad hormoonid ja beeta-agonistid.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Seda ravimit kasutatakse kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi raviks täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad), kes juba saavad ninasiseseid kortikosteroide (kortikosteroidi ninasprei), kuid kelle sümptomid ei allu hästi nendele ravimitele. Ninapolüübid on ninalimaskesta väikesed väljasopistused. Xolair aitab polüüptide suurust vähendada ja leevendab sümptomeid, sealhulgas ninakinnisust, lõhnataju kadumist, lima kogunemist kurgu tagaossa ja nohu.

Xolair blokeerib organismis toodetavat ainet nimetusega immunoglobuliin E (IgE). IgE soodustab teatud tüüpi põletiku teket, millel on tähtis roll allergilise astma ja kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi kujunemises.

2. Mida on vaja teada enne Xolairi manustamist

Xolairi ei tohi manustada:

- kui olete omalizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te arvate, et võite olla allergiline mõne koostisosa suhtes, rääkige sellest oma arstile, sest sellisel juhul ei tohi teile Xolairi manustada.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xolairi manustamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil esineb neeru- või maksaprobleeme;
- kui te põete haigust, mille korral teie oma immuunsüsteem võitleb teie oma keha vastu (autoimmuunhaigust);
- kui te reisite piirkonda, kus esineb sageli parasiitide poolt põhjustatud nakkusi - Xolair võib nõrgestada teie vastupanuvõimet nendele nakkustele;
- kui teil on olnud tõsine allergiline reaktsioon (anafülaksia), näiteks ravimile, putukahammustusele või toidule.

Xolair ei ravi ägedaid astmanähtusid, nagu äkki tekkivat astmahoogu. Sellest tulenevalt ei ole Xolairi lubatud kasutada seesuguste sümptomite ravis.

Xolair ei ole ette nähtud teiste allergilist tüüpi haigusseisundite vältimiseks või raviks, nagu näiteks äkki tekkivad allergilised reaktsioonid, hüperimmunoglobuliin E sündroom (pärilik immuunsüsteemi häire), aspergilloos (kopsu seennakkus), toiduallergia, ekseem või heinapalavik, sest nende seisundite ravis ei ole Xolairi uuritud.

Olge tähelepanelik allergiliste reaktsioonide ja teiste tõsiste kõrvaltoimete nähtude suhtes

Xolair võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Xolairi kasutamise ajal tuleb nende seisundite nähtusid jälgida. Pöörduge kohe arsti poole, kui märkate võimalikule tõsisele kõrvaltoimele viitavaid märke. Need märgid on loetletud lõigus 4 „Tõsised kõrvaltoimed“. Enamus tõsistest allergilistest reaktsioonidest tekib Xolairi esimese kolme annuse manustamise jooksul.

Lapsed ja noorukid

Allergiline astma

Xolairi ei soovitata kasutada alla 6-aastastel lastel. Selle kasutamist alla 6-aastastel lastel ei ole uuritud.

Krooniline ninapolüüpiidiga rinosinusiit

Xolairi ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel. Selle kasutamist alla 18-aastastel patsientidel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Xolair

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

See on eriti tähtis, kui te võtate:

- ravimeid, mida kasutatakse parasiitide poolt põhjustatud nakkuste raviks, sest Xolairi mõjul võib väheneda nende ravimite toime,
- inhaleeritavaid kortikosteroide ja teisi allergilise astma ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Arst arutab teiega selle ravimi raseduse ajal kasutamisest saadavat kasu ja sellega seotud võimalikke riske.

Kui te rasestute Xolair-ravi ajal, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Xolair võib erituda rinnapiima. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On ebatõenäoline, et Xolair avaldab toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

3. Kuidas Xolairi manustatakse

Juhised Xolairi kasutamise kohta on toodud lõigus „Informatsioon tervishoiutöötajale”.

Arst või õde süstib teile Xolairi naha alla (subkutaanselt).

Järgige täpselt kõiki arstilt või õelt saadud juhiseid.

Kui palju ravimit manustatakse

Arst määrab kindlaks, kui palju ja kui sageli te Xolairi vajate. See sõltub teie kehakaalust ja vereanalüüsi tulemustest, mis tehakse enne ravi algust IgE sisalduse mõõtmiseks teie veres.

Teile tehakse 1...4 süsti iga kahe või nelja nädala järel.

Jätkake Xolair-ravi ajal oma praeguse astma- ja/või ninapolüüptide ravimi kasutamist. Ärge lõpetage ühegi astma- ja/või ninapolüüptide ravimi kasutamist ilma arstiga nõu pidamata.

Pärast Xolair-ravi alustamist ei pruugi ilmnedagi kohest paranemist. Ninapolüüptidega patsientidel on toime teket täheldatud 4 nädalat pärast ravi algust. Astmaga patsientidel kulub täieliku toime avaldumiseks tavaliselt 12 kuni 16 nädalat.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Allergiline astma

Xolairi on lubatud manustada 6-aastastele ja vanematele lastele ja noorukitele, kes saavad astma ravi, kuid kelle astmanähud ei ole hästi kontrollitud ravimitega nagu näiteks suures annuses inhaleeritavad steroidid ja beeta-agonistid. Teie raviarst arvutab välja teie lapsele vajaliku Xolairi annuse ning manustamise sageduse. Annustamine sõltub teie lapse kehakaalust ning enne ravi alustamist teostatud lapse vereanalüüsist tulenevatest IgE väärtustest.

Krooniline ninapolüüptidega rinosinusiit

Xolairi ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Kui te unustate Xolairi kasutada

Võtke niipea kui võimalik ühendust oma arsti või haiglagaga, et kokku leppida uue visiidi aeg.

Kui te lõpetate ravi Xolairiga

Ärge katkestage ravi Xolairiga, välja arvatud arsti korraldusel. Xolair-ravi katkestamise või lõpetamise järgselt võivad haigusnähud taastuda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Xolairi poolt põhjustatud kõrvaltoimed on tavaliselt kerged või möödukad, kuid mõnikord võivad need olla tõsised.

Tõsised kõrvaltoimed:

Pöörduge kohe arsti poole, kui täheldate mõnda nendest sümptomitest:

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas anafülaksia). Sümptomid võivad olla lööve, naha sügelus või nõgestõbi, näo, huulte, keele, kõri (häälaparaat), hingetoru või teiste kehaosade turse, südamelöögisageduse kiirenemine, pearinglus ja tasakaalutus, segasus, õhupuudus, vilistav hingamine või hingamisraskus, sinakas nahk või huuled, kokkukukkumine või teadvuse kaotus. Kui teil on varem esinenud tõsiseid allergilisi reaktsioone (anafülaksia) sõltumata Xolairi kasutamisest, võib teil olla suurem risk tõsise allergilise reaktsiooni tekkeks Xolairi manustamise järgselt;
- Süsteemne erütematoosne luupus. Sümptomid võivad olla lihasvalu, liigesvalu ja –turse, lööve, palavik, kehakaalu langus ja väsimus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Churgi-Straussi sündroom või hüpereosinofiilne sündroom. Sümptomid võivad olla üks või mitu järgnevat: turse, valu või lööve vere- või lümfisoonide ümbruses, kõrge spetsiifiliste valgevererakkude tase (väljendunud eosinofiilia), hingamise halvenemine, ninakinnisus, probleemid südamega, valu, tuimus, kihelus kätel ja jalgadel;
- Trombotsüütide arvu vähenemine, millega kaasnevad normaalsest sagedamini esinevad sümptomid, nagu veritsemine ja verevalumid;
- Seerumtõbi. Sümptomid võivad olla üks või mitu järgnevat: liigesvalu koos või ilma turseta või liigesjäikusega, lööve, palavik, suurenenud lümfisõlmed, lihasvalu.

Teised kõrvaltoimed on:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- palavik (lastel).

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- süstekoha reaktsioonid, sealhulgas valu, turse, sügelus ja punetus;
- valu kõhu ülaosas;
- peavalu (lastel väga sage);
- pearinglus;
- valu liigestes (artralgia).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- unisus või väsimus;
- käte või jalgade surisemine või tuimus;
- minestamine, vererõhu langus püstitõusmisel (posturaalne hüpotensioon), õhetus;
- kurguvalu, köha, ägedad hingamisprobleemid;
- iiveldus, kõhulahtisus, seedehäire;
- sügelus, nõgestõbi, lööve, naha suurenenud valgustundlikkus;
- kehakaalu suurenemine;
- gripitaolised sümptomid;
- turses käed.

Harva (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- parasiitnakkus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- lihasvalu ja liigeste tursed;
- juuste väljalangemine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xolairi säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xolair sisaldab

- Toimeaine on omalizumab. Üks viaal sisaldab 75 mg omalizumabi. Pärast lahuse valmistamist sisaldab üks viaal 125 mg/ml omalizumabi (75 mg 0,6 ml-s).
- Teised koostisosad on sahharoos, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat ja polüsorbaat 20.

Kuidas Xolair välja näeb ja pakendi sisu

Xolair 75 mg süstelahuse pulber ja lahusti on valge kuni tuhmvalge pulber väikeses klaasviaalis koos 2 ml süstevett sisaldava ampulliga. Arst või õde lahustab enne süstimist pulbri vees.

Xolair on saadaval pakendites, mis sisaldavad ühte viaali süstelahuse pulbriga ja ühte ampulli 2 ml süsteveega.

Xolair on saadaval ka viaalides, mis sisaldavad 150 mg omalizumabi.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

INFORMATSIOON TERVISHOIUTÖÖTAJALE

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Lüofiliseeritud ravimpreparaadi lahustumiseks kulub 15...20 minutit, mõnel juhul kauem. Täielikult lahustunud ravimpreparaat on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatupruunikaskollane ning mööda viaali äärt võib esineda üksikuid väikesed mulle või vahtu. Lahustunud ravimpreparaadi viskoossuse tõttu peab olema hoolikas ning tõmbama viaalist välja kogu ravimpreparaadi enne õhu või lahuse liia väljutamist süstlast, et süstlasse jääks 0,6 ml.

Xolair 75 mg viaalide ettevalmistamisel subkutaanseks manustamiseks tuleb järgida allpool toodud juhiseid:

1. Tõmmake 0,9 ml süstevett ampullist süstlasse, mille külge on kinnitatud suure valendikuga G18 nõel.
2. Kui viaal on asetatud püsti siledale pinnale, torgake nõel ja viige süstevesi aseptika nõudeid järgides lüofiliseeritud pulbrit sisaldavasse viaali, suunates süstevee otse pulbrile.
3. Hoides viaali püstises asendis, pöörake seda tugevalt (mitte loksutada) umbes 1 minuti jooksul, et pulber ühtlaselt märguks.
4. Et soodustada lahustumist pärast punkti 3 läbimist, pöörake viaali ettevaatlikult 5...10 sekundi jooksul umbes iga 5 minuti järel, et järelejäänud tahked osakesed lahustuks.

Pange tähele, et mõnel juhul võib pulbri täielikuks lahustumiseks kuluda üle 20 minuti. Sellisel juhul korrake punkti 4, kuni lahuses ei ole nähtavaid geelitaolisi osakesi.

Kui pulber on täielikult lahustunud, ei tohi lahuses olla nähtavaid geelitaolisi osakesi. Väikesed mullid või vaht mööda viaali äärt on tavalised. Lahustunud ravimpreparaat on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatupruunikaskollane. Mitte kasutada lahust, milles on tahkeid osakesi.

5. Pöörake viaal ümber vähemalt 15 sekundiks, et lahus voolaks korgi suunas. Kasutades uut 3 ml süstalt, mille külge on kinnitatud suure valendikuga G18 nõel, torgake nõel ümberpööratud viaali. Hoides viaali ümberpööratuna, viige nõela ots viaalis oleva lahuse võimalikult alumisse ossa, et tõmmata lahus süstlasse. Enne nõela eemaldamist viaalist tõmmake kolb süstla silindri lõpuni, et eemaldada ümberpööratud viaalist kogu lahus.
6. Asendage G18 nõel subkutaanseks süstimiseks nõelaga G25.
7. Väljutage õhk, suured mullid ja lahuse liig, et süstlasse jääks vajalik 0,6 ml annus. Lahuse piirile süstlas võib jääda õhuke väikeste mullide kiht. Kuna lahus on kergelt viskoosne, võib selle subkutaanseks manustamiseks kuluda 5...10 sekundit.

Viaalist saab 0,6 ml (75 mg) Xolairi.

8. Ravimit süstitakse naha alla käsivarre deltalihase piirkonda, alakõhtu (aga nabale mitte lähemale kui 5 cm) või reiepiirkonda.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Xolair 150 mg süstelahuse pulber ja lahusti omalizumab (omalizumabum)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xolair ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xolairi manustamist
3. Kuidas Xolairi manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xolairi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xolair ja milleks seda kasutatakse

Xolair sisaldab toimeainet omalizumabi. Omalizumab on inimese poolt toodetud valk, mis sarnaneb naturaalse organismi poolt toodetavate valkudega. See kuulub ravimite klassi, mida nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks.

Xolairi kasutatakse nende haiguste raviks:

- allergiline astma
- krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit (nina ja ninakõrvalkoobaste põletik)
- krooniline spontaanne urtikaaria (*chronic spontaneous urticaria*, CSU)

Allergiline astma

Seda ravimit kasutatakse astma süvenemise vältimiseks vähendades raske allergilise astma sümptomeid täiskasvanutel, noorukitel ja lastel (6-aastased ja vanemad), kes juba saavad astmaravimit, kuid kelle astmanähud ei allu hästi sellistele ravimitele nagu suures annuses inhaleeritavad ehk sissehingatavad hormoonid ja beeta-agonistid.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Seda ravimit kasutatakse kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi raviks täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad), kes juba saavad ninasiseseid kortikosteroide (kortikosteroidi ninasprei), kuid kelle sümptomid ei allu hästi nendele ravimitele. Ninapolüübid on ninalimaskesta väikesed väljasopistused. Xolair aitab polüüptide suurust vähendada ja leevendab sümptomeid, sealhulgas ninakinnisust, lõhnataju kadumist, lima kogunemist kurgu tagaossa ja nohu.

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Seda ravimit kasutatakse kroonilise spontaanse urtikaaria (CSU) raviks täiskasvanutel ja lastel (12-aastased ja vanemad), keda juba ravitakse antihistamiinidega, kuid kelle CSU sümptomid ei allu nendele ravimitele.

Xolair blokeerib organismis toodetavat ainet nimetusega immunoglobuliin E (IgE). IgE soodustab teatud tüüpi põletiku teket, millel on tähtis roll allergilise astma, kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi ja CSU kujunemises.

2. Mida on vaja teada enne Xolairi manustamist

Xolairi ei tohi manustada:

- kui olete omalizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te arvate, et võite olla allergiline mõne koostisosa suhtes, rääkige sellest oma arstile, sest sellisel juhul ei tohi teile Xolairi manustada.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xolairi manustamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil esineb neeru- või maksaprobleeme;
- kui te põete haigust, mille korral teie oma immuunsüsteem võitleb teie oma keha vastu (autoimmuunhaigust);
- kui te reisite piirkonda, kus esineb sageli parasiitide poolt põhjustatud nakkusi - Xolair võib nõrgestada teie vastupanuvõimet nendele nakkustele;
- kui teil on olnud tõsine allergiline reaktsioon (anafülaksia), näiteks ravimile, putukahammustusele või toidule.

Xolair ei ravi ägedaid astmanähtusid, nagu äkki tekkivat astmahoogu. Sellest tulenevalt ei ole Xolairi lubatud kasutada seesuguste sümptomite ravis.

Xolair ei ole ette nähtud teiste allergilist tüüpi haigusseisundite vältimiseks või raviks, nagu näiteks äkki tekkivad allergilised reaktsioonid, hüperimmunoglobuliin E sündroom (pärilik immuunsüsteemi häire), aspergilloos (kopsu seennakkus), toiduallergia, ekseem või heinapalavik, sest nende seisundite ravis ei ole Xolairi uuritud.

Olge tähelepanelik allergiliste reaktsioonide ja teiste tõsiste kõrvaltoimete nähtude suhtes

Xolair võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Xolairi kasutamise ajal tuleb nende seisundite nähtusid jälgida. Pöörduge kohe arsti poole, kui märkate võimalikule tõsisele kõrvaltoimele viitavaid märke. Need märgid on loetletud lõigus 4 „Tõsised kõrvaltoimed“. Enamus tõsistest allergilistest reaktsioonidest tekib Xolairi esimese kolme annuse manustamise jooksul.

Lapsed ja noorukid

Allergiline astma

Xolairi ei soovitata kasutada alla 6-aastastel lastel. Selle kasutamist alla 6-aastastel lastel ei ole uuritud.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Xolairi ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel. Selle kasutamist alla 18-aastastel patsientidel ei ole uuritud.

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Xolairi ei soovitata kasutada alla 12-aastastel lastel. Selle kasutamist alla 12-aastastel lastel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Xolair

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

See on eriti tähtis, kui te võtate:

- ravimeid, mida kasutatakse parasiitide poolt põhjustatud nakkuste raviks, sest Xolairi mõjul võib väheneda nende ravimite toime,
- inhaleeritavaid kortikosteroide ja teisi allergilise astma ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Arst arutab teiega selle ravimi raseduse ajal kasutamisest saadavat kasu ja sellega seotud võimalikke riske.

Kui te rasestute Xolair-ravi ajal, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Xolair võib erituda rinnapiima. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On ebatõenäoline, et Xolair avaldab toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

3. Kuidas Xolairi manustatakse

Juhised Xolairi kasutamise kohta on toodud lõigus „Informatsioon tervishoiutöötajale”.

Arst või õde süstib teile Xolairi naha alla (subkutaanselt).

Järgige täpselt kõiki arstilt või õelt saadud juhiseid.

Kui palju ravimit manustatakse

Allergiline astma ja krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Arst määrab kindlaks, kui palju ja kui sageli te Xolairi vajate. See sõltub teie kehakaalust ja vereanalüüsi tulemustest, mis tehakse enne ravi algust IgE sisalduse mõõtmiseks teie veres.

Teile tehakse 1...4 süsti iga kahe või nelja nädala järel.

Jätkake Xolair-ravi ajal oma praeguse astma- ja/või ninapolüüptide ravimi kasutamist. Ärge lõpetage ühegi astma- ja/või ninapolüüptide ravimi kasutamist ilma arstiga nõu pidamata.

Pärast Xolair-ravi alustamist ei pruugi ilmnedagi kohest paranemist. Ninapolüüptidega patsientidel on toime teket täheldatud 4 nädalat pärast ravi algust. Astmaga patsientidel kulub täieliku toime avaldumiseks tavaliselt 12 kuni 16 nädalat.

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Teile manustatakse korraga kaks Xolairi 150 mg süsti iga nelja nädala järel.

Xolair-ravi ajal jätkake teiste ravimite võtmist, mida kasutate CSU raviks. Ärge lõpetage ühegi ravimi kasutamist ilma arstiga konsulteerimata.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Allergiline astma

Xolairi on lubatud manustada 6-aastastele ja vanematele lastele ja noorukitele, kes saavad astma ravi, kuid kelle astmanähtud ei ole hästi kontrollitud ravimitega nagu näiteks suures annuses inhaleeritavad steroidid ja beeta-agonistid. Teie raviarst arvutab välja teie lapsele vajaliku Xolairi annuse ning manustamise sageduse. Annustamine sõltub teie lapse kehakaalust ning enne ravi alustamist teostatud lapse vereanalüüsist tulenevatest IgE väärtustest.

Krooniline ninapolüüpidega rinosinusiit

Xolairi ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU)

Xolairi võib manustada 12-aastastel ja vanematel lastel, kes juba kasutavad antihistamiine, kuid kelle CSU sümptomid ei allu nendele ravimitele. 12-aastaste ja vanemate laste annus on sama nagu täiskasvanutel.

Kui te unustate Xolairi kasutada

Võtke niipea kui võimalik ühendust oma arsti või haiglaga, et kokku leppida uue visiidi aeg.

Kui te lõpetate ravi Xolairiga

Ärge katkestage ravi Xolairiga, välja arvatud arsti korraldusel. Xolair-ravi katkestamise või lõpetamise järgselt võivad haigusnähud taastuda.

Kui teil aga ravitakse CSUd, võib arst sümptomite hindamiseks aeg-ajalt lõpetada Xolair-ravi. Järgige arsti ettekirjutusi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Xolairi poolt põhjustatud kõrvaltoimed on tavaliselt kerged või möödukad, kuid mõnikord võivad need olla tõsised.

Tõsised kõrvaltoimed:

Pöörduge kohe arsti poole, kui täheldate mõnda nendest sümptomitest:

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas anafülaksia). Sümptomid võivad olla lööve, naha sügelus või nõgestõbi, näo, huulte, keele, kõri (hääleaparaat), hingetoru või teiste kehaosade turse, südamelöögisageduse kiirenemine, pearinglus ja tasakaalutus, segasus, õhupuudus, vilistav hingamine või hingamisraskus, sinakas nahk või huuled, kokkukukkumine või teadvuse kaotus. Kui teil on varem esinenud tõsiseid allergilisi reaktsioone (anafülaksia) sõltumata Xolairi kasutamisest, võib teil olla suurem risk tõsise allergilise reaktsiooni tekkeks Xolairi manustamise järgselt;
- Süsteemne erütematoosne luupus. Sümptomid võivad olla lihasvalu, liigesvalu ja –turse, lööve, palavik, kehakaalu langus ja väsimus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Churgi-Straussi sündroom või hüpereosinofiilne sündroom. Sümptomid võivad olla üks või mitu järgnevat: turse, valu või lööve vere- või lümfisoonide ümbruses, kõrge spetsiifiliste valgevererakkude tase (väljendunud eosinofiilia), hingamise halvenemine, ninakinnisus, probleemid südamega, valu, tuimus, kihelus kätel ja jalgadel;
- Trombotsüütide arvu vähenemine, millega kaasnevad normaalsest sagedamini esinevad sümptomid, nagu veritsemine ja verevalumid;
- Seerumtõbi. Sümptomid võivad olla üks või mitu järgnevat: liigesvalu koos või ilma turseta või liigesjäikusega, lööve, palavik, suurenenud lümfisõlmed, lihasvalu.

Teised kõrvaltoimed on:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- palavik (lastel).

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- süstekoha reaktsioonid, sealhulgas valu, turse, sügelus ja punetus;
- valu kõhu ülaosas;
- peavalu (lastel väga sage);
- ülemiste hingamisteede infektsioon, nagu neelupõletik ja külmetus;
- survetunne või valu põskedes ja otsmikul (sinusiit, siinuse peavalu);
- valu liigestes (artralgia);
- pearinglus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- unisus või väsimus;
- käte või jalgade surisemine või tuimus;
- minestamine, vererõhu langus püstitõusmisel (posturaalne hüpotensioon), õhetus;
- kurguvalu, köha, ägedad hingamisprobleemid;
- iiveldus, kõhulahtisus, seedehäire;
- sügelus, nõgestõbi, lööve, naha suurenenud valgustundlikkus;
- kehakaalu suurenemine;
- gripitaolised sümptomid;
- turses käed.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- parasiitnakkus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- lihasvalu ja liigese tursed;
- juuste väljalangemine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xolairi säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xolair sisaldab

- Toimeaine on omalizumab. Üks viaal sisaldab 150 mg omalizumabi. Pärast lahuse valmistamist sisaldab üks viaal 125 mg/ml omalizumabi (150 mg 1,2 ml-s).
- Teised koostisosad on sahharoos, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat ja polüsorbaat 20.

Kuidas Xolair välja näeb ja pakendi sisu

Xolair 150 mg süstelahuse pulber ja lahusti on valge kuni tuhmvalge pulber väikeses klaasviaalis koos 2 ml süstevett sisaldava ampulliga. Arst või õde lahustab enne süstimist pulbri vees.

Xolair 150 mg süstelahuse pulber ja lahusti on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 viaali pulbriga ja 1 ampulli süsteveega ning mitmikpakendites, mis sisaldavad 4 (4 x 1) viaali pulbriga ja 4 (4 x 1) ampulli süsteveega või 10 (10 x 1) viaali pulbriga ja 10 (10 x 1) ampulli süsteveega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Xolair on saadaval ka viaalides, mis sisaldavad 75 mg omalizumabi.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

Ljubljana, 1526

Sloveenia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D-90429 Nürnberg

Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

INFORMATSIOON TERVISHOIUTÖÖTAJALE

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Lüofiliseeritud ravimpreparaadi lahustumiseks kulub 15...20 minutit, mõnel juhul kauem. Täielikult lahustunud ravimpreparaat on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatupruunikaskollane ning mööda viaali äärt võib esineda üksikuid väikesed mulle või vahtu. Lahustunud ravimpreparaadi viskoossuse tõttu peab olema hoolikas ning tõmbama viaalist välja kogu ravimpreparaadi enne õhu või lahuse liia väljutamist süstlast, et süstlasse jääks 1,2 ml.

Xolair 150 mg viaalide ettevalmistamisel subkutaanseks manustamiseks tuleb järgida allpool toodud juhiseid:

1. Tõmmake 1,4 ml süstevett ampullist süstlasse, mille külge on kinnitatud suure valendikuga G18 nõel.
2. Kui viaal on asetatud püsti siledale pinnale, torgake nõel ja viige süstevesi aseptika nõudeid järgides lüofiliseeritud pulbrit sisaldavasse viaali, suunates süstevee otse pulbrile.
3. Hoides viaali püstises asendis, pöörake seda tugevalt (mitte loksutada) umbes 1 minuti jooksul, et pulber ühtlaselt märguks.
4. Et soodustada lahustumist pärast punkti 3 läbimist, pöörake viaali ettevaatlikult 5...10 sekundi jooksul umbes iga 5 minuti järel, et järelejäänud tahked osakesed lahustuks.

Pange tähele, et mõnel juhul võib pulbri täielikuks lahustumiseks kuluda üle 20 minuti. Sellisel juhul korrake punkti 4, kuni lahuses ei ole nähtavaid geelitaolisi osakesi.

Kui pulber on täielikult lahustunud, ei tohi lahuses olla nähtavaid geelitaolisi osakesi. Väikesed mullid või vaht mööda viaali äärt on tavalised. Lahustunud ravimpreparaat on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatupruunikaskollane. Mitte kasutada lahust, milles on tahkeid osakesi.

5. Pöörake viaal ümber vähemalt 15 sekundiks, et lahus voolaks korgi suunas. Kasutades uut 3 ml süstalt, mille külge on kinnitatud suure valendikuga G18 nõel, torgake nõel ümberpööratud viaali. Hoides viaali ümberpööratuna, viige nõela ots viaalis oleva lahuse võimalikult alumisse ossa, et tõmmata lahus süstlasse. Enne nõela eemaldamist viaalist tõmmake kolb süstla silindri lõpuni, et eemaldada ümberpööratud viaalist kogu lahus.
6. Asendage G18 nõel subkutaanseks süstimiseks nõelaga G25.
7. Väljutage õhk, suured mullid ja lahuse liig, et süstlasse jääks vajalik 1,2 ml annus. Lahuse piirile süstlas võib jääda õhuke väikeste mullide kiht. Kuna lahus on kergelt viskoosne, võib selle subkutaanseks manustamiseks kuluda 5...10 sekundit.

Viaalist saab 1,2 ml (150 mg) Xolairi. 75 mg annuse saamiseks tõmmake süstlasse 0,6 ml lahust ning hävitage ülejäänud lahus.

8. Ravimit süstitakse naha alla käsivarre deltalihase piirkonda, alakõhtu (aga nabale mitte lähemale kui 5 cm) või reiepiirkonda.