ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Xolair 75 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Xolair 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ciascuna siringa preriempita contiene 75 mg di omalizumab* in 0,5 mL di soluzione.

Xolair 75 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ciascuna penna preriempita contiene 75 mg di omalizumab* in 0,5 mL di soluzione.

*Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto in una linea cellulare ovarica di criceto cinese (CHO) con tecnologia DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile)

Soluzione limpida o leggermente opalescente, da incolore a giallo-brunastro pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma allergico

Xolair è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età compresa tra 6 e <12 anni.

Il trattamento con Xolair deve essere considerato solo per i pazienti con asma di accertata natura IgE (immunoglobulina E) mediata (vedere paragrafo 4.2).

Adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni)
Xolair è indicato, come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con asma allergico severo persistente che al test cutaneo o di reattività *in* vitro sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno ridotta funzionalità polmonare (FEV_1 <80%) nonché frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche severe ripetute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

Bambini (da 6 a <12 anni di età)
Xolair è indicato, come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con asma allergico severo persistente che al test cutaneo o di reattività *in vitro* sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche severe ripetute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Xolair è indicato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti (età pari o superiore a 18 anni) con CRSwNP severa per i quali la terapia con i corticosteroidi intranasali non fornisce un controllo adeguato della malattia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento di asma persistente severo o rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP).

Posologia

Il dosaggio per asma allergico e CRSwNP segue gli stessi principi di dosaggio. La dose appropriata e la frequenza di somministrazione di omalizumab per queste condizioni sono determinate dai livelli di IgE basali (UI/mL), rilevati prima di iniziare il trattamento, e dal peso corporeo (kg). Prima della somministrazione della dose iniziale, i pazienti devono determinare i propri livelli di IgE mediante qualsiasi test disponibile in commercio per le IgE sieriche totali al fine della definizione della loro dose. Sulla base di queste determinazioni possono essere necessari per ciascuna somministrazione da 75 a 600 mg di omalizumab in 1-4 iniezioni.

Nei pazienti con asma allergico e livelli di IgE al basale inferiori a 76 UI/mL è meno probabile osservare dei benefici (vedere paragrafo 5.1). Prima di iniziare la terapia il medico deve accertarsi che i pazienti adulti e adolescenti con livelli di IgE inferiori a 76 UI/mL ed i bambini (da 6 a < 12 anni) con livelli di IgE inferiori a 200 UI/mL abbiano inequivocabile reattività *in vitro* (RAST) ad un allergene perenne.

Vedere la Tabella 1 per la conversione e le Tabelle 2 e 3 per la determinazione della dose.

Omalizumab non deve essere somministrato ai pazienti i cui livelli di IgE basali o peso corporeo in chilogrammi non rientrano nei limiti della tabella dei dosaggi.

La dose massima raccomandata è di 600 mg di omalizumab ogni due settimane.

Tabella 1 Conversione dalla dose a numero di siringhe/penne* preriempite, numero di iniezioni e volume totale iniettato con ciascuna somministrazione**

Dose (mg)	Numero di siringhe/penne*			Numero di iniezioni	Volume totale iniettato (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 siringa preriempita e tutti i dosaggi di Xolair penna preriempita non devono essere usati in pazienti di età <12 anni.
**Questa tabella indica il numero minimo di iniezioni per paziente; per ottenere la dose desiderata sono tuttavia possibili altre combinazioni di dosaggio con le siringhe/penne.

Tabella 2 SOMMINISTRAZIONE OGNI 4 SETTIMANE. Dosi di omalizumab (milligrammi per dose) somministrate mediante iniezione sottocutanea ogni 4 settimane

	Peso corporeo (kg)									
Valori basali di IgE (UI/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										
>900-1 000										
>1 000-1 100										

SOMMINISTRAZIONE OGNI 2 SETTIMANE
VEDERE TABELLA 3

*Pesi corporei inferiori a 30 kg non sono stati studiati negli studi clinici principali per CRSwNP.

Tabella 3 SOMMINISTRAZIONE OGNI 2 SETTIMANE. Dosi di omalizumab (milligrammi per dose) somministrate mediante iniezione sottocutanea ogni 2 settimane

	Peso corporeo (kg)									
Valori basali di IgE (UI/mL)	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	SOMMINISTRAZIONE OGNI 4 SETTIMANE VEDERE TABELLA 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			
>900-1 000	225	300	375	450	525	600				
>1 000-1 100	225	300	375	450	600					
>1 100-1 200	300	300	450	525	600	Dati insufficienti a raccomandare una dose				
>1 200-1 300	300	375	450	525						
>1 300-1 500	300	375	525	600						

*Pesi corporei inferiori a 30 kg non sono stati studiati negli studi clinici principali per CRSwNP.

Durata del trattamento, monitoraggio e aggiustamento della dose

Asma allergico

Xolair è destinato ad un trattamento a lungo termine. Gli studi clinici hanno dimostrato che devono trascorrere almeno 12-16 settimane prima che il trattamento mostri efficacia. Dopo 16 settimane dall'inizio della terapia con Xolair i pazienti devono essere valutati dal proprio medico per verificare l'efficacia del trattamento prima che vengano effettuate ulteriori iniezioni. La decisione di continuare la terapia allo scadere della 16ª°settimana, o in occasioni successive, deve basarsi sull'osservazione di un marcato miglioramento del controllo complessivo dell'asma (vedere paragrafo 5.1. Valutazione complessiva dell'efficacia del trattamento da parte del medico).

Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Negli studi clinici per la CRSwNP, sono state osservate modifiche del punteggio dei polipi nasali (NPS) e del punteggio di congestione nasale (NCS) a 4 settimane. La necessità di una terapia continuativa deve essere periodicamente rivalutata sulla base della gravità della malattia del paziente e del livello di controllo dei sintomi.

Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)
La sospensione del trattamento provoca in genere un ritorno a livelli elevati di IgE libere ed ai sintomi a questo associati. I livelli di IgE totali sono elevati durante il trattamento e restano elevati fino ad un anno dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, una nuova misurazione dei livelli di IgE durante il trattamento non può essere usata come guida per la determinazione della dose. La determinazione della dose dopo un'interruzione del trattamento di durata inferiore ad un anno deve basarsi sui livelli sierici di IgE ottenuti al momento della determinazione iniziale della dose. I livelli di IgE sieriche totali possono essere rimisurati per la determinazione della dose se il trattamento è stato interrotto per un anno o più.

Le dosi devono essere aggiustate in caso di modifiche significative del peso corporeo (vedere Tabelle 2 e 3).

Popolazioni speciali
Anziani (dai 65 anni di età in poi)
Sono disponibili dati limitati sull'utilizzo di omalizumabin pazienti oltre i 65 anni di età ma non vi è prova che i pazienti anziani necessitino di una dose diversa da quella usata nei pazienti adulti più giovani.

Compromissione della funzionalità renale o epatica
Non sono stati effettuati studi sull'effetto della compromissione della funzionalità renale o epatica sulla farmacocinetica di omalizumab. Poiché alle dosi cliniche la *clearance* di omalizumab è dominata dal sistema reticolo-endoteliale (RES), è improbabile che venga alterata dalla compromissione renale o epatica. Pur non essendo raccomandato un particolare aggiustamento della dose, omalizumab deve essere somministrato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
Nell'asma allergico, la sicurezza e l'efficacia di omalizumab in pazienti di età inferiore a 6 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Nella CRSwNP, la sicurezza e l'efficacia di omalizumab in pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Solo per somministrazione sottocutanea. Omalizumab non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

Xolair 300 mg siringa preriempita e tutti i dosaggi di Xolair penna preriempita non devono essere usati nei bambini di età <12 anni. Xolair 75 mg siringa preriempita e Xolair 150 mg siringa preriempita possono essere utilizzati nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con asma allergico.

Se per raggiungere la dose richiesta è necessaria più di una iniezione, le iniezioni devono essere ripartite attraverso due o più siti di iniezione (Tabella 1).

Se il medico lo ritiene appropriato, a partire dalla quarta somministrazione i pazienti senza storia nota di anafilassi possono procedere con l'auto-somministrazione di Xolair o ricevere l'iniezione da parte di un persona che si prende cura di loro (vedere paragrafo 4.4). Il paziente o chi si prende cura di lui deve essere stato istruito ad utilizzare la corretta tecnica di iniezione e a riconoscere i segni e i sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi.

I pazienti o chi si prende cura di loro devono essere stati istruiti ad iniettare l'intero quantitativo di Xolair seguendo le istruzioni per l'uso fornite nel foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Generale

Omalizumab non è indicato per il trattamento delle esacerbazioni asmatiche acute, broncospasmo acuto o stato asmatico.

Omalizumab non è stato studiato in pazienti con sindrome da iperimmunoglobulina E o aspergillosi broncopolmonare allergica nè per la prevenzione di reazioni anafilattiche, incluse quelle provocate da allergia alimentare, dermatite atopica o rinite allergica. Omalizumab non è indicato nel trattamento di queste condizioni.

La terapia con omalizumab non è stata studiata in pazienti con malattie autoimmuni, condizioni mediate da immunocomplessi, o compromissione renale o epatica preesistente (vedere paragrafo 4.2). Occorre prestare cautela nel somministrare omalizumab a queste popolazioni di pazienti.

Dopo aver iniziato la terapia con omalizumab in asma allergico o CRSwNP non è raccomandato interrompere bruscamente il trattamento con corticosteroidi per uso sistemico o inalatorio. Diminuzioni delle dosi di corticosteroidi devono essere effettuate sotto diretta supervisione di un medico e può rendersi necessario effettuarle gradualmente.

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche di tipo I
Con l'assunzione di omalizumab possono verificarsi reazioni allergiche locali o sistemiche di tipo I, comprese anafilassi e shock anafilattico, anche dopo un lungo periodo di trattamento. Tuttavia, la maggior parte di tali reazioni si verifica entro 2 ore dalla prima e successiva iniezione di omalizumab, ma alcune sono insorte oltre le 2 ore e persino oltre le 24 ore dall'iniezione. La maggior parte delle reazioni anafilattiche si è verificata entro le prime 3 dosi di omalizumab. Pertanto, le prime 3 dosi devono essere somministate da un operatore sanitario o sotto la supervisione di un operatore sanitario. Una storia di anafilassi non correlata a omalizumab può essere un fattore di rischio di anafilassi a seguito della somministrazione di omalizumab. Pertanto, ai pazienti con storia nota di anafilassi, omalizumab deve essere somministrato da un operatore sanitario, che deve avere sempre disponibili medicinali per il trattamento delle reazioni anafilattiche per l'uso immediato dopo la somministrazione di omalizumab. Se si verifica una reazione anafilattica o una qualsiasi altra reazione allergica grave, la somministrazione di omalizumab deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziata una terapia adeguata. I pazienti devono essere informati del fatto che tali reazioni sono possibili e che qualora si verificassero deve essere richiesto immediatamente l'intervento di un medico.

Negli studi clinici, in un piccolo numero di pazienti sono stati individuati anticorpi verso omalizumab (vedere paragrafo 4.8). La rilevanza clinica degli anticorpi anti-omalizumab non è bene conosciuta.

Malattia da siero
La malattia da siero e le reazioni simili a quelle della malattia da siero, che sono reazioni allergiche di tipo III ritardate, sono state osservate in pazienti trattati con anticorpi monoclonali umanizzati, compreso l'omalizumab. Il meccanismo fisiopatologico suggerito comprende la formazione e il deposito di immunocomplessi in seguito alla formazione di anticorpi diretti contro omalizumab. Questa evenienza si verifica solitamente dopo 1-5 giorni dalla somministrazione della prima iniezione o di quelle successive, anche dopo una lunga durata del trattamento. I sintomi suggestivi per una malattia da siero comprendono artrite/ artralgia, rash (orticaria o altre forme), febbre e linfadenopatia. Antistaminici e cortisonici possono essere utili nel prevenire o trattare questi disturbi ed i pazienti

devono essere avvisati di segnalare qualsiasi sintomo sospetto.

Sindrome di Churg-Strauss e sindrome ipereosinofila
I pazienti con asma severo possono raramente presentare una sindrome ipereosinofila sistemica o una vasculite eosinofila granulomatosa allergica (sindrome di Churg-Strauss), che vengono entrambe generalmente trattate con corticosteroidi sistemici.

In rari casi, pazienti in terapia con medicinali anti-asma, compreso omalizumab, possono presentare o sviluppare eosinofilia e vasculite sistemiche. Tali eventi sono comunemente associati alla riduzione della terapia orale con corticosteroidi.

I medici devono prestare particolare attenzione a questi pazienti in quanto si possono sviluppare marcata eosinofilia, rash vasculitico, peggioramento dei sintomi polmonari, anormalità dei seni paranasali, complicanze cardiache, e/o neuropatia.

La sospensione di omalizumab deve essere considerata in tutti i casi severi con i suddetti disturbi del sistema immunitario.

Infezioni parassitarie (elminti)

Le IgE possono essere coinvolte nella risposta immunologica ad alcune infezioni da elminti. Nei pazienti con rischio cronico elevato di infezione da elminti, uno studio controllato verso placebo ha dimostrato un leggero aumento del tasso di infezione con omalizumab, sebbene il decorso, la gravità, e la risposta al trattamento dell'infezione fossero inalterati. Il tasso di infezione da elminti nel programma clinico complessivo, che non era stato disegnato per evidenziare tali infezioni, è stato inferiore a 1 su 1 000 pazienti. Tuttavia, può essere giustificato l'impiego di cautela nei pazienti a rischio elevato di infezioni da elminti, in particolare quando viaggiano in aree in cui le infezioni da elminti sono endemiche. Qualora i pazienti non rispondessero al trattamento anti-elminti raccomandato, deve essere considerata la possibilità di sospendere la terapia con omalizumab.

Individui sensibili al lattice (siringa pre-riempita)

Il cappuccio copriago rimovibile della siringa preriempita contiene un derivato del lattice di gomma naturale. Finora nel cappuccio copriago rimovibile non è stato rilevato lattice di gomma naturale. Tuttavia, l'uso di Xolair soluzione iniettabile in siringa preriempita non è stato studiato in individui sensibili al lattice e pertanto vi è un potenziale rischio di reazioni di ipersensibilità che non può essere completamente escluso.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Poiché le IgE possono essere coinvolte nella risposta immunologica ad alcune infezioni da elminti, omalizumab può indirettamente diminuire l'efficacia dei medicinali per il trattamento delle infezioni elmintiche o delle infezioni sostenute da altri parassiti (vedere paragrafo 4.4).

Gli enzimi del citocromo P450, le pompe di efflusso ed i meccanismi di legame alle proteine non sono coinvolti nella clearance dell'omalizumab; pertanto, il potenziale di interazione è limitato. Non sono stati eseguiti studi di interazione tra medicinali o vaccini e omalizumab. Non esistono ragioni farmacologiche tali da aspettarsi che i medicinali comunemente prescritti nel trattamentodi asma o CRSwNP possano interagire con omalizumab.

Asma allergico

Negli studi clinici omalizumab è stato usato comunemente in associazione a corticosteroidi per via inalatoria e orale, beta agonisti per via inalatoria a breve e lunga durata d'azione, antagonisti dei leucotrieni, teofilline e antistaminici orali. Non vi è stata alcuna indicazione riguardo l'alterazione della sicurezza di omalizumab con questi altri medicinali antiasmatici di uso comune. Sono disponibili dati limitati circa l'utilizzo di omalizumab in associazione a immunoterapia specifica (terapia

iposensibilizzante). In uno studio clinico durante il quale omalizumab è stato somministrato in concomitanza ad una immunoterapia, la sicurezza e l'efficacia di omalizumab associato all'immunoterapia specifica non sono risultate diverse da quelle di omalizumab in monoterapia.

Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Negli studi clinici omalizumab è stato usato in concomitanza con mometasone spray intranasale, come da protocollo. Altri medicinali comunemente usati in concomitanza includono altri corticosteroidi intranasali, broncodilatatori, antistaminici, antagonisti del recettore dei leucotrieni, adrenergici/simpaticomimetici e anestetici nasali locali. Non ci sono state indicazioni che la sicurezza di omalizumab sia stata alterata dall'uso concomitante con questi altri medicinali comunemente usati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Una moderata quantità di dati su donne in gravidanza (300-1 000 esiti di gravidanza), basati sul registro delle gravidanze e su segnalazioni spontanee *post-marketing*, indica nessuna tossicità malformativa o feto/neonatale. Uno studio prospettico di registro delle gravidanze (EXPECT) in 250 donne in gravidanza con asma esposte a omalizumab ha evidenziato che la prevalenza di anomalie congenite maggiori è stata simile (8,1 % vs. 8,9%) tra le pazienti dello studio EXPECT e le pazienti con la stessa patologia (asma moderato e severo). L'interpretazione dei dati può essere influenzata dai limiti metodologici dello studio, compresi il campione ridotto e il disegno non randomizzato.

Omalizumab attraversa la barriera placentare. Gli studi sugli animali non indicano tuttavia effetti dannosi diretti o indiretti riguardo alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Nei primati non umani omalizumab è stato associato a riduzione delle piastrine dipendente dall'età, con una sensibilità relativamente maggiore negli animali giovani (vedere paragrafo 5.3).

Se clinicamente necessario, si può considerare l'uso di omalizumab durante la gravidanza.

Allattamento

Le immunoglobuline G (IgG) sono presenti nel latte materno e si può pertanto assumere che omalizumab sia presente nel latte materno. Dati disponibili in primati non umani hanno mostrato l'escrezione di omalizumab nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Lo studio EXPECT, con 154 neonati esposti a omalizumab durante la gravidanza e nel corso dell'allattamento non ha evidenziato effetti avversi nei neonati allattati al seno. L'interpretazione dei dati può essere influenzata dai limiti metodologici dello studio, compresi il campione ridotto e il disegno non randomizzato.

Somministrate oralmente, le proteine dell'immunoglobulina G sono soggette a proteolisi intestinale e hanno scarsa biodisponibilità. Non si prevedono effetti su neonati/lattanti allattati con latte materno. Se clinicamente necessario, si può quindi considerare l'uso di omalizumab durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sulla fertilità nell'uomo per omalizumab. In studi non-clinici in primati non umani specificamente disegnati per valutare l'effetto sulla fertilità, comprensivi di studi sull'accoppiamento, non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile in seguito a somministrazioni ripetute di omalizumab fino a dosi di 75 mg/kg. Inoltre, in uno studio non-clinico separato sulla genotossicità, non sono stati osservati effetti genotossici.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Omalizumab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Riassunto del profilo di sicurezza
Durante gli studi clinici su asma allergico in pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state cefalea e reazioni nel sito di iniezione, comprendenti dolore, gonfiore, eritema e prurito. Negli studi clinici condotti in bambini da 6 a <12 anni di età, le reazioni avverse che sono state segnalate più comunemente sono mal di testa, piressia e dolore addominale superiore. La maggior parte delle reazioni è stata di lieve o moderata gravità. Negli studi clinici su CRSwNP in pazienti di età ≥18 anni, le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state mal di testa, capogiri, artralgia, dolore addominale superiore e reazioni nel sito di iniezione.

Tabella delle reazioni avverse
La Tabella 4 elenca le reazioni avverse registrate negli studi clinici nella popolazione con asma allergico e CRSwNP totale esaminata per la sicurezza trattata con Xolair, secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e per frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100; <1/10), non comune (≥1/1 000; <1/100), raro (≥1/10 000, <1/1 000) e molto raro (<1/10 000). Le reazioni osservate durante l'esperienza *post-marketing* sono elencate con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 4 Reazioni avverse in asma allergico e CRSwNP

Infezioni ed infestazioni	
Non comune Raro	Faringite Infezione parassitaria
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Trombocitopenia idiopatica, inclusi casi severi
Disturbi del sistema immunitario	
Raro Non nota	Reazioni anafilattiche, altre condizioni allergiche gravi, sviluppo di anticorpi anti-omalizumab Malattia da siero, può comprendere febbre e linfadenopatia
Patologie del sistema nervoso	
Comune Non comune	Cefalea* Sincope, parestesia, sonnolenza, capogiri[#]
Patologie vascolari	
Non comune	Ipotensione posturale, rossore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune Raro Non nota	Broncospasmo allergico, tosse Edema della laringe Vasculite granulomatosa allergica (i.e. Sindrome di Churg-Strauss)
Patologie gastrointestinali	
Comune Non comune	Dolore addominale superiore**[#] Segni e sintomi dispeptici, diarrea, nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune Raro Non nota	Fotosensibilità, orticaria, eruzione cutanea, prurito Angioedema Alopecia

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Artralgia†
Raro	Lupus eritematoso sistemico (LES)
Non nota	Mialgia, gonfiore alle articolazioni
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Piressia**
Comune	Reazioni al sito di iniezione quali gonfiore, eritema, dolore, prurito
Non comune	Malessere di tipo influenzale, gonfiore alle braccia, peso aumentato, stanchezza

*: molto comune nei bambini da 6 a <12 anni di età
**: nei bambini da 6 a <12 anni di età
#: comune negli studi sui polipi nasali
†: con nota negli studi su asma allergico

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disturbi del sistema immunitario
Per ulteriori informazioni, vedere il paragrafo 4.4.

Anafilassi
Negli studi clinici le reazioni anafilattiche sono state rare. Tuttavia, i dati raccolti dopo l'autorizzazione del medicinale in seguito ad una ricerca cumulativa nella banca dati sulla sicurezza hanno individuato 898 casi di anafilassi. Sulla base di una esposizione stimata di 566 923 anni paziente, ne risulta una frequenza di segnalazione di circa 0,2%.

Eventi tromboembolici arteriosi (ATE)
In studi clinici controllati e durante analisi ad interim di uno studio osservazionale, è stato osservato uno squilibrio numerico di eventi tromboembolici arteriosi. La definizione dell'endpoint composito ATE comprendeva ictus, attacco ischemico transitorio, infarto miocardico, angina instabile e morte cardiovascolare (compresa la morte per causa sconosciuta). Nell'analisi finale dello studio osservazionale, il tasso di ATE per 1 000 anni paziente è stato 7,52 (115/15 286 anni paziente) per i pazienti trattati con Xolair e 5,12 (51/9 963 anni paziente) per i pazienti di controllo. In un'analisi multivariata di controllo dei fattori basali di rischio cardiovascolare, il rapporto di rischio è stato 1,32 (intervallo di confidenza al 95% 0,91-1,91). In un'analisi separata di studi clinici aggregati che comprendeva tutti gli studi randomizzati in doppio cieco, controllati verso placebo della durata di 8 settimane o più, il tasso di ATE per 1 000 anni paziente è stato 2,69 (5/1 856 anni paziente) per i pazienti trattati con Xolair e 2,38 (4/1 680 anni paziente) per il gruppo in placebo (rapporto dei tassi 1,13, intervallo di confidenza al 95% 0,24-5,71).

Piastrine
Negli studi clinici, pochi pazienti presentavano una conta piastrinica al di sotto del limite inferiore del normale intervallo di laboratorio. Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati casi isolati di trombocitopenia idiopatica, inclusi casi severi.

Infezioni parassitarie
Nei pazienti con rischio cronico elevato di infezioni da elminti, uno studio controllato verso placebo ha evidenziato un leggero aumento numerico del tasso di infezione nel gruppo di pazienti trattati con omalizumab che non era statisticamente significativo. Il decorso, la gravità e la risposta al trattamento delle infezioni sono rimasti inalterati (vedere paragrafo 4.4).

Lupus eritematoso sistemico
Nel corso della sperimentazione clinica e dopo l'autorizzazione del medicinale sono stati riportati casi di lupus eritematoso sistemico (LES) in pazienti con asma da moderato a severo e con orticaria cronica spontanea (Chronic spontaneous orticaria, CSU). La patogenesi del LES non è ancora ben chiara.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

La dose massima tollerata di Xolair non è stata determinata. Dosi singole per via endovenosa fino a 4 000 mg sono state somministrate a pazienti senza evidenza di tossicità dose-limitante. Il più alto dosaggio cumulativo somministrato ai pazienti è stato di 44 000 mg in un periodo di 20 settimane e questo dosaggio non ha provocato alcun effetto acuto inatteso.

In caso di sospetto sovradosaggio, il paziente deve essere mantenuto in osservazione per qualsiasi segno o sintomo anormale. Si deve cercare di istituire un trattamento medico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per uso sistemico, codice ATC: R03DX05

Meccanismo d'azione

Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante che si lega in maniera selettiva all'immunoglobulina E (IgE) umana e previene il legame delle IgE al recettore ad alta affinità FcεRI su basofili e mastociti, riducendo in tal modo la quantità di IgE libera che può innescare la cascata allergica. L'anticorpo è una IgG1 kappa contenente regioni *framework* umane insieme a regioni ipervariabili (*Complementarity-Determining Regions – CDR*) di un anticorpo murino che si lega alle IgE.

Nei soggetti atopici il trattamento con omalizumab riduce anche il numero di recettori FcεRI situati sui basofili. Omalizumab inibisce l'infiammazione IgE mediata, come evidenziato dalla riduzione degli eosinofili nel sangue e nei tessuti e dalla riduzione dei mediatori dell'infiammazione, compresi IL-4, IL-5 e IL-13, da parte di cellule immunitare innate, adattative e cellule non immunitarie

Effetti farmacodinamici

Asma allergico
Il rilascio *in vitro* di istamina dai basofili isolati dai soggetti trattati con omalizumab si è ridotto di circa il 90% a seguito di stimolazione con un allergene rispetto ai valori precedenti al trattamento.

Negli studi clinici in pazienti con asma allergico, i livelli sierici di IgE libere si sono abbassati in maniera dipendente dalla dose entro un'ora dalla prima somministrazione e si sono mantenuti stabili tra una dose e l'altra. Un anno dopo la sospensione della somministrazione di omalizumab, i livelli di IgE sono tornati ai livelli pre-trattamento e non è stato osservato alcun effetto rebound sui livelli di IgE dopo il periodo di eliminazione del medicinale.

Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)
Negli studi clinici in pazienti con CRSwNP, il trattamento con omalizumab ha portato a una riduzione dei livelli serici di IgE libere (circa 95%) e un aumento dei livelli serici di IgE totali, in misura simile a quanto osservato nei pazienti con asma allergico. L'aumento dei livelli serici di IgE totali è dovuto alla formazione di complessi omalizumab-IgE che hanno una velocità di eliminazione più lenta rispetto alle IgE libere.

Efficacia e sicurezza clinica

Asma allergico
Adulti e adolescenti di età ≥12 anni
L'efficacia e la sicurezza di omalizumab sono state dimostrate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 28 settimane (studio 1) che ha coinvolto 419 pazienti con asma allergico severo, di età compresa tra 12 e 79 anni, che presentavano ridotta funzionalità polmonare (prevista FEV_1 40-80%) e scarso controllo della sintomatologia asmatica nonostante il trattamento con corticosteroidi ad alto dosaggio per via inalatoria e un beta2-agonista a lunga durata d'azione. I pazienti eligibili avevano avuto esacerbazioni asmatiche multiple che richiedevano un trattamento con corticosteroidi sistemici oppure erano stati ricoverati in ospedale o erano ricorsi al pronto soccorso a causa di una severa esacerbazione asmatica nel corso dell'anno precedente, nonostante il trattamento continuo con corticosteroidi ad alto dosaggio per via inalatoria e con un beta2-agonista a lunga durata d'azione. Omalizumab per via sottocutanea o il placebo sono stati somministrati come terapia aggiuntiva a >1 000 microgrammi di beclometasone dipropionato (o equivalente) oltre ad un beta2-agonista a lunga durata d'azione. Erano consentite terapie di mantenimento con corticosteroidi orali, teofillina e antagonisti dei leucotrieni (rispettivamente 22%, 27%, e 35% dei pazienti).

La frequenza di esacerbazioni asmatiche che richiedevano un trattamento con dosi relativamente alte di corticosteroidi sistemici rappresentava l'obiettivo primario. Omalizumab ha ridotto la frequenza di esacerbazioni asmatiche del 19% ($p = 0,153$). Ulteriori valutazioni che hanno dimostrato significatività statistica ($p<0,05$) a favore di omalizumab comprendevano riduzioni delle esacerbazioni severe (dove la funzionalità polmonare del paziente era ridotta al di sotto del 60% del valore migliore personale e richiedeva il trattamento con corticosteroidi sistemici) e visite d'emergenza collegate all'asma (comprendenti ricoveri ospedalieri, pronto soccorso, e visite mediche non programmate), e miglioramenti evidenziati nella valutazione complessiva del medico dell'efficacia del trattamento, Qualità della Vita correlata all'Asma (AQL), sintomatologia asmatica e funzionalità polmonare.

Nell'analisi di un sottogruppo, i pazienti con IgE totali pre-trattamento ≥76 UI/mL avevano una maggior probabilità di ottenere un beneficio clinicamente significativo con omalizumab. In questi pazienti dello studio 1 omalizumab ha ridotto la frequenza di esacerbazioni asmatiche del 40% ($p = 0,002$). Inoltre ulteriori pazienti della popolazione con IgE totali ≥76 UI/mL nel programma di omalizumab nell'asma severo avevano avuto risposte clinicamente significative. La Tabella 5 comprende i risultati sull'intera popolazione dello studio 1.

Tabella 5 Risultati dello studio 1

	Intera popolazione dello studio 1	
	Omalizumab N=209	Placebo N=210
Esacerbazioni asmatiche		
Frequenza per periodo di 28 settimane	0,74	0,92
Riduzione %, valore di p per rapporto tra tassi	19,4%, p = 0,153	
Esacerbazioni asmatiche severe		
Frequenza per periodo di 28 settimane	0,24	0,48
Riduzione %, valore di p per rapporto tra tassi	50,1%, p = 0,002	
Visite d'emergenza		
Frequenza per periodo di 28 settimane	0,24	0,43
Riduzione %, valore di p per rapporto tra tassi	43,9%, p = 0,038	
Valutazione complessiva del medico		
% dei pazienti che rispondono*	60,5%	42,8%
Valore di p**	<0,001	
Miglioramento della AQL		
% di pazienti con miglioramento ≥0,5	60,8%	47,8%
Valore di p	0,008	

* marcato miglioramento o controllo completo
** valore di p per la distribuzione generale della valutazione

Lo studio 2 ha valutato l'efficacia e la sicurezza di omalizumab in una popolazione di 312 pazienti con asma allergico severo che combaciava con la popolazione dello studio 1. Il trattamento con omalizumab in questo studio in aperto ha portato ad una riduzione del 61% della frequenza di esacerbazioni asmatiche clinicamente significative rispetto alla sola terapia antiasmatica in corso.

Quattro ulteriori ampi studi supportivi controllati verso placebo della durata da 28 a 52 settimane condotti su 1.722 adulti ed adolescenti (studi 3, 4, 5, 6) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di omalizumab in pazienti con asma persistente severo. La maggior parte dei pazienti non era adeguatamente controllata, tuttavia riceveva una terapia antiasmatica concomitante ridotta rispetto ai pazienti degli studi 1 o 2. Gli studi 3-5 usavano l'esacerbazione come obiettivo primario, mentre lo studio 6 valutava principalmente la riduzione dei corticosteroidi per via inalatoria.

Negli studi 3, 4 e 5 i pazienti trattati con omalizumab presentavano una riduzione della frequenza di esacerbazioni asmatiche rispettivamente del 37,5% (p=0,027), 40,3% (p<0,001) e 57,6% (p<0,001) rispetto al placebo.

Nello studio 6, i pazienti con asma allergico significativamente più grave trattati con omalizumab sono riusciti a ridurre la dose di fluticasone a ≤500 microgrammi/giorno senza deterioramento del controllo dell'asma (60,3%) rispetto al gruppo placebo (45,8%, p<0,05).

La qualità della vita è stata misurata usando il Questionario Juniper Asthma-related Quality of Life. Per tutti i sei studi vi è stato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al basale dei punteggi della qualità della vita per i pazienti omalizumab rispetto al gruppo placebo o al controllo.

Valutazione complessiva dell'efficacia del trattamento da parte del medico:
La valutazione complessiva del medico è stata effettuata in cinque studi sopracitati, come misura

generale del controllo dell'asma espresso dal medico. Il medico ha potuto tener conto del picco di flusso espiratorio (PEF), dei sintomi diurni e notturni, dell'utilizzo dei farmaci di salvataggio, spirometria ed esacerbazioni. In tutti e cinque gli studi, una percentuale significativamente superiore di pazienti trattati con omalizumab è stata ritenuta avere raggiunto un marcato miglioramento o un controllo completo dell'asma rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Bambini da 6 a <12 anni di età
I dati principali a supporto della sicurezza ed efficacia di omalizumab nel gruppo di pazienti da 6 a <12 anni di età provengono da uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (Studio 7).

Lo Studio 7 è uno studio controllato verso placebo che ha incluso uno specifico sottogruppo (N=235) di pazienti come definiti nella presente indicazione, trattati con dosi elevate di corticosteroidi inalatori (≥500 µg/die di fluticasone o equivalente) in aggiunta ad un beta-agonista a lunga durata d'azione.

Una esacerbazione clinicamente significativa è stata definita come un peggioramento dei sintomi dell'asma a giudizio clinico dell'investigatore e comportava il raddoppio rispetto al basale della dose di corticosteroide inalatorio per almeno 3 giorni e/o il trattamento al bisogno con corticosteroidi sistemici (orali o per via endovenosa) per almeno 3 giorni.

Nel sottogruppo specifico di pazienti che hanno ricevuto dosi elevate di corticosteroidi inalatori, il tasso di esacerbazioni dell'asma è risultato significativamente inferiore nel gruppo trattato con omalizumab rispetto al gruppo trattato con placebo. Alla settimana 24, la differenza tra i tassi di esacerbazione nei due gruppi di trattamento è risultata pari ad una riduzione del 34% per i pazienti trattati con omalizumab rispetto al placebo (rapporto tra le percentuali 0,662, p=0,047). Nel secondo periodo di 28 settimane di trattamento in doppio cieco, la differenza tra i tassi di esacerbazione nei due gruppi di trattamento è risultata pari ad una riduzione del 63% per i pazienti trattati con omalizumab rispetto al placebo (rapporto tra le percentuali 0,37, p<0,001).

Nel corso della settimana 52 del periodo di trattamento in doppio cieco (comprendente 24 settimane di trattamento con una dose fissa di steroidi e 28 settimane di trattamento con una dose variabile di steroidi) la differenza nelle percentuali tra i gruppi di trattamento è stata pari ad una riduzione relativa del 50% (rapporto tra le percentuali 0,504, p<0,001) delle esacerbazioni per i pazienti trattati con omalizumab.

Al termine delle 52 settimane di trattamento, il gruppo trattato con omalizumab ha mostrato una maggiore riduzione dell'uso di beta-agonisti al bisogno rispetto al gruppo trattato con placebo, sebbene la differenza tra i due gruppi di trattamento non sia risultata statisticamente significativa. Relativamente alla valutazione globale dell'efficacia del trattamento alla fine del periodo di 52 settimane di trattamento in doppio cieco, nel sottogruppo di pazienti severi con alte dosi di corticosteroidi inalatori in associazione a beta-agonisti a lunga durata d'azione la percentuale di pazienti con efficacia di trattamento valutata "eccellente" è risultata maggiore mentre la percentuale di pazienti con efficacia di trattamento valutata "moderata " o "scarsa" è risultata minore nel gruppo trattato con omalizumab rispetto al gruppo trattato con placebo; la differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente significativa (p<0,001), mentre non è risultata alcuna differenza nella valutazione soggettiva sulla qualità della vita dei pazienti tra il gruppo trattato con omalizumab e il gruppo trattato con placebo.

Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)
La sicurezza e l'efficacia di omalizumab sono state valutate in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo in pazienti con CRSwNP (Tabella 7). I pazienti hanno ricevuto omalizumab o placebo per via sottocutanea ogni 2 o 4 settimane (vedere paragrafo 4.2). Tutti i pazienti hanno ricevuto una terapia di fondo di mometasone intranasale per l'intera durata dello studio. Chirurgia nasale precedente o uso precedente di corticosteroidi sistemici non erano richiesti per l'inclusione negli studi. I pazienti hanno ricevuto omalizumab o placebo per 24 settimane, seguite da un periodo di *follow-up* di 4 settimane. Le caratteristiche demografiche e al basale, comprese le comorbidità allergiche, sono descritte in Tabella 6.

Tabella 6 Caratteristiche demografiche e al basale degli studi clinici sui polipi nasali

Parametro	**Polipi nasali - Studio 1 N=138**	**Polipi nasali - Studio 2 N=127**
Età media (anni) (DS)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% maschile	63,8	65,4
Pazienti con uso di corticosteroide sistemico nell'anno precedente (%)	18,8	26,0
Punteggio endoscopico bilaterale dei polipi nasali (NPS): media (DS), scala 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Punteggio di congestione nasale (NCS): media (DS), scala 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Punteggio del senso dell'olfatto: media (DS), scala 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Punteggio totale SNOT-22: media (DS) scala 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Conta eosinofila (cellule/µL): media (DS)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
IgE totali UI/mL: media (DS)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Asma (%)	53,6	60,6
Lieve (%)	37,8	32,5
Moderato (%)	58,1	58,4
Severo (%)	4,1	9,1
Patologia respiratoria esacerbata da aspirina (%)	19,6	35,4
Rinite allergica	43,5	42,5

DS = deviazione standard; SNOT-22 = questionario del *Sino-Nasal Outcome Test 22*;
IgE = immunoglobulina E; UI = unità internazionali. Per NPS, NCS, e SNOT-22 punteggi elevati indicano una maggiore gravità della malattia.

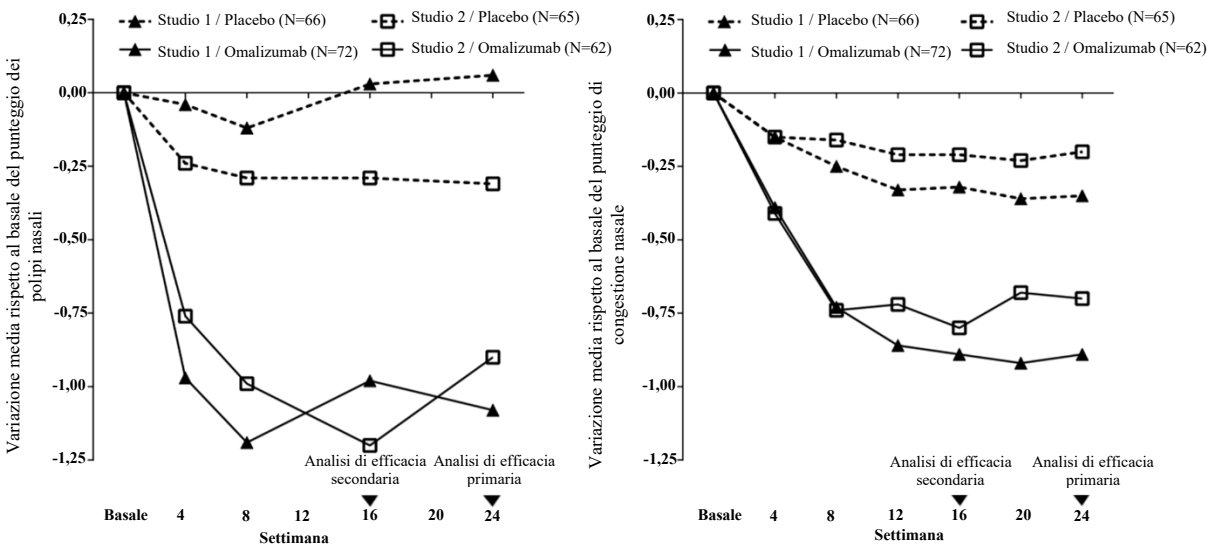
Gli obiettivi co-primari erano il punteggio bilaterale dei polipi nasali (NPS) e il punteggio medio di congestione nasale giornaliera (NCS) alla settimana 24. In entambi gli studi clinici 1 e 2 sui polipi nasali, nei pazienti che hanno ricevuto omalizumab sono stati osservati miglioramenti maggiori rispetto al basale nel NPS e nella media settimanale del NCS alla settimana 24 rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo. I risultati degli studi 1 e 2 nei polipi nasali sono riportati in Tabella 7.

Tabella 7 Cambiamento alla settimana 24 rispetto al basale dei punteggi clinici negli studi polipi nasali 1, polipi nasali 2, e dati aggregati

	Polipi nasali studio 1		Polipi nasali studio 2		Polipi nasali risultati aggregati	
	Placebo	**Omalizumab**	**Placebo**	**Omalizumab**	**Placebo**	**Omalizumab**
N	66	72	65	62	131	134
Punteggio dei polipi nasali						
Media al basale	6,32	6,19	6,09	6.44	6.21	6.31
Variazione media dei LS alla settimana 24	0,06	-1,08	-0,31	-0.90	-0.13	-0.99
Differenza (95% IC)	-1,14 (-1,59, -0,69)		-0,59 (-1,05, -0,12)		-0,86 (-1,18, -0,54)	
Valore *p*	<0,0001		0,0140		<0,0001	
Media settimanale del punteggio di congestione nasale giornaliera						
Media al basale	2,46	2,40	2,29	2.26	2.38	2.34
Variazione media dei LS alla settimana 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0.70	-0.28	-0.80
Differenza (95% IC)	-0,55 (-0,84, -0,25)		-0,50 (-0,80, -0,19)		-0,52 (-0,73, -0,31)	
Valore *p*	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Media al basale	9,33	8,56	8,73	8.37	9.03	8.47
Variazione media dei LS alla settimana 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2.53	-0.77	-2.75
Differenza (95% IC)	-1,91 (-2,85, -0,96)		-2,09 (-3,00, -1,18)		-1,98 (-2,63, -1,33)	
Valore *p*	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Media al basale	60,26	59,82	59,80	59.21	60.03	59.54
Variazione media dei LS alla settimana 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21.59	-7.73	-23.10
Differenza (95% IC)	-16,12 (-21,86, -10,38)		-15,04 (-21,26, -8,82)		-15,36 (-19,57, -11,16)	
Valore *p*	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
(DMI = 8.9)						
UPSIT						
Media al basale	13,56	12,78	13,27	12.87	13.41	12.82
Variazione media dei LS alla settimana 24	0,63	4,44	0,44	4.31	0.54	4.38
Differenza (95% IC)	3,81 (1,38, 6,24)		3,86 (1,57, 6,15)		3,84 (2,17, 5,51)	
Valore *p*	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=minimi quadrati; CI = intervallo di confidenza; TNSS = punteggio totale dei sintomi nasali; SNOT-22 = questionario del *Sino-Nasal Outcome Test 22*; UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test; DMI = differenza minima importante.

Figura 1 Variazione media rispetto al basale del punteggio di congestione nasale e variazione media rispetto al basale del punteggio dei polipi nasali per gruppo di trattamento nello studio 1 e nello studio 2 sui polipi nasali



In un'analisi aggregata pre-specificata del farmaco al bisogno (corticosteroidi sistemici per ≥3 giorni consecutivi o polipectomia nasale) durante il periodo di trattamento di 24 settimane, la proporzione di pazienti che hanno richiesto il farmaco al bisogno è stata inferiore per omalizumab rispetto a placebo (2,3% verso 6,2%, rispettivamente). Il rapporto di probabilità di avere ricevuto il trattamento di soccorso per omalizumab rispetto a placebo è stato 0,38 (95% CI: 0,10, 1,49). In entrambi gli studi non sono stati segnalati casi di chirurgia sino nasale.

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di omalizumab nei pazienti con CRSwNP che hanno partecipato agli studi 1 e 2 sui polipi nasali sono state valutate in uno studio di estensione in aperto. I dati di efficacia di questo studio suggeriscono che il beneficio clinico fornito alla settimana 24 è stato sostenuto fino alla settimana 52. I dati di sicurezza sono stati complessivamente coerenti con il noto profilo di sicurezza di omalizumab.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di omalizumab è stata studiata in pazienti adulti e adolescenti con asma allergico e in pazienti adulti con CRSwNP. Le caratteristiche farmacocinetiche generali sono simili in queste popolazioni di pazienti.

Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea, omalizumab viene assorbito con una biodisponibilità assoluta media del 62%. In seguito alla somministrazione di una dose singola per via sottocutanea in pazienti asmatici adulti ed adolescenti, omalizumab è stato assorbito lentamente, raggiungendo il picco di concentrazione sierica dopo una media di 7-8 giorni. La farmacocinetica di omalizumab è lineare a dosi superiori a 0,5 mg/kg. Dopo dosi multiple di omalizumab, le aree sotto la curva concentrazione sierica-tempo dal Giorno 0 al Giorno 14 allo stato stazionario sono state fino a 6 volte quelle registrate dopo la prima dose.

La somministrazione di Xolair sia in formulazione liquida che liofilizzata ha portato a un simile profilo di concentrazione-tempo di omalizumab nel siero.

Distribuzione

In vitro, omalizumab forma complessi di dimensioni limitate con le IgE. Complessi di precipitazione e

complessi di peso molecolare superiore a un milione di dalton non sono stati osservati *in vitro* o *in vivo*. Il volume apparente di distribuzione nei pazienti dopo somministrazione sottocutanea è stato di 78 ± 32 mL/kg.

Eliminazione

La clearance dell'omalizumab coinvolge i processi di clearance delle IgG nonchè la clearance tramite legami specifici e formazione di complessi con il suo ligando bersaglio, IgE. L'eliminazione per via epatica delle IgG comprende la degradazione nel sistema reticoloendoteliale e nelle cellule endoteliali. Le IgG immodificate vengono inoltre escrete nella bile. Nei pazienti asmatici l'emivita di eliminazione sierica dell'omalizumab è in media di 26 giorni, con clearance apparente media di 2,4 ± 1,1 mL/kg/giorno. Inoltre, il raddoppiamento del peso corporeo ha approssimativamente raddoppiato la clearance apparente.

Caratteristiche in popolazioni di pazienti

Età, Razza/etnia Sesso, Indice di massa corporea
È stata analizzata la farmacocinetica di popolazione di omalizumab al fine di valutare gli effetti delle caratteristiche demografiche. Le analisi di questi dati limitati indicano che non è necessario un aggiustamento della dose in base ad età (6-76 anni per i pazienti con asma allergico; 18-75 anni per i pazienti con CRSwNP), razza/etnia, sesso o indice di massa corporea (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale ed epatica
Non esistono dati di farmacocinetica o farmacodinamica in pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La sicurezza di omalizumab è stata studiata nelle scimmie cynomolgus, dato che omalizumab si lega alle IgE delle scimmie cynomolgus ed umane con simile affinità. Anticorpi all'omalizumab sono stati ritrovati in alcune scimmie in seguito a somministrazione sottocutanea o endovenosa ripetuta. Tuttavia, non è stata osservata tossicità apparente, quale malattia mediata da immunocomplessi o citotossicità complemento-dipendente. Non è stata osservata una risposta anafilattica dovuta alla degranulazione dei mastociti nelle scimmie cynomolgus.

La somministrazione cronica di omalizumab fino a dosi di 250 mg/kg (almeno 14 volte la massima dose clinica raccomandata in mg/kg secondo la tabella sulle dosi raccomandate) è stata ben tollerata nei primati non umani (animali sia adulti che giovani), con eccezione di una diminuzione della conta piastrinica legata alla dose e dipendente dall'età, con maggior sensibilità negli animali giovani. La concentrazione sierica necessaria per ottenere una riduzione del 50% delle piastrine rispetto al basale nelle scimmie cynomolgus adulte era approssimativamente da 4 a 20 volte più elevata rispetto alle concentrazioni sieriche cliniche massime previste. Inoltre sono state osservate emorragie acute ed infiammazioni ai siti di iniezione nelle scimmie cynomolgus.

Non sono stati condotti studi formali di cancerogenesi con omalizumab.

Negli studi di riproduzione nelle scimmie cynomolgus, dosi sottocutanee fino a 75 mg/kg per settimana (almeno 8 volte la massima dose clinica raccomandata in mg/kg per un periodo di 4 settimane) non hanno provocato tossicità materna, embriotossicità o teratogenicità, se somministrate durante tutto il periodo di organogenesi e non hanno provocato effetti avversi sulla crescita fetale o neonatale, se somministrate durante la tarda gestazione, il parto e l'allattamento.

Omalizumab è escreto nel latte materno delle scimmie cynomolgus. I livelli di omalizumab rilevati nel latte erano pari allo 0,15% della concentrazione sierica materna.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Arginina cloridrato
Istidina cloridrato monoidrato
Istidina
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

Il prodotto può essere tenuto per un totale di 48 ore a 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Xolair 75 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita (ago presaldato calibro 26, protezione blu)

Xolair 75 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita si presenta come 0,5 mL di soluzione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con ago presaldato calibro 26 (acciao inossidabile), stantuffo (tipo I) e cappuccio copriago.

Formato delle confezioni: confezioni contenenti 1 siringa preriempita e confezioni multiple contenenti 4 (4 x 1) o 10 (10 x 1) siringhe preriempite.

Xolair 75 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita (ago presaldato calibro 27, stantuffo blu)

Xolair 75 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita si presenta come 0,5 mL di soluzione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con ago presaldato calibro 27 (acciao inossidabile), stantuffo (tipo I) e cappuccio copriago.

Formato delle confezioni: confezioni contenenti 1 siringa preriempita e confezioni multiple contenenti 3 (3 x 1) o 6 (6 x 1) siringhe preriempite.

Xolair 75 mg soluzione per iniezione in penna preriempita

Xolair 75 mg soluzione per iniezione in penna preriempita si presenta come 0,5 mL di soluzione in una penna preriempita (vetro tipo I) con ago presaldato calibro 27 (acciao inossidabile), stantuffo (tipo I) e cappuccio copriago.

Formato delle confezioni: confezioni contenenti 1 penna preriempita e confezioni multiple contenenti 3 (3 x 1) o 6 (6 x 1) penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Siringa preriempita

La siringa preriempita monouso è per uso individuale. Deve essere estratta dal frigorifero 30 minuti prima dell'iniezione al fine di raggiungere la temperatura ambiente.

Penna preriempita

La penna preriempita monouso è per uso individuale. Deve essere estratta dal frigorifero 30 minuti prima dell'iniezione al fine di raggiungere la temperatura ambiente.

Istruzione per lo smaltimento

Gettare immediatamente la siringa o la penna utilizzata nell'apposito contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Xolair 75 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita

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
EU/1/05/319/031
EU/1/05/319/032

Xolair 75 mg soluzione per iniezione in penna preriempita

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 ottobre 2005
Data del rinnovo più recente: 22 giugno 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Xolair 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Xolair 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Xolair 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Xolair 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ciascuna siringa preriempita contiene 150 mg di omalizumab* in 1 mL di soluzione.

Xolair 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ciascuna siringa preriempita contiene 300 mg di omalizumab* in 2 mL di soluzione.

Xolair 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ciascuna penna preriempita contiene 150 mg di omalizumab* in 1 mL di soluzione.

Xolair 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ciascuna penna preriempita contiene 300 mg di omalizumab* in 2 mL di soluzione.

*Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto in una linea cellulare ovarica di criceto cinese (CHO) con la tecnologia DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile)

Soluzione limpida o leggermente opalescente, da incolore a giallo-brunastro pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma allergico

Xolair è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età compresa tra 6 e <12 anni.

Il trattamento con Xolair deve essere considerato solo per i pazienti con asma di accertata natura IgE (immunoglobulina E) mediata (vedere paragrafo 4.2).

Adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni)
Xolair è indicato, come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con asma allergico severo persistente che al test cutaneo o di reattività *in* vitro sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno ridotta funzionalità polmonare (FEV_1 <80%) nonché frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche severe ripetute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

Bambini (da 6 a <12 anni di età)
Xolair è indicato, come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con asma allergico severo persistente che al test cutaneo o di reattività *in vitro* sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche severe ripetute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Xolair è indicato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti (età pari o superiore a 18 anni) con CRSwNP severa per i quali la terapia con i cortidosterodi intranasali non fornisce un controllo adeguato della malattia.

Orticaria cronica spontanea (CSU)

Xolair è indicato, come terapia aggiuntiva, per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea in pazienti adulti e adolescenti (età pari o superiore a 12 anni) con risposta inadeguata al trattamento con antistaminici H1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento di asma persistente severo, rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP) o orticaria cronica spontanea.

Posologia

Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSNwNP)
Il dosaggio per asma allergico e CRSwNP segue gli stessi principi di dosaggio. La dose appropriata e la frequenza di somministrazione di omalizumab per queste condizioni sono determinate dai livelli di IgE basali (UI/mL), rilevati prima di iniziare il trattamento, e dal peso corporeo (kg). Prima della somministrazione della dose iniziale, i pazienti devono determinare i propri livelli di IgE mediante qualsiasi test disponibile in commercio per le IgE sieriche totali al fine della definizione della loro dose. Sulla base di queste determinazioni possono essere necessari per ciascuna somministrazione da 75 a 600 mg di omalizumab in 1-4 iniezioni.

Nei pazienti con asma allergico e livelli di IgE al basale inferiori a 76 UI/mL è meno probabile osservare dei benefici (vedere paragrafo 5.1). Prima di iniziare la terapia il medico deve accertarsi che i pazienti adulti e adolescenti con livelli di IgE inferiori a 76 UI/mL ed i bambini (da 6 a < 12 anni) con livelli di IgE inferiori a 200 UI/mL abbiano inequivocabile reattività *in vitro* (RAST) ad un allergene perenne.

Vedere la Tabella 1 per la conversione e le Tabelle 2 e 3 per la determinazione della dose.

Omalizumab non deve essere somministrato ai pazienti i cui livelli di IgE basali o peso corporeo in chilogrammi non rientrano nei limiti della tabella dei dosaggi.

La dose massima raccomandata è di 600 mg di omalizumab ogni due settimane.

Tabella 1 Conversione dalla dose a numero di siringhe/penne preriempite*, numero di iniezioni e volume totale iniettato con ciascuna somministrazione**

Dose (mg)	Numero di siringhe/penne*			Numero di iniezioni	Volume totale iniettato (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 siringa preriempita e tutti i dosaggi di Xolair penna preriempita non devono essere usati in pazienti di età <12 anni.
**Questa tabella indica il numero minimo di iniezioni per paziente; per ottenere la dose desiderata sono tuttavia possibili altre combinazioni di dosaggio con siringhe/penne.

Tabella 2 SOMMINISTRAZIONE OGNI 4 SETTIMANE. Dosi di omalizumab (milligrammi per dose) somministrate mediante iniezione sottocutanea ogni 4 settimane

	Peso corporeo (kg)									
Valori basali di IgE (UI/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	SOMMINISTRAZIONE OGNI 2 SETTIMANE VEDERE TABELLA 3									
>900-1 000										
>1 000-1 100										

*Pesi corporei inferiori a 30 kg non sono stati studiati negli studi clinici principali per CRSwNP.

Tabella 3 SOMMINISTRAZIONE OGNI 2 SETTIMANE. Dosi di omalizumab (milligrammi per dose) somministrate mediante iniezione sottocutanea ogni 2 settimane

	Peso corporeo (kg)									
Valori basali di IgE (UI/mL)	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	SOMMINISTRAZIONE OGNI 4 SETTIMANE VEDERE TABELLA 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			
>900-1 000	225	300	375	450	525	600				
>1 000-1 100	225	300	375	450	600					
>1 100-1200	300	300	450	525	600	Dati insufficienti a raccomandare una dose				
>1 200-1 300	300	375	450	525						
>1 300-1 500	300	375	525	600						

*Pesi corporei inferiori a 30 kg non sono stati studiati negli studi clinici principali per CRSwNP.

Durata del trattamento, monitoraggio e aggiustamento della dose

Asma allergico

Xolair è destinato ad un trattamento a lungo termine. Gli studi clinici hanno dimostrato che devono trascorrere almeno 12-16 settimane prima che il trattamento mostri efficacia. Dopo 16 settimane dall'inizio della terapia con Xolair i pazienti devono essere valutati dal proprio medico per verificare l'efficacia del trattamento prima che vengano effettuate ulteriori iniezioni. La decisione di continuare la terapia allo scadere della 16ª°settimana, o in occasioni successive, deve basarsi sull'osservazione di un marcato miglioramento del controllo complessivo dell'asma (vedere paragrafo 5.1. Valutazione complessiva dell'efficacia del trattamento da parte del medico).

Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Negli studi clinici per la CRSwNP, sono state osservate modifiche del punteggio dei polipi nasali (NPS) e del punteggio di congestione nasale (NCS) a 4 settimane. La necessità di una terapia continuativa deve essere periodicamente rivalutata sulla base della gravità della malattia del paziente e del livello di controllo dei sintomi.

Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)
La sospensione del trattamento provoca in genere un ritorno a livelli elevati di IgE libere ed ai sintomi a questo associati. I livelli di IgE totali sono elevati durante il trattamento e restano elevati fino ad un anno dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, una nuova misurazione dei livelli di IgE durante il trattamento non può essere usata come guida per la determinazione della dose. La determinazione della dose dopo un'interruzione del trattamento di durata inferiore ad un anno deve basarsi sui livelli sierici di IgE ottenuti al momento della determinazione iniziale della dose. I livelli di IgE sieriche totali possono essere rimisurati per la determinazione della dose se il trattamento è stato interrotto per un anno o più.

Le dosi devono essere aggiustate in caso di modifiche significative del peso corporeo (vedere Tabelle 2 e 3).

Orticaria cronica spontanea (CSU)
La dose raccomandata è 300 mg per iniezione sottocutanea ogni quattro settimane. Ciascuna dose da 300 mg è somministrata come una iniezione sottocutanea da 300 mg o come due iniezioni sottocutanee da 150 mg.

Si consiglia ai prescrittori di rivalutare periodicamente la necessità di continuare la terapia.

L'esperienza da studi clinici di trattamento a lungo termine in questa indicazione è descritta nel paragrafo 5.1.

<u>*Popolazioni speciali*</u>
Anziani (dai 65 anni di età in poi)
Sono disponibili dati limitati sull'utilizzo di omalizumab in pazienti oltre i 65 anni di età ma non vi è prova che i pazienti anziani necessitino di una dose diversa da quella usata nei pazienti adulti più giovani.

Compromissione della funzionalità renale o epatica
Non sono stati effettuati studi sull'effetto della compromissione della funzionalità renale o epatica sulla farmacocinetica di omalizumab. Poiché alle dosi cliniche la *clearance* di omalizumab è dominata dal sistema reticolo-endoteliale (RES), è improbabile che venga alterata dalla compromissione renale o epatica. Pur non essendo raccomandato un particolare aggiustamento della dose, omalizumab deve essere somministrato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
Nell'asma allergico, la sicurezza e l'efficacia di omalizumab in pazienti di età inferiore a 6 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Nella CRSwNP, la sicurezza e l'efficacia di omalizumab in pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.Non ci sono dati disponibili.

Nella CSU, la sicurezza e l'efficacia di omalizumab in pazienti di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

<u>Modo di somministrazione</u>

Solo per somministrazione sottocutanea. Omalizumab non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

Xolair 300 mg siringa preriempita e tutti i dosaggi di Xolair penna preriempita non devono essere usati nei bambini di età <12 anni. Xolair 75 mg siringa preriempita e Xolair 150 mg siringa preriempita possono essere utilizzati nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con asma allergico.

Se per raggiungere la dose richiesta è necessaria più di una iniezione, le iniezioni devono essere ripartite attraverso due o più siti di iniezione (Tabella 1).

Se il medico lo ritiene appropriato, a partire dalla quarta somministrazione i pazienti senza storia nota di anafilassi possono procedere con l'auto-somministrazione di Xolair o ricevere l'iniezione da parte di un persona che si prende cura di loro (vedere paragrafo 4.4). Il paziente o chi si prende cura di lui deve essere stato istruito ad utilizzare la corretta tecnica di iniezione e a riconoscere i segni e i sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi.

I pazienti o chi si prende cura di loro devono essere stati istruiti ad iniettare l'intero quantitativo di Xolair seguendo le istruzioni per l'uso fornite nel foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Generale

Omalizumab non è indicato per il trattamento delle esacerbazioni asmatiche acute, broncospasmo acuto o stato asmatico.

Omalizumab non è stato studiato in pazienti con sindrome da iperimmunoglobulina E o aspergillosi broncopolmonare allergica nè per la prevenzione di reazioni anafilattiche, incluse quelle provocate da allergia alimentare, dermatite atopica o rinite allergica. Omalizumab non è indicato nel trattamento di queste condizioni.

La terapia con omalizumab non è stata studiata in pazienti con malattie autoimmuni, condizioni mediate da immunocomplessi, o compromissione renale o epatica preesistente (vedere paragrafo 4.2). Occorre prestare cautela nel somministrare omalizumab a queste popolazioni di pazienti.

Dopo aver iniziato la terapia con omalizumab in asma allergico o CRSwNP non è raccomandato interrompere bruscamente il trattamento con corticosteroidi per uso sistemico o inalatorio. Diminuzioni delle dosi di corticosteroidi devono essere effettuate sotto diretta supervisione di un medico e può rendersi necessario effettuarle gradualmente.

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche di tipo I
Con l'assunzione di omalizumab possono verificarsi reazioni allergiche locali o sistemiche di tipo I, comprese anafilassi e shock anafilattico, anche dopo un lungo periodo di trattamento. Tuttavia, la maggior parte di tali reazioni si verifica entro 2 ore dalla prima e successiva iniezione di omalizumab, ma alcune sono insorte oltre le 2 ore e persino oltre le 24 ore dall'iniezione. La maggior parte delle reazioni anafilattiche si è verificata entro le prime 3 dosi di omalizumab. Pertanto, le prime 3 dosi devono essere somministrate da un operatore sanitario o sotto la supervisione di un operatore sanitario. Una storia di anafilassi non correlata a omalizumab può essere un fattore di rischio di anafilassi a seguito della somministrazione di omalizumab. Pertanto, ai pazienti con storia nota di anafilassi, omalizumab deve essere somministrato da un operatore sanitario, che deve avere sempre disponibili medicinali per il trattamento delle reazioni anafilattiche per l'uso immediato dopo la somministrazione di omalizumab. Se si verifica una reazione anafilattica o una qualsiasi altra reazione allergica grave, la somministrazione di omalizumabr deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziata una terapia adeguata. I pazienti devono essere informati del fatto che tali reazioni sono possibili e che qualora si verificassero deve essere richiesto immediatamente l'intervento di un medico.

Negli studi clinici, in un piccolo numero di pazienti sono stati individuati anticorpi verso omalizumab (vedere paragrafo 4.8). La rilevanza clinica degli anticorpi anti-omalizumab non è bene conosciuta.

Malattia da siero
La malattia da siero e le reazioni simili a quelle della malattia da siero, che sono reazioni allergiche di tipo III ritardate, sono state osservate in pazienti trattati con anticorpi monoclonali umanizzati, compreso l'omalizumab. Il meccanismo fisiopatologico suggerito comprende la formazione e il deposito di immunocomplessi in seguito alla formazione di anticorpi diretti contro omalizumab. Questa evenienza si verifica solitamente dopo 1-5 giorni dalla somministrazione della prima iniezione o di quelle successive, anche dopo una lunga durata del trattamento. I sintomi suggestivi per una malattia da siero comprendono artrite/ artralgia, rash (orticaria o altre forme), febbre e linfadenopatia. Antistaminici e cortisonici possono essere utili nel prevenire o trattare questi disturbi ed i pazienti devono essere avvisati di segnalare qualsiasi sintomo sospetto.

Sindrome di Churg-Strauss e sindrome ipereosinofila
I pazienti con asma severo possono raramente presentare una sindrome ipereosinofila sistemica o una vasculite eosinofila granulomatosa allergica (sindrome di Churg-Strauss), che vengono entrambe generalmente trattate con corticosteroidi sistemici.

In rari casi, pazienti in terapia con medicinali anti-asma, compreso omalizumab, possono presentare o sviluppare eosinofilia e vasculite sistemiche. Tali eventi sono comunemente associati alla riduzione della terapia orale con corticosteroidi.

I medici devono prestare particolare attenzione a questi pazienti in quanto si possono sviluppare marcata eosinofilia, rash vasculitico, peggioramento dei sintomi polmonari, anormalità dei seni paranasali, complicanze cardiache, e/o neuropatia.

La sospensione di omalizumab deve essere considerata in tutti i casi severi con i suddetti disturbi del sistema immunitario.

Infezioni parassitarie (elminti)

Le IgE possono essere coinvolte nella risposta immunologica ad alcune infezioni da elminti. Nei pazienti con rischio cronico elevato di infezione da elminti, uno studio controllato verso placebo in pazienti allergici ha dimostrato un leggero aumento del tasso di infezione con omalizumab, sebbene il decorso, la gravità, e la risposta al trattamento dell'infezione fossero inalterati. Il tasso di infezione da elminti nel programma clinico complessivo, che non era stato disegnato per evidenziare tali infezioni, è stato inferiore a 1 su 1 000 pazienti. Tuttavia, può essere giustificato l'impiego di cautela nei pazienti a rischio elevato di infezioni da elminti, in particolare quando viaggiano in aree in cui le infezioni da elminti sono endemiche. Qualora i pazienti non rispondessero al trattamento anti-elminti raccomandato, deve essere considerata la possibilità di sospendere la terapia con omalizumab.

Individui sensibili al lattice (siringa preriempita)

Il cappuccio copriago rimovibile della siringa preriempita contiene un derivato del lattice di gomma naturale. Finora nel cappuccio copriago rimovibile non è stato rilevato lattice di gomma naturale. Tuttavia, l'uso di Xolair soluzione iniettabile in siringa preriempita non è stato studiato in individui sensibili al lattice e pertanto vi è un potenziale rischio di reazioni di ipersensibilità che non può essere completamente escluso.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Poiché le IgE possono essere coinvolte nella risposta immunologica ad alcune infezioni da elminti, omalizumab può indirettamente diminuire l'efficacia dei medicinali per il trattamento delle infezioni elmintiche o delle infezioni sostenute da altri parassiti (vedere paragrafo 4.4).

Gli enzimi del citocromo P450, le pompe di efflusso ed i meccanismi di legame alle proteine non sono coinvolti nella clearance dell'omalizumab; pertanto, il potenziale di interazione è limitato. Non sono stati eseguiti studi di interazione tra medicinali o vaccini e omalizumab. Non esistono ragioni farmacologiche tali da aspettarsi che i medicinali comunemente prescritti nel trattamento di asma, CRSwNP o CSU possano interagire con omalizumab.

Asma allergico

Negli studi clinici omalizumab è stato usato comunemente in associazione con corticosteroidi per via inalatoria e orale, beta agonisti per via inalatoria a breve e lunga durata d'azione, antagonisti dei leucotrieni, teofilline e antistaminici orali. Non vi è stata alcuna indicazione riguardo l'alterazione della sicurezza di omalizumab con questi altri medicinali antiasmatici di uso comune. Sono disponibili dati limitati circa l'utilizzo di omalizumab in associazione a immunoterapia specifica (terapia iposensibilizzante). In uno studio clinico durante il quale omalizumab è stato somministrato in concomitanza ad una immunoterapia, la sicurezza e l'efficacia di omalizumab associato all'immunoterapia specifica non sono risultate diverse da quelle di omalizumab in monoterapia.

Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Negli studi clinici omalizumab è stato usato in concomitanza con mometasone spray intranasale, come da protocollo. Altri medicinali comunemente usati in concomitanza includono altri corticosteroidi intranasali, broncodilatatori, antistaminici, antagonisti del recettore dei leucotrieni, adrenergici/simpaticomimetici e anestetici nasali locali. Non ci sono state indicazioni che la sicurezza di omalizumab sia stata alterata dall'uso concomitante con questi altri medicinali comunemente usati.

Orticaria cronica spontanea (CSU)

In studi clinici nella CSU, omalizumab è stato utilizzato in associazione con antistaminici (anti-H1, anti-H2) e antagonisti dei recettori leucotrienici (LTRA). Non vi è stata alcuna evidenza di alterazione della sicurezza di omalizumab quando utilizzato con questi medicinali rispetto al suo noto profilo di sicurezza nell'asma allergico. Inoltre un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha mostrato effetti rilevanti degli antistaminici H2 e dei LTRA sulla farmacocinetica di omalizumab (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
Studi clinici nella CSU hanno incluso alcuni pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni che assumevano omalizumab in associazione con antistaminici (anti-H1, anti-H2) e LTRA. Non sono stati condotti studi in bambini al di sotto dei 12 anni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Una moderata quantità di dati su donne in gravidanza (300-1 000 esiti di gravidanza), basati sul registro delle gravidanze e su segnalazioni spontanee *post-marketing*, indica nessuna tossicità malformativa o feto/neonatale. Uno studio prospettico di registro delle gravidanze (EXPECT) in 250 donne in gravidanza con asma esposte a omalizumab ha evidenziato che la prevalenza di anomalie congenite maggiori è stata simile (8,1 % vs. 8,9%) tra le pazienti dello studio EXPECT e le pazienti con la stessa patologia (asma moderato e severo). L'interpretazione dei dati può essere influenzata dai limiti metodologici dello studio, compresi il campione ridotto e il disegno non randomizzato.

Omalizumab attraversa la barriera placentare. Gli studi sugli animali non indicano tuttavia effetti dannosi diretti o indiretti riguardo alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Nei primati non umani omalizumab è stato associato a riduzione delle piastrine dipendente dall'età, con una sensibilità relativamente maggiore negli animali giovani (vedere paragrafo 5.3).

Se clinicamente necessario, si può considerare l'uso di omalizumab durante la gravidanza.

Allattamento

Le immunoglobuline G (IgG) sono presenti nel latte materno e si può pertanto assumere che omalizumab sia presente nel latte materno. Dati disponibili in primati non umani hanno mostrato l'escrezione di omalizumab nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Lo studio EXPECT, con 154 neonati esposti a omalizumab durante la gravidanza e nel corso dell'allattamento non ha evidenziato effetti avversi nei neonati allattati al seno. L'interpretazione dei dati può essere influenzata dai limiti metodologici dello studio, compresi il campione ridotto e il disegno non randomizzato.

Somministrate oralmente, le proteine dell'immunoglobulina G sono soggette a proteolisi intestinale e hanno scarsa biodisponibilità. Non si prevedono effetti su neonati/lattanti allattati con latte materno. Se clinicamente necessario, si può quindi considerare l'uso di omalizumab durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sulla fertilità nell'uomo per omalizumab. In studi non-clinici in primati non umani specificamente disegnati per valutare l'effetto sulla fertilità, comprensivi di studi sull'accoppiamento, non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile in seguito a somministrazioni ripetute di omalizumab fino a dosi di 75 mg/kg. Inoltre, in uno studio non-clinico separato sulla genotossicità, non sono stati osservati effetti genotossici.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Omalizumab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Riassunto del profilo di sicurezza
Durante gli studi clinici su asma allergico in pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state cefalea e reazioni nel sito di iniezione, comprendenti dolore, gonfiore, eritema, prurito. Negli studi clinici condotti in bambini da 6 a <12 anni di età, le reazioni avverse che sono state segnalate più comunemente sono mal di testa, piressia e dolore addominale superiore. La maggior parte delle reazioni è stata di lieve o moderata gravità. Negli studi clinici su CRSwNP in pazienti di età ≥18 anni, le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state mal di testa, capogiri, artralgia, dolore addominale superiore e reazioni nel sito di iniezione.

Elenco delle reazioni avverse
La Tabella 4 elenca le reazioni avverse registrate negli studi clinici nella popolazione con asma allergico e CRSwNP totale esaminata per la sicurezza trattata con Xolair, secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e per frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100; <1/10), non comune (≥1/1 000; <1/100), raro (≥1/10 000, <1/1 000) e molto raro (<1/10 000). Le reazioni osservate durante l'esperienza *post-marketing* sono elencate con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 4 Reazioni avverse in asma allergico e CRSwNP

Infezioni ed infestazioni	
Non comune	Faringite
Raro	Infezione parassitaria
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Trombocitopenia idiopatica, inclusi casi severi
Disturbi del sistema immunitario	
Raro	Reazioni anafilattiche, altre condizioni allergiche gravi, sviluppo di anticorpi anti-omalizumab
Non nota	Malattia da siero, può comprendere febbre e linfadenopatia
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Cefalea*
Non comune	Sincope, parestesia, sonnolenza, capogiri[#]
Patologie vascolari	
Non comune	Ipotensione posturale, rossore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Broncospasmo allergico, tosse
Raro	Edema della laringe
Non nota	Vasculite granulomatosa allergica (i.e. Sindrome di Churg-Strauss)
Patologie gastrointestinali	
Comune	Dolore addominale superiore**,[#]
Non comune	Segni e sintomi dispeptici, diarrea, nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Fotosensibilità, orticaria, eruzione cutanea, prurito
Raro	Angioedema
Non nota	Alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Artralgia†
Raro	Lupus eritematoso sistemico (LES)
Non nota	Mialgia, gonfiore alle articolazioni
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Piressia**
Comune	Reazioni al sito di iniezione quali gonfiore, eritema, dolore, prurito
Non comune	Malessere di tipo influenzale, gonfiore alle braccia, peso aumentato, stanchezza

*: molto comune nei bambini da 6 a <12 anni di età
**: nei bambini da 6 a <12 anni di età
[#]: comune negli studi sui polipi nasali
†: non nota negli studi su asma allergico

Orticaria cronica spontanea (CSU)

Riassunto del profilo di sicurezza
La sicurezza e la tollerabilità di omalizumab sono state studiate con dosi di 75 mg, 150 mg e 300 mg ogni quattro settimane in 975 pazienti con CSU, 242 dei quali trattati con placebo. Complessivamente, 733 pazienti sono stati trattati con omalizumab fino a 12 settimane e 490 pazienti fino a 24 settimane. Di questi, 412 pazienti sono stati trattati fino a 12 settimane e 333 pazienti sono stati trattati fino a 24 settimane alla dose di 300 mg.

Elenco delle reazioni avverse
Una tabella separata (Tabella 5) mostra le reazioni avverse per l'indicazione CSU derivanti da differenze di dose e di popolazioni trattate (con fattori di rischio, comorbidità, trattamenti concomitanti e età significativamente differenti [es. studi nell'asma includevano bambini di età

compresa tra 6-12 anni]).

La tabella 5 elenca le reazioni avverse (eventi verificatisi in ≥1% di pazienti in ogni gruppo di trattamento e ≥2% più frequentemente in ogni gruppo di trattamento con omalizumab rispetto al placebo (dopo revisione medica)) riportate con 300 mg nei tre studi aggregati di fase III. Le reazioni avverse presentate sono divise in due gruppi: quelle individuate nei periodi di trattamento a12 settimane e a 24 settimane.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi. All'interno di ciascuna classe per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate sulla base della frequenza, riportando per prime le reazioni più frequenti. La corrispondente classe di frequenza per ciascuna reazione avversa si basa sulla seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100; <1/10); non comune (≥1/1 000;<1/100); raro (≥1/10 000; <1/1 000); molto raro (<1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 5 Reazioni avverse da dati di sicurezza aggregati per CSU (da giorno 1 a settimana 24) con 300 mg di omalizumab

Settimana 12	**Studi 1, 2 e 3 aggregati con omalizumab**		**Categoria di frequenza**
	Placebo N=242	300 mg N=412	
Infezioni ed infestazioni			
Sinusite	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Comune
Patologie del sistema nervoso			
Cefalea	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e connettivale			
Artralgia	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Reazione a livello del sito di iniezione*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Comune
Settimana 24	**Studi 1 e 3 aggregati con omalizumab**		**Categoria di frequenza**
	Placebo N=163	300 mg N=333	
Infezioni ed infestazioni			
Infezione delle vie respiratorie superiori	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Comune

* pur non mostrando una differenza rispetto al placebo del 2%, le reazioni a livello del sito di iniezione sono state incluse in quanto tutti i casi sono stati valutati come causalmente correlati al trattamento in studio

In uno studio di 48 settimane, 81 pazienti con CSU hanno ricevuto 300 mg di omalizumab ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.1). Il profilo di sicurezza dell'uso a lungo termine è risultato simile al profilo di sicurezza osservato negli studi di 24 settimane nella CSU.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disturbi del sistema immunitario
Per ulteriori informazioni, vedere il paragrafo 4.4.

Anafilassi
Negli studi clinici le reazioni anafilattiche sono state rare. Tuttavia, i dati raccolti dopo l'autorizzazione del medicinale in seguito ad una ricerca cumulativa nella banca dati sulla sicurezza hanno individuato 898 casi di anafilassi. Sulla base di una esposizione stimata di 566 923 anni paziente, ne risulta una frequenza di segnalazione di circa 0,2%.

Eventi tromboembolici arteriosi (ATE)
In studi clinici controllati e durante analisi ad interim di uno studio osservazionale, è stato osservato uno squilibrio numerico di eventi tromboembolici arteriosi. La definizione dell'endpoint composito ATE comprendeva ictus, attacco ischemico transitorio, infarto miocardico, angina instabile e morte cardiovascolare (compresa la morte per causa sconosciuta). Nell'analisi finale dello studio osservazionale, il tasso di ATE per 1 000 anni paziente è stato 7,52 (115/15 286 anni paziente) per i pazienti trattati con Xolair e 5,12 (51/9 963 anni paziente) per i pazienti di controllo. In un'analisi multivariata di controllo dei fattori basali di rischio cardiovascolare, il rapporto di rischio è stato 1,32 (intervallo di confidenza al 95% 0,91-1,91). In un'analisi separata di studi clinici aggregati, che comprendeva tutti gli studi randomizzati in doppio cieco, controllati verso placebo della durata di 8 settimane o più, il tasso di ATE per 1 000 anni paziente è stato 2,69 (5/1 856 anni paziente) per i pazienti trattati con Xolair e 2,38 (4/1 680 anni paziente) per il gruppo in placebo (rapporto dei tassi 1,13, intervallo di confidenza al 95% 0,24-5,71).

Piastrine
Negli studi clinici, pochi pazienti presentavano una conta piastrinica al di sotto del limite inferiore del normale intervallo di laboratorio. Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati casi isolati di trombocitopenia idiopatica, inclusi casi severi.

Infezioni parassitarie
Nei pazienti allergici con rischio cronico elevato di infezioni da elminti, uno studio controllato verso placebo ha evidenziato un leggero aumento numerico del tasso di infezione nel gruppo di pazienti trattati con omalizumab che non era statisticamente significativo. Il decorso, la gravità e la risposta al trattamento delle infezioni sono rimasti inalterati (vedere paragrafo 4.4).

Lupus eritematoso sistemico
Nel corso della sperimentazione clinica e dopo l'autorizzazione del medicinale sono stati riportati casi di lupus eritematoso sistemico (LES) in pazienti con asma da moderato a severo e con orticaria cronica spontanea (Chronic spontaneous orticaria, CSU). La patogenesi del LES non è ancora ben chiara.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

La dose massima tollerata di Xolair non è stata determinata. Dosi singole per via endovenosa fino a 4 000 mg sono state somministrate a pazienti senza evidenza di tossicità dose-limitante. Il più alto dosaggio cumulativo somministrato ai pazienti è stato di 44 000 mg in un periodo di 20 settimane e questo dosaggio non ha provocato alcun effetto acuto inatteso.

In caso di sospetto sovradosaggio, il paziente deve essere mantenuto in osservazione per qualsiasi segno o sintomo anormale. Si deve cercare di istituire un trattamento medico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per uso sistemico, codice ATC: R03DX05

Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Meccanismo d'azione
Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante che si lega in maniera selettiva all'immunoglobulina E (IgE) umana e previene il legame delle IgE al FcεRI (recettore ad alta affinità) su basofili e mastociti, riducendo in tal modo la quantità di IgE libera che può innescare la cascata allergica. L'anticorpo è una IgG1 kappa contenente regioni f*ramework* umane insieme a regioni ipervariabili (*Complementarity Determining Regions-CDR*) di un anticorpo murino che si lega alle IgE.

Nei soggetti atopici il trattamento con omalizumab riduce anche il numero dei recettori FcεRI situati sui basofili. Omalizumab inibisce l'infiammazione IgE mediata, come evidenziato dalla riduzione degli eosinofili nel sangue e nei tessuti e dalla riduzione dei mediatori dell'infiammazione, compresi IL-4, IL-5 e IL-13, da parte di cellule immunitarie innate, adattative e cellule non immunitarie.

Effetti farmacodinamici
Asma allergico
Il rilascio *in vitro* di istamina dai basofili isolati dai soggetti trattati con omalizumab si è ridotto di circa il 90% a seguito di stimolazione con un allergene rispetto ai valori precedenti al trattamento.

Negli studi clinici in pazienti con asma allergico, i livelli sierici di IgE libere si sono abbassati in maniera dipendente dalla dose entro un'ora dalla prima somministrazione e si sono mantenuti stabili tra una dose e l'altra. Un anno dopo la sospensione della somministrazione di omalizumab, i livelli di IgE sono tornati ai livelli pre-trattamento e non è stato osservato alcun effetto rebound sui livelli di IgE dopo il periodo di eliminazione del medicinale.

Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)
Negli studi clinici in pazienti con CRSwNP, il trattamento con omalizumab ha portato a una riduzione dei livelli serici di IgE libere (circa 95%) e un aumento dei livelli serici di IgE totali, in misura simile a quanto osservato nei pazienti con asma allergico. L'aumento dei livelli serici di IgE totali è dovuto alla formazione di complessi omalizumab-IgE che hanno una velocità di eliminazione più lenta rispetto alle IgE libere.

Orticaria cronica spontanea (CSU)

Meccanismo d'azione
Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante che si lega in maniera selettiva all'immunoglobulina E (IgE) umana e riduce i livelli di IgE libere. L'anticorpo è una IgG1 kappa contenente regioni *framework* umane insieme a regioni ipervariabili (*Complementarity Determining Regions – CDR)* di un anticorpo murino che si lega alle IgE. Di conseguenza, l'espressione dei recettori cellulari delle IgE (FcεRI) diminuisce. Non è del tutto chiaro come ciò si traduca in un miglioramento dei sintomi della CSU.

Effetti farmacodinamici
Negli studi clinici in pazienti con CSU, la massima soppressione di IgE libere è stata osservata dopo 3 giorni dalla somministrazione della prima dose sottocutanea. Dopo somministrazioni ripetute una volta ogni 4 settimane, i livelli sierici di IgE prima della somministrazione sono rimasti stabili tra 12 - 24 settimane di trattamento. Dopo l'interruzione di omalizumab, i livelli di IgE libere hanno raggiunto i livelli precedenti il trattamento nell'arco di un periodo di follow-up senza trattamento di 16 settimane.

Efficacia e sicurezza clinica

Asma allergico
Adulti e adolescenti di età ≥12 anni
L'efficacia e la sicurezza di omalizumab sono state dimostrate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 28 settimane (studio 1) che ha coinvolto 419 pazienti con

asma allergico severo, di età compresa tra 12 e 79 anni, che presentavano ridotta funzionalità polmonare (prevista FEV_1 40-80%) e scarso controllo della sintomatologia asmatica nonostante il trattamento con corticosteroidi ad alto dosaggio per via inalatoria e un beta2-agonista a lunga durata d'azione. I pazienti eligibili avevano avuto esacerbazioni asmatiche multiple che richiedevano un trattamento con corticosteroidi sistemici oppure erano stati ricoverati in ospedale o erano ricorsi al pronto soccorso a causa di una severa esacerbazione asmatica nel corso dell'anno precedente, nonostante il trattamento continuo con corticosteroidi ad alto dosaggio per via inalatoria e con un beta2-agonista a lunga durata d'azione. Omalizumab per via sottocutanea o il placebo sono stati somministrati come terapia aggiuntiva a >1 000 microgrammi di beclometasone dipropionato (o equivalente) oltre ad un beta2-agonista a lunga durata d'azione. Erano consentite terapie di mantenimento con corticosteroidi orali, teofillina e antagonisti dei leucotrieni (rispettivamente 22%, 27%, e 35% dei pazienti).

La frequenza di esacerbazioni asmatiche che richiedevano un trattamento con dosi relativamente alte di corticosteroidi sistemici rappresentava l'obiettivo primario. Omalizumab ha ridotto la frequenza di esacerbazioni asmatiche del 19% (p = 0,153). Ulteriori valutazioni che hanno dimostrato significatività statistica (p<0,05) a favore di omalizumab comprendevano riduzioni delle esacerbazioni severe (dove la funzionalità polmonare del paziente era ridotta al di sotto del 60% del valore migliore personale e richiedeva il trattamento con corticosteroidi sistemici) e visite d'emergenza collegate all'asma (comprendenti ricoveri ospedalieri, pronto soccorso, e visite mediche non programmate), e miglioramenti evidenziati nella valutazione complessiva del medico dell'efficacia del trattamento, Qualità della Vita correlata all'Asma (AQL), sintomatologia asmatica e funzionalità polmonare.

Nell'analisi di un sottogruppo, i pazienti con IgE totali pre-trattamento ≥76 UI/mL avevano una maggior probabilità di ottenere un beneficio clinicamente significativo con omalizumab. In questi pazienti dello studio 1 omalizumab ha ridotto la frequenza di esacerbazioni asmatiche del 40% (p = 0,002). Inoltre ulteriori pazienti della popolazione con IgE totali ≥76 UI/mL nel programma di omalizumab nell'asma severo avevano avuto risposte clinicamente significative. La Tabella 6 comprende i risultati sull'intera popolazione dello studio 1.

Tabella 6 Risultati dello studio 1

	Intera popolazione dello studio 1	
	Omalizumab N=209	Placebo N=210
Esacerbazioni asmatiche		
Frequenza per periodo di 28 settimane	0,74	0,92
Riduzione %, valore di p per rapporto tra tassi	19,4%, p = 0,153	
Esacerbazioni asmatiche severe		
Frequenza per periodo di 28 settimane	0,24	0,48
Riduzione %, valore di p per rapporto tra tassi	50,1%, p = 0,002	
Visite d'emergenza		
Frequenza per periodo di 28 settimane	0,24	0,43
Riduzione %, valore di p per rapporto tra tassi	43,9%, p = 0,038	
Valutazione complessiva del medico		
% dei pazienti che rispondono*	60,5%	42,8%
Valore di p**	<0,001	
Miglioramento della AQL		
% di pazienti con miglioramento ≥0,5	60,8%	47,8%
Valore di p	0,008	

* marcato miglioramento o controllo completo
** valore di p per la distribuzione generale della valutazione

Lo studio 2 ha valutato l'efficacia e la sicurezza di omalizumab in una popolazione di 312 pazienti con asma allergico severo che combaciava con la popolazione dello studio 1. Il trattamento con omalizumab in questo studio in aperto ha portato ad una riduzione del 61% della frequenza di esacerbazioni asmatiche clinicamente significative rispetto alla sola terapia antiasmatica in corso.

Quattro ulteriori ampi studi supportivi controllati verso placebo della durata da 28 a 52 settimane condotti su 1 722 adulti ed adolescenti (studi 3, 4, 5, 6) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di omalizumab in pazienti con asma persistente severo. La maggior parte dei pazienti non era adeguatamente controllata, tuttavia riceveva una terapia antiasmatica concomitante ridotta rispetto ai pazienti degli studi 1 o 2. Gli studi 3-5 usavano l'esacerbazione come obiettivo primario, mentre lo studio 6 valutava principalmente la riduzione dei corticosteroidi per via inalatoria.

Negli studi 3, 4 e 5 i pazienti trattati con omalizumab presentavano una riduzione della frequenza di esacerbazioni asmatiche rispettivamente del 37,5% (p=0,027), 40,3% (p<0,001) e 57,6% (p<0,001) rispetto al placebo.

Nello studio 6, i pazienti con asma allergico significativamente più severo trattati con omalizumab sono riusciti a ridurre la dose di fluticasone a ≤500 microgrammi/giorno senza deterioramento del controllo dell'asma (60,3%) rispetto al gruppo placebo (45,8%, p<0,05).

La qualità della vita è stata misurata usando il Questionario Juniper Asthma-related Quality of Life. Per tutti i sei studi vi è stato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al basale dei punteggi della qualità della vita per i pazienti omalizumab rispetto al placebo o al gruppo di controllo.

Valutazione complessiva dell'efficacia del trattamento da parte del medico:
La valutazione complessiva del medico è stata effettuata in cinque studi sopracitati, come misura

generale del controllo dell'asma espresso dal medico. Il medico ha potuto tener conto del picco di flusso espiratorio (PEF), dei sintomi diurni e notturni, dell'utilizzo dei medicinali di salvataggio, spirometria ed esacerbazioni. In tutti e cinque gli studi, una percentuale significativamente superiore di pazienti trattati con omalizumab è stata ritenuta avere raggiunto un marcato miglioramento o un controllo completo dell'asma rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Bambini da 6 a <12 anni di età
I dati principali a supporto della sicurezza ed efficacia di omalizumab nel gruppo di pazienti da 6 a <12 anni di età provengono da uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (Studio 7).

Lo Studio 7 è uno studio controllato verso placebo che ha incluso uno specifico sottogruppo (N=235) di pazienti come definiti nella presente indicazione, trattati con dosi elevate di corticosteroidi inalatori (≥500 µg/die di fluticasone o equivalente) in aggiunta ad un beta-agonista a lunga durata d'azione.

Una esacerbazione clinicamente significativa è stata definita come un peggioramento dei sintomi dell'asma a giudizio clinico dell'investigatore e comportava il raddoppio rispetto al basale della dose di corticosteroide inalatorio per almeno 3 giorni e/o il trattamento al bisogno con corticosteroidi sistemici (orali o per via endovenosa) per almeno 3 giorni.

Nel sottogruppo specifico di pazienti che hanno ricevuto dosi elevate di corticosteroidi inalatori, il tasso di esacerbazioni dell'asma è risultato significativamente inferiore nel gruppo trattato con omalizumab rispetto al gruppo trattato con placebo. Alla settimana 24, la differenza tra i tassi di esacerbazione nei due gruppi di trattamento è risultata pari ad una riduzione del 34% per i pazienti trattati con omalizumab rispetto al placebo (rapporto tra le percentuali 0,662, p=0,047). Nel secondo periodo di 28 settimane di trattamento in doppio cieco, la differenza tra i tassi di esacerbazione nei due gruppi di trattamento è risultata pari ad una riduzione del 63% per i pazienti trattati con omalizumab rispetto al placebo (rapporto tra le percentuali 0,37, p<0,001).

Nel corso della settimana 52 del periodo di trattamento in doppio cieco (comprendente 24 settimane di trattamento con una dose fissa di steroidi e 28 settimane di trattamento con una dose variabile di steroidi) la differenza nelle percentuali tra i gruppi di trattamento è stata pari ad una riduzione relativa del 50% (rapporto tra le percentuali 0,504, p<0,001) delle esacerbazioni per i pazienti trattati con omalizumab.

Al termine delle 52 settimane di trattamento, il gruppo trattato con omalizumab ha mostrato una maggiore riduzione dell'uso di beta-agonisti al bisogno rispetto al gruppo trattato con placebo, sebbene la differenza tra i due gruppi di trattamento non sia risultata statisticamente significativa. Relativamente alla valutazione globale dell'efficacia del trattamento alla fine del periodo di 52 settimane di trattamento in doppio cieco, nel sottogruppo di pazienti severi con alte dosi di corticosteroidi inalatori in associazione a beta-agonisti a lunga durata d'azione la percentuale di pazienti con efficacia di trattamento valutata "eccellente" è risultata maggiore mentre la percentuale di pazienti con efficacia di trattamento valutata "moderata " o "scarsa" è risultata minore nel gruppo trattato con omalizumab rispetto al gruppo trattato con placebo; la differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente significativa (p<0,001), mentre non è risultata alcuna differenza nella valutazione soggettiva sulla qualità della vita dei pazienti tra il gruppo trattato con omalizumab e il gruppo trattato con placebo.

Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)
La sicurezza e l'efficacia di omalizumab sono state valutate in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo in pazienti con CRSwNP (Tabella 8). I pazienti hanno ricevuto omalizumab o placebo per via sottocutanea ogni 2 o 4 settimane (vedere paragrafo 4.2). Tutti i pazienti hanno ricevuto una terapia di fondo di mometasone intranasale per l'intera durata dello studio. Chirurgia nasale precedente o uso precedente di corticosteroidi sistemici non erano richiesti per l'inclusione negli studi. I pazienti hanno ricevuto omalizumab o placebo per 24 settimane, seguite da un periodo di *follow-up* di 4 settimane. Le caratteristiche demografiche e al basale, comprese le comorbidità allergiche, sono descritte in Tabella 7.

Tabella 7 Caratteristiche demografiche e al basale degli studi clinici sui polipi nasali

Parametro	**Polipi nasali - Studio 1 N=138**	**Polipi nasali - Studio 2 N=127**
Età media (anni) (DS)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% maschile	63,8	65,4
Pazienti con uso di corticosteroide sistemico nell'anno precedente (%)	18,8	26,0
Punteggio endoscopico bilaterale dei polipi nasali (NPS): media (DS), scala 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Punteggio di congestione nasale (NCS): media (DS), scala 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Punteggio del senso dell'olfatto: media (DS), scala 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Punteggio totale SNOT-22: media (DS) scala 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Conta eosinofila (cellule/µL): media (DS)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
IgE totali UI/mL: media (DS)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Asma (%)	53,6	60,6
Lieve (%)	37,8	32,5
Moderato (%)	58,1	58,4
Severo (%)	4,1	9,1
Patologia respiratoria esacerbata da aspirina (%)	19,6	35,4
Rinite allergica	43,5	42,5

DS = deviazione standard; SNOT-22 = questionario del *Sino-Nasal Outcome Test 22*;
IgE = immunoglobulina E; UI = unità internazionali. Per NPS, NCS, e SNOT-22 punteggi elevati indicano una maggiore gravità della malattia.

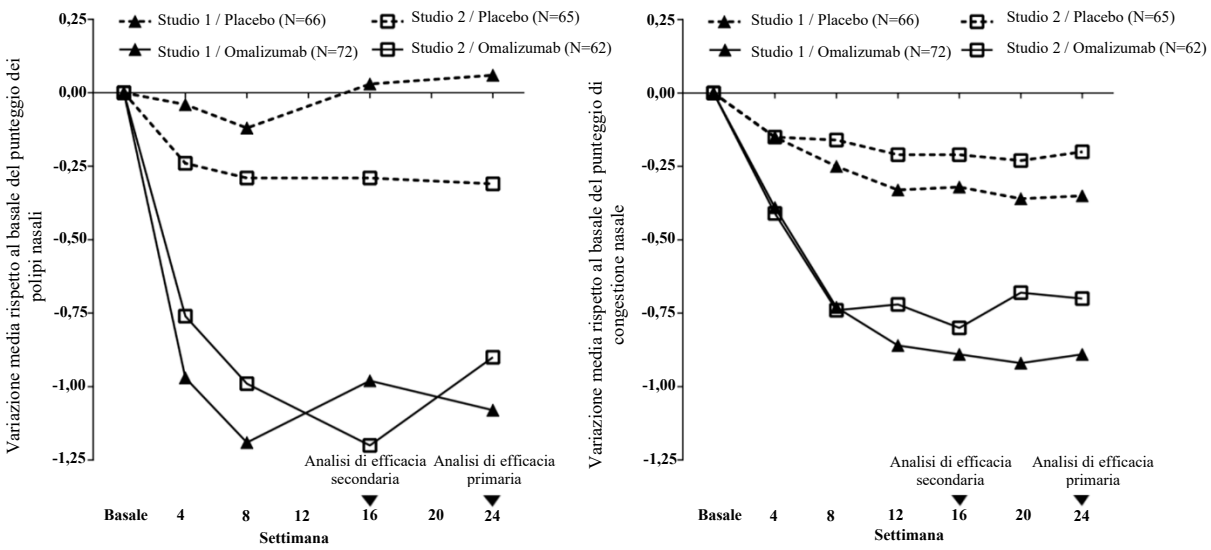
Gli obiettivi co-primari erano il punteggio bilaterale dei polipi nasali (NPS) e il punteggio medio di congestione nasale giornaliera (NCS) alla settimana 24. In entrambi gli studi clinici 1 e 2 sui polipi nasali, nei pazienti che hanno ricevuto omalizumab sono stati osservati miglioramenti maggiori rispetto al basale del NPS e della media settimanale del NCS alla settimana 24 rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo. I risultati degli studi 1 e 2 sui polipi nasali sono riportati in Tabella 8.

Tabella 8 Cambiamento alla settimana 24 rispetto al basale dei punteggi clinici negli studi polipi nasali 1, polipi nasali 2, e dati aggregati

	Polipi nasali studio 1		**Polipi nasali studio 2**		**Polipi nasali risultati aggregati**	
	Placebo	**Omalizumab**	**Placebo**	**Omalizumab**	**Placebo**	**Omalizumab**
N	66	72	65	62	131	134
Punteggio dei polipi nasali						
Media al basale	6,32	6,19	6,09	6.44	6.21	6.31
Variazione media dei LS alla settimana 24	0,06	-1,08	-0,31	-0.90	-0.13	-0.99
Differenza (95% IC)	-1,14 (-1,59, -0,69)		-0,59 (-1,05, -0,12)		-0,86 (-1,18, -0,54)	
Valore *p*	<0,0001		0,0140		<0,0001	
Media settimanale del punteggio di congestione nasale giornaliera						
Media al basale	2,46	2,40	2,29	2.26	2.38	2.34
Variazione media dei LS alla settimana 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0.70	-0.28	-0.80
Differenza (95% IC)	-0,55 (-0,84, -0,25)		-0,50 (-0,80, -0,19)		-0,52 (-0,73, -0,31)	
Valore *p*	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Media al basale	9,33	8,56	8,73	8.37	9.03	8.47
Variazione media dei LS alla settimana 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2.53	-0.77	-2.75
Differenza (95% IC)	-1,91 (-2,85, -0,96)		-2,09 (-3,00, -1,18)		-1,98 (-2,63, -1,33)	
Valore *p*	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Media al basale	60,26	59,82	59,80	59.21	60.03	59.54
Variazione media dei LS alla settimana 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21.59	-7.73	-23.10
Differenza (95% IC)	-16,12 (-21,86, -10,38)		-15,04 (-21,26, -8,82)		-15,36 (-19,57, -11,16)	
Valore *p* (DMI = 8.9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Media al basale	13,56	12,78	13,27	12.87	13.41	12.82
Variazione media dei LS alla settimana 24	0,63	4,44	0,44	4.31	0.54	4.38
Differenza (95% IC)	3,81 (1,38, 6,24)		3,86 (1,57, 6,15)		3,84 (2,17, 5,51)	
Valore *p*	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=minimi quadrati; CI = intervallo di confidenza; TNSS = punteggio totale dei sintomi nasali; SNOT-22 = questionario del *Sino-Nasal Outcome Test 22*; UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test; DMI = differenza minima importante.

Figura 1 Variazione media rispetto al basale del punteggio di congestione nasale e variazione media rispetto al basale del punteggio dei polipi nasali per gruppo di trattamento nello studio 1 e nello studio 2 sui polipi nasali



In un'analisi aggregata pre-specificata del farmaco al bisogno (corticosteroidi sistemici per ≥3 giorni consecutivi o polipectomia nasale) durante il periodo di trattamento di 24 settimane, la proporzione di pazienti che hanno richiesto il farmaco al bisogno è stata inferiore per omalizumab rispetto a placebo (2,3% verso 6,2%, rispettivamente). Il rapporto di probabilità di avere ricevuto il trattamento di soccorso per omalizumab rispetto a placebo è stato 0,38 (95% CI: 0,10, 1,49). In entrambi gli studi non sono stati segnalati casi di chirurgia sino nasale.

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di omalizumab nei pazienti con CRSwNP che hanno partecipato agli studi 1 e 2 sui polipi nasali sono state valutate in uno studio di estensione in aperto. I dati di efficacia di questo studio suggeriscono che il beneficio clinico fornito alla settimana 24 è stato sostenuto fino alla settimana 52. I dati di sicurezza sono stati complessivamente coerenti con il noto profilo di sicurezza di omalizumab.

Orticaria cronica spontanea (CSU)

L'efficacia e la sicurezza di omalizumab sono state dimostrate in due studi randomizzati, controllati verso placebo, di fase III (studio 1 e 2) in pazienti con CSU che rimanevano sintomatici nonostante la terapia con antistaminici H1 a dosaggio approvato. Un terzo studio (studio 3) ha valutato principalmente la sicurezza di omalizumab in pazienti con CSU che rimanevano sintomatici nonostante il trattamento con antistaminici H1 a dosi fino a quattro volte quella approvata e il trattamento con antistaminici H2 e/o LTRA. I tre studi hanno arruolato 975 pazienti di età compresa tra 12 e 75 anni (età media 42,3 anni; 39 pazienti 12-17 anni, 54 pazienti ≥65 anni; 259 maschi e 716 femmine). Per tutti i pazienti era richiesto un controllo inadeguato dei sintomi, definito da un punteggio dell'attività urticante settimanale (UAS7, intervallo 0-42) ≥16 e da un punteggio della gravità del prurito settimanale (che è un componente della UAS7; intervallo 0-21) ≥8 durante i 7 giorni precedenti la randomizzazione, nonostante l'uso di un antistaminico per almeno 2 settimane prima.

Negli studi 1 e 2, i pazienti hanno avuto un punteggio medio della gravità del prurito settimanale compreso tra 13,7 e 14,5 al basale e un punteggio medio UAS7 di 29,5 e 31,7 rispettivamente. I pazienti nello studio 3 di sicurezza hanno avuto un punteggio medio della gravità del prurito settimanale di 13,8 e un punteggio medio UAS7 di 31,2 al basale. In tutti e tre gli studi, i pazienti hanno riferito di ricevere in media da 4 a 6 medicinali (antistaminici H1 inclusi) per i sintomi della CSU, prima dell'arruolamento nello studio. I pazienti sono stati trattati con omalizumab 75 mg, 150 mg o 300 mg o placebo per iniezione sottocutanea ogni 4 settimane per 24 e 12 settimane negli

studi 1 e 2, rispettivamente, e 300 mg o placebo per iniezione sottocutanea ogni 4 settimane per 24 settimane nello studio 3. Tutti gli studi hanno avuto un periodo di follow-up senza trattamento di 16 settimane.

L'obiettivo primario era la variazione dal basale alla settimana 12 del punteggio della gravità del prurito settimanale. Omalizumab alla dose di 300 mg ha ridotto il punteggio della gravità del prurito da 8,55 a 9,77 (p <0,0001) rispetto a una riduzione da 3,63 a 5,14 per il placebo (vedere Tabella 9). Risultati statisticamente significativi sono stati ulteriormente osservati nelle percentuali di risposta per UAS7 ≤6 (alla settimana 12) che sono state maggiori per i gruppi di trattamento con 300 mg, variando da 52-66% (p<0,0001) rispetto a 11-19% per i gruppi placebo, e risposta completa (UAS7=0) è stata raggiunta dal 33-44% (p<0,0001) dei pazienti trattati con 300 mg rispetto al 5-9% dei pazienti nei gruppi placebo. Nei gruppi di trattamento con 300 mg i pazienti hanno raggiunto la maggior proporzione media di giorni liberi da angioedema dalla settimana 4 alla settimana 12, (91,0-96,1%; p<0,001) rispetto ai gruppi in placebo (88,1-89,2%). La variazione media dal basale alla settimana 12 del DLQI globale per i gruppi di trattamento con 300 mg è stata maggiore (p<0,001) rispetto al placebo mostrando un miglioramento che variava da 9,7-10,3 punti rispetto a 5,1-6,1 punti per i corrispondenti gruppi placebo.

Tabella 9 Variazione dal basale alla settimana 12 del punteggio della gravità del prurito settimanale, studi 1, 2 e 3 (popolazione mITT*)

	Placebo	**Omalizumab 300 mg**
Studio 1		
N	80	81
Media (SD)	−3,63 (5,22)	−9,40 (5,73)
Differenza dei LS medi vs. placebo[1]	-	−5,80
95% CI per differenza	-	−7,49,−4,10
Valore-P vs. placebo[2]	-	<0,0001
Studio 2		
N	79	79
Media (SD)	−5,14 (5,58)	−9,77 (5,95)
Differenza dei LS medi vs. placebo[1]	-	−4,81
95% CI per differenza	-	−6,49,−3,13
Valore-P vs. placebo[2]	-	<0,0001
Studio 3		
N	83	252
Media (SD)	−4,01 (5,87)	−8,55 (6,01)
Differenza dei LS medi vs. placebo[1]	-	-4,52
95% CI per differenza	-	−5,97, −3,08
Valore-P vs. placebo[2]	-	<0,0001

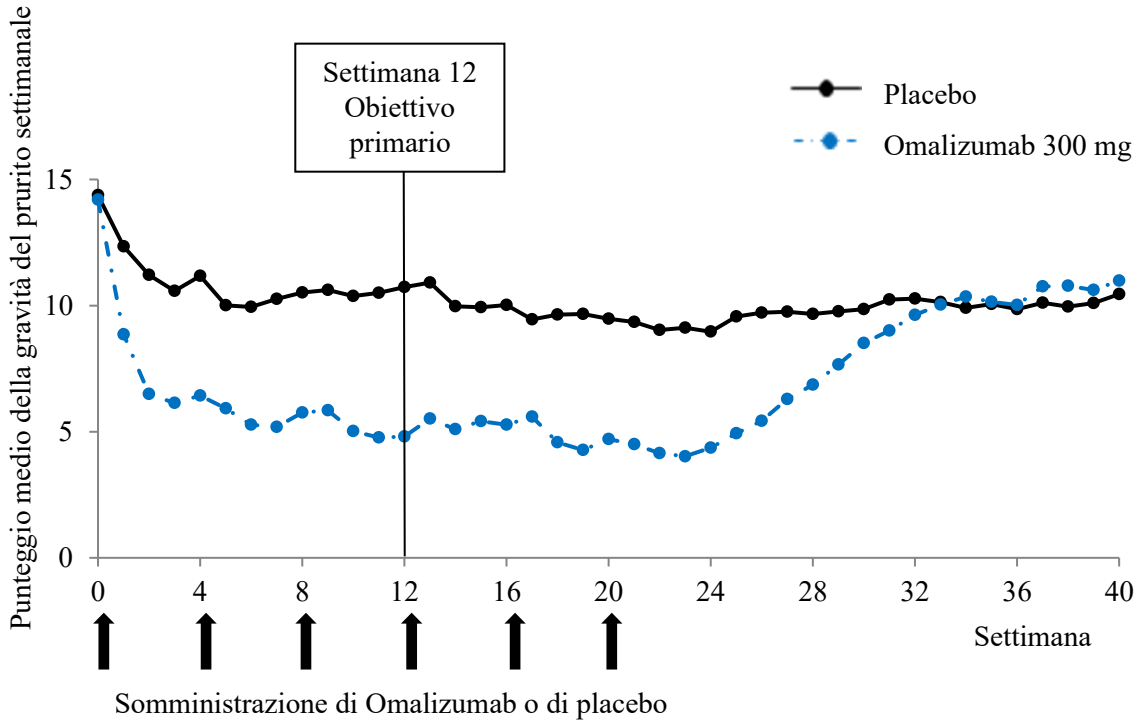
*Popolazione intent-to-treat modificata (mITT): ha incluso tutti i pazienti che erano stati randomizzati e che avevano ricevuto almeno una dose del medicinale in studio.
BOCF (Baseline Observation Carried Forward, riporto dell'osservazione al basale) è stata utilizzata per l'imputazione dei dati mancanti.
[1] LS medio è stato stimato usando un modello ANCOVA. Le stratificazioni sono basate sul punteggio della gravità del prurito settimanale al basale (<13 vs. ≥13) e sul peso al basale (<80 kg vs. ≥80 kg).
[2] valore-p deriva dal t-test ANCOVA.

La figura 2 mostra il punteggio medio della gravità del prurito settimanale nel tempo nello studio 1. I punteggi medi della gravità del prurito settimanale sono diminuiti significativamente con un effetto

massimo intorno alla settimana 12 che si è mantenuto per il periodo di trattamento di 24 settimane. Nello studio 3 i risultati sono stati simili.

In tutti i tre studi il punteggio medio della gravità del prurito settimanale è aumentato gradualmente durante il periodo di follow-up libero da trattamento della durata di 16 settimane, coerentemente con la ricomparsa dei sintomi. I valori medi alla fine del periodo di follow-up sono stati simili a quelli del gruppo placebo ma inferiori ai rispettivi valori medi al basale.

Figura 2 Punteggio medio della gravità del prurito settimanale nel tempo, studio 1 (popolazione mITT)



BOCF= riporto dell'osservazione al basale; mITT=popolazione intention-to-treat modificata

L'entità dei risultati di efficacia osservati alla settimana 24 di trattamento è stata paragonabile a quanto osservato alla settimana 12:
Per il dosaggio di 300 mg, negli studi 1 e 3, la diminuzione media rispetto al basale del punteggio di gravità del prurito settimanale è stata 9,8 e 8,6, la proporzione di pazienti con UAS7≤6 è stata 61,7% e 55,6%, e la proporzione di pazienti con risposta completa (UAS7=0) è stata 48,1% e 42,5%, rispettivamente (tutti p<0,0001, quando confrontati al placebo).

I dati di studi clinici sugli adolescenti (da 12 a 17 anni) hanno incluso un totale di 39 pazienti, di cui 11 avevano ricevuto il dosaggio di 300 mg. I risultati per il dosaggio di 300 mg sono disponibili per 9 pazienti alla settimana 12 e 6 pazienti alla settimana 24 e mostrano una entità simile di risposta al trattamento con omalizumab rispetto alla popolazione adulta. La variazione media dal basale del punteggio di gravità del prurito settimanale ha mostrato una riduzione di 8,25 alla settimana 12 e di 8,95 alla settimana 24. Le percentuali di risposta sono state: 33% alla settimana 12 e 67% alla settimana 24 per UAS7=0, e 56% alla settimana 12 e 67% alla settimana 24 per UAS7≤6.

In uno studio di 48 settimane, 206 pazienti di età compresa tra 12 e 75 anni sono stati arruolati per un periodo di trattamento in aperto di 24 settimane con 300 mg di omalizumab ogni 4 settimane. I pazienti che hanno risposto al trattamento in questo periodo in aperto sono stati successivamente randomizzati a ricevere 300 mg di omalizumab (81 pazienti) o placebo (53 pazienti) ogni 4 settimane per ulteriori 24 settimane.

Il 21% dei pazienti rimasti in trattamento con omalizumab per 48 settimane ha mostrato segni di peggioramento clinico (punteggio UAS7 ≥12 per almeno 2 settimane consecutive dopo la randomizzazione tra le settimane 24 e 48), contro il 60,4% dei pazienti trattati con placebo alla settimana 48 (differenza del -39,4%, p<0,0001, 95% CI: −54,5%, −22,5%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di omalizumab è stata studiata in pazienti adulti e adolescenti con asma allergico così come in pazienti adulti con CRSwNP e in pazienti adulti e adolescenti con CSU. Le caratteristiche farmacocinetiche generali di omalizumab sono simili in queste popolazioni di pazienti.

Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea, omalizumab viene assorbito con una biodisponibilità assoluta media del 62%. In seguito alla somministrazione di una dose singola per via sottocutanea in pazienti adulti ed adolescenti con asma o CSU, omalizumab è stato assorbito lentamente, raggiungendo il picco di concentrazione sierica dopo una media di 6-8 giorni. Nei pazienti asmatici, dopo la somministrazione di dosi multiple di omalizumab, le aree sotto la curva concentrazione sierica-tempo dal Giorno 0 al Giorno 14 allo stato stazionario sono state fino a 6 volte quelle registrate dopo la prima dose.

La farmacocinetica di omalizumab è lineare a dosi superiori a 0,5 mg/kg. Dopo la somministrazione di dosi di 75 mg, 150 mg o 300 mg ogni 4 settimane nei pazienti con CSU, le concentrazioni sieriche minime di omalizumab aumentano proporzionalmente con il livello di dose.

La somministrazione di Xolair sia in formulazione liquida che liofilizzata ha portato a un simile profilo di concentrazione-tempo di omalizumab nel siero.

Distribuzione

In vitro, omalizumab forma complessi di dimensioni limitate con le IgE. Complessi di precipitazione e complessi di peso molecolare superiore a un milione di dalton non sono stati osservati *in vitro* o *in vivo*. Sulla base della farmacocinetica di popolazione, la distribuzione di omalizumab è stata simile nei pazienti asmatici e in quelli con CSU. Il volume apparente di distribuzione nei pazienti con asma dopo somministrazione sottocutanea è stato di 78 ± 32 mL/kg.

Eliminazione

La clearance dell'omalizumab coinvolge i processi di clearance delle IgG nonchè la clearance tramite legami specifici e formazione di complessi con il suo ligando bersaglio, IgE. L'eliminazione per via epatica delle IgG comprende la degradazione nel sistema reticoloendoteliale e nelle cellule endoteliali. Le IgG immodificate vengono inoltre escrete nella bile. Nei pazienti asmatici l'emivita di eliminazione sierica dell'omalizumab è in media di 26 giorni, con clearance apparente media di 2,4 ± 1,1 mL/kg/giorno. Il raddoppio del peso corporeo ha approssimativamente raddoppiato la clearance apparente. Sulla base di simulazioni di farmacocinetica di popolazione, nei pazienti con CSU l'emivita di eliminazione sierica di omalizumab allo steady-state è stata in media di 24 giorni e la clearance apparente allo steady-state per un paziente di 80 kg è stata 3,0 mL/kg/die.

Caratteristiche in popolazioni di pazienti

Età, Razza/etnia, Sesso, Indice di massa corporea
Pazienti con asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)
La farmacocinetica di popolazione di omalizumab è stata analizzata al fine di valutare gli effetti delle caratteristiche demografiche. Le analisi di questi dati limitati indicano che non è necessario un aggiustamento della dose in base ad età (6-76 anni per i pazienti con asma allergico; 18-75 anni per i pazienti con CRSwNP), razza/etnia, sesso o indice di massa corporea (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con CSU
Sulla base di farmacocinetica di popolazione, sono stati valutati gli effetti delle caratteristiche demografiche e di altri fattori sull'esposizione a omalizumab. Inoltre sono stati valutati effetti covariati mediante l'analisi della relazione tra le concentrazioni di omalizumab e le risposte cliniche. Queste analisi indicano che nei pazienti con CSU non è necessario un aggiustamento della dose in base all'età (12-75 anni), razza/etnicità, sesso, peso corporeo, indice di massa corporea, IgE basali, autoanticorpi anti-FcεRI o uso concomitante di antistaminici H2 o LTRA.

Compromissione renale ed epatica
Non esistono dati di farmacocinetica o farmacodinamica in pazienti con asma allergico o con CSU affetti da compromissione renale o epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La sicurezza di omalizumab è stata studiata nelle scimmie cynomolgus, dato che omalizumab si lega alle IgE delle scimmie cynomolgus ed umane con simile affinità. Anticorpi all'omalizumab sono stati ritrovati in alcune scimmie in seguito a somministrazione sottocutanea o endovenosa ripetuta. Tuttavia, non è stata osservata tossicità apparente, quale malattia mediata da immunocomplessi o citotossicità complemento-dipendente. Non è stata osservata una risposta anafilattica dovuta alla degranulazione dei mastociti nelle scimmie cynomolgus.

La somministrazione cronica di omalizumab fino a dosi di 250 mg/kg (almeno 14 volte la massima dose clinica raccomandata in mg/kg secondo la tabella sulle dosi raccomandate) è stata ben tollerata nei primati non umani (animali sia adulti che giovani), con eccezione di una diminuzione della conta piastrinica legata alla dose e dipendente dall'età, con maggior sensibilità negli animali giovani. La concentrazione sierica necessaria per ottenere una riduzione del 50% delle piastrine rispetto al basale nelle scimmie cynomolgus adulte era approssimativamente da 4 a 20 volte più elevata rispetto alle concentrazioni sieriche cliniche massime previste. Inoltre sono state osservate emorragie acute ed infiammazioni ai siti di iniezione nelle scimmie cynomolgus.

Non sono stati condotti studi formali di cancerogenesi con omalizumab.

Negli studi di riproduzione nelle scimmie cynomolgus, dosi sottocutanee fino a 75 mg/kg per settimana (almeno 8 volte la massima dose clinica raccomandata in mg/kg per un periodo di 4 settimane) non hanno provocato tossicità materna, embriotossicità o teratogenicità, se somministrate durante tutto il periodo di organogenesi e non hanno provocato effetti avversi sulla crescita fetale o neonatale, se somministrate durante la tarda gestazione, il parto e l'allattamento.

Omalizumab è escreto nel latte materno delle scimmie cynomolgus. I livelli di omalizumab rilevati nel latte erano pari allo 0,15% della concentrazione sierica materna.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Arginina cloridrato
Istidina cloridrato monoidrato
Istidina
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

Il prodotto può essere tenuto per un totale di 48 ore a 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Xolair 150 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita (ago presaldato calibro 26, protezione viola)

Xolair 150 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita si presenta come 1 mL di soluzione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con ago presaldato calibro 26 (acciao inossidabile), stantuffo (tipo I) e cappuccio copriago.

Formato delle confezioni: confezioni contenenti 1 siringa preriempita e confezioni multiple contenenti 4 (4 x 1)), 6 (6 x 1) o 10 (10 x 1) siringhe preriempite.

Xolair 150 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita (ago presaldato calibro 27, stantuffo viola)

Xolair 150 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita si presenta come 1 mL di soluzione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con ago presaldato calibro 27 (acciao inossidabile), stantuffo (tipo I) e cappuccio copriago.

Formato delle confezioni: confezioni contenenti 1 siringa preriempita e confezioni multiple contenenti 3 (3 x 1) o 6 (6 x 1) siringhe preriempite.

Xolair 300 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita

Xolair 300 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita si presenta come 2 mL di soluzione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con ago presaldato calibro 27 (acciao inossidabile), stantuffo (tipo I) e cappuccio copriago.

Formato delle confezioni: confezioni contenenti 1 siringa preriempita e confezioni multiple contenenti 3 (3 x 1) o 6 (6 x 1) siringhe preriempite.

Xolair 150 mg soluzione per iniezione in penna preriempita

Xolair 150 mg soluzione per iniezione in penna preriempita si presenta come 1 mL di soluzione in in una penna preriempita (vetro tipo I) con ago presaldato calibro 27 (acciao inossidabile), stantuffo (tipo I) e cappuccio copriago.

Formato delle confezioni: confezioni contenenti 1 penna preriempita e confezioni multiple contenenti 3 (3 x 1), 6 (6 x 1) o 10 (10 x 1) penne preriempite.

Xolair 300 mg soluzione per iniezione in penna preriempita

Xolair 300 mg soluzione per iniezione in penna preriempita si presenta come 2 mL di soluzione in una penna preriempita (vetro tipo I) con ago presaldato calibro 27 (acciaio inossidabile), stantuffo (tipo I) e cappuccio copriago.

Formato delle confezioni: confezioni contenenti 1 penna preriempita e confezioni multiple contenenti 3 (3 x 1) o 6 (6 x 1) penne preriempite.

È' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Siringa preriempita

La siringa preriempita monouso è per uso individuale. Deve essere estratta dal frigorifero 30 minuti prima dell'iniezione al fine di raggiungere la temperatura ambiente.

Penna preriempita

La penna preriempita monouso è per uso individuale. Deve essere estratta dal frigorifero 30 minuti prima dell'iniezione al fine di raggiungere la temperatura ambiente.

Istruzione per lo smaltimento

Gettare immediatamente la siringa o la penna utilizzata nell'apposito contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Xolair 150 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita

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
EU/1/05/319/033
EU/1/05/319/034
EU/1/05/319/035

Xolair 300 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita

EU/1/05/319/012
EU/1/05/319/013
EU/1/05/319/014
EU/1/05/319/036
EU/1/05/319/037

Xolair 150 mg soluzione per iniezione in penna preriempita

EU/1/05/319/027
EU/1/05/319/028
EU/1/05/319/029
EU/1/05/319/030

Xolair 300 mg soluzione per iniezione in penna preriempita

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 ottobre 2005
Data del rinnovo più recente: 22 giugno 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 75 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 75 mg di omalizumab*.

Dopo ricostituzione un flaconcino contiene 125 mg/mL di omalizumab (75 mg in 0,6 mL).

*Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto in una linea cellulare ovarica di criceto cinese (CHO) con la tecnologia DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere: liofilizzato di colore da bianco a biancastro
Solvente: soluzione limpida e incolore

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma allergico

Xolair è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età compresa tra 6 e <12 anni.

Il trattamento con Xolair deve essere considerato solo per i pazienti con asma di accertata natura IgE (immunoglobulina E) mediata (vedere paragrafo 4.2).

Adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni)
Xolair è indicato, come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con asma allergico severo persistente che al test cutaneo o di reattività *in vitro* sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno ridotta funzionalità polmonare (FEV_1 <80%) nonché frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche severe ripetute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

Bambini (da 6 a <12 anni di età)
Xolair è indicato, come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con asma allergico severo persistente che al test cutaneo o di reattività *in vitro* sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche severe ripetute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Xolair è indicato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti (età pari o superiore a 18 anni) con CRSwNP severa per i quali la terapia con i corticosteroidi intranasali non fornisce un controllo adeguato della malattia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento di asma persistente severo o rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP).

Posologia

Il dosaggio per asma allergico e CRSwNP segue gli stessi principi di dosaggio. La dose appropriata e la frequenza di somministrazione di omalizumab per queste condizioni sono determinate dai livelli di IgE basali (UI/mL), rilevati prima di iniziare il trattamento, e dal peso corporeo (kg). Prima della somministrazione della dose iniziale, i pazienti devono determinare i propri livelli di IgE mediante qualsiasi test disponibile in commercio per le IgE sieriche totali al fine della definizione della loro dose. Sulla base di queste determinazioni possono essere necessari per ciascuna somministrazione da 75 a 600 mg di omalizumab in 1-4 iniezioni.

Nei pazienti con asma allergico e livelli di IgE al basale inferiori a 76 UI/mL è meno probabile osservare dei benefici (vedere paragrafo 5.1). Prima di iniziare la terapia il medico deve accertarsi che i pazienti adulti ed adolescenti con livelli di IgE inferiori a 76 UI/mL ed i bambini (da 6 a <12 anni) con livelli di IgE inferiori a 200 UI/mL abbiano inequivocabile reattività *in vitro* (RAST) ad un allergene perenne.

Vedere la Tabella 1 per la conversione e le Tabelle 2 e 3 per la determinazione della dose.

Ai pazienti i cui livelli di IgE basali o peso corporeo in chilogrammi non rientrano nei limiti della tabella dei dosaggi, omalizumab non deve essere somministrato.

La dose massima raccomandata è di 600 mg di omalizumab ogni due settimane.

Tabella 1 Conversione dalla dose a numero di flaconcini, numero di iniezioni e volume totale iniettato con ciascuna somministrazione

Dose (mg)	Numero di flaconcini		Numero di iniezioni	Volume totale iniettato (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 = massimo volume estraibile per flaconcino (Xolair 75 mg).
[b] 1,2 mL = massimo volume estraibile per flaconcino (Xolair 150 mg).
[c] oppure utilizzare 0,6 mL da un flaconcino da 150 mg.

Tabella 2 SOMMINISTRAZIONE OGNI 4 SETTIMANE. Dosi di omalizumab (milligrammi per dose) somministrate mediante iniezione sottocutanea ogni 4 settimane

	Peso corporeo (kg)									
Valori basali di IgE (UI/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										
>900-1 000										
>1 000-1 100										

SOMMINISTRAZIONE OGNI 2 SETTIMANE
VEDERE TABELLA 3

*Pesi corporei inferiori a 30 kg non sono stati studiati negli studi clinici principali per CRSwNP.

Tabella 3 SOMMINISTRAZIONE OGNI 2 SETTIMANE. Dosi di omalizumab (milligrammi per dose) somministrate mediante iniezione sottocutanea ogni 2 settimane

	Peso corporeo (kg)									
Valori basali di IgE (UI/mL)	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	SOMMINISTRAZIONE OGNI 4 SETTIMANE VEDERE TABELLA 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			
>900-1 000	225	300	375	450	525	600				
>1 000-1 100	225	300	375	450	600					
>1 100-1 200	300	300	450	525	600	Dati insufficienti a raccomandare una dose				
>1 200-1 300	300	375	450	525						
>1 300-1 500	300	375	525	600						

*Pesi corporei inferiori a 30 kg non sono stati studiati negli studi clinici principali per CRSwNP.

<u>*Durata del trattamento, monitoraggio e aggiustamento della dose*</u>

Asma allergico

Xolair è destinato ad un trattamento a lungo termine. Gli studi clinici hanno dimostrato che devono trascorrere almeno 12-16 settimane prima che il trattamento mostri efficacia. Dopo 16 settimane dall'inizio della terapia con Xolair i pazienti devono essere valutati dal proprio medico per verificare l'efficacia del trattamento prima che vengano effettuate ulteriori iniezioni. La decisione di continuare la terapia allo scadere della 16^{a}°settimana, o in occasioni successive, deve basarsi sull'osservazione di un marcato miglioramento del controllo complessivo dell'asma (vedere paragrafo 5.1. Valutazione complessiva dell'efficacia del trattamento da parte del medico).

Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Negli studi clinici per la CRSwNP, sono state osservate modifiche del punteggio dei polipi nasali (NPS) e del punteggio di congestione nasale (NCS) a 4 settimane. La necessità di una terapia continuativa deve essere periodicamente rivalutata sulla base della gravità della malattia del paziente e del livello di controllo dei sintomi.

Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)
La sospensione del trattamento provoca in genere un ritorno a livelli elevati di IgE libere ed ai sintomi a questo associati. I livelli di IgE totali sono elevati durante il trattamento e restano elevati fino ad un anno dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, una nuova misurazione dei livelli di IgE durante il trattamento non può essere usata come guida per la determinazione della dose. La determinazione della dose dopo un'interruzione del trattamento di durata inferiore ad un anno deve basarsi sui livelli sierici di IgE ottenuti al momento della determinazione iniziale della dose. I livelli di IgE sieriche totali possono essere rimisurati per la determinazione della dose se il trattamento è stato interrotto per un anno o più.

Le dosi devono essere aggiustate in caso di modifiche significative del peso corporeo (vedere Tabelle 2 e 3).

Popolazioni speciali
Anziani (dai 65 anni di età in poi)
Sono disponibili dati limitati sull'utilizzo di omalizumab in pazienti oltre i 65 anni di età ma non vi è prova che i pazienti anziani necessitino di una dose diversa da quella usata nei pazienti adulti più giovani.

Compromissione della funzionalità renale o epatica
Non sono stati effettuati studi sull'effetto della compromissione della funzionalità renale o epatica sulla farmacocinetica di omalizumab. Poiché alle dosi cliniche la *clearance* di omalizumab è dominata dal sistema reticolo-endoteliale (RES), è improbabile che venga alterata dalla compromissione renale o epatica. Pur non essendo raccomandato un particolare aggiustamento della dose, omalizumab deve essere somministrato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
Nell'asma allergico, la sicurezza e l'efficacia di omalizumab in pazienti di età inferiore a 6 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Nella CRSwNP, la sicurezza e l'efficacia di omalizumab in pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Solo per somministrazione sottocutanea. Omalizumab non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

Dosi superiori a 150 mg (Tabella 1) devono essere ripartite attraverso due o più siti di iniezione.

Xolair polvere e solvente per soluzione iniettabile deve essere somministrato esclusivamente da un operatore sanitario.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e il paragrafo con le informazioni per gli operatori sanitari nel foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Generale

Omalizumab non è indicato per il trattamento delle esacerbazioni asmatiche acute, broncospasmo acuto o stato asmatico.

Omalizumab non è stato studiato in pazienti con sindrome da iperimmunoglobulina E o aspergillosi broncopolmonare allergica nè per la prevenzione di reazioni anafilattiche, incluse quelle provocate da allergia alimentare, dermatite atopica o rinite allergica. Omalizumab non è indicato nel trattamento di queste condizioni.

La terapia con omalizumab non è stata studiata in pazienti con malattie autoimmuni, condizioni mediate da immunocomplessi, o compromissione renale o epatica preesistente (vedere paragrafo 4.2). Occorre prestare cautela nel somministrare omalizumab a queste popolazioni di pazienti.

Dopo aver iniziato la terapia con omalizumab in asma allergico o CRSwNP non è raccomandato interrompere bruscamente il trattamento con corticosteroidi per uso sistemico o inalatorio. Diminuzioni delle dosi di corticosteroidi devono essere effettuate sotto diretta supervisione di un medico e può rendersi necessario effettuarle gradualmente.

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche di tipo I
Con l'assunzione di omalizumab possono verificarsi reazioni allergiche locali o sistemiche di tipo I, comprese anafilassi e shock anafilattico, anche dopo un lungo periodo di trattamento. Tuttavia, la maggior parte di tali reazioni si verifica entro 2 ore dalla prima e successiva iniezione di omalizumab, ma alcune sono insorte oltre le 2 ore e persino oltre le 24 ore dall'iniezione. La maggior parte delle reazioni anafilattiche si è verificata entro le prime 3 dosi di omalizumab. Una storia di anafilassi non correlata a omalizumab può essere un fattore di rischio di anafilassi a seguito della somministrazione di omalizumab. Pertanto devono essere sempre disponibili medicinali per il trattamento delle reazioni anafilattiche per l'uso immediato dopo la somministrazione di omalizumab. Se si verificano anafilassi o altre reazioni allergiche gravi, la somministrazione di omalizumab deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziata una terapia appropriata. I pazienti devono essere informati del fatto che tali reazioni sono possibili e che qualora si verificassero deve essere richiesto immediatamente l'intervento di un medico.

Negli studi clinici, in un piccolo numero di pazienti sono stati individuati anticorpi verso omalizumab (vedere paragrafo 4.8). La rilevanza clinica degli anticorpi anti-omalizumab non è bene conosciuta.

Malattia da siero
La malattia da siero e le reazioni simili a quelle della malattia da siero, che sono reazioni allergiche di tipo III ritardate, sono state osservate in pazienti trattati con anticorpi monoclonali umanizzati, compreso l'omalizumab. Il meccanismo fisiopatologico suggerito comprende la formazione e il deposito di immunocomplessi in seguito alla formazione di anticorpi diretti contro omalizumab. Questa evenienza si verifica solitamente dopo 1-5 giorni dalla somministrazione della prima iniezione o di quelle successive, anche dopo una lunga durata del trattamento. I sintomi suggestivi per una malattia da siero comprendono artrite / artralgia, rash (orticaria o altre forme), febbre e linfadenopatia. Antistaminici e cortisonici possono essere utili nel prevenire o trattare questi disturbi ed i pazienti devono essere avvisati di segnalare qualsiasi sintomo sospetto.

Sindrome di Churg-Strauss e sindrome ipereosinofila
I pazienti con asma severo possono raramente presentare una sindrome ipereosinofila sistemica o una vasculite eosinofila granulomatosa allergica (sindrome di Churg-Strauss), che vengono entrambe generalmente trattate con corticosteroidi sistemici.

In rari casi, pazienti in terapia con medicinali anti-asma, compreso omalizumab, possono presentare o sviluppare eosinofilia e vasculite sistemiche. Tali eventi sono comunemente associati alla riduzione della terapia orale con corticosteroidi.

I medici devono prestare particolare attenzione a questi pazienti in quanto si possono sviluppare marcata eosinofilia, rash vasculitico, peggioramento dei sintomi polmonari, anormalità dei seni paranasali, complicanze cardiache, e/o neuropatia.

La sospensione di omalizumab deve essere considerata in tutti i casi severi con i suddetti disturbi del sistema immunitario.

Infezioni parassitarie (elminti)

Le IgE possono essere coinvolte nella risposta immunologica ad alcune infezioni da elminti. Nei pazienti con rischio cronico elevato di infezione da elminti, uno studio controllato verso placebo ha dimostrato un leggero aumento del tasso di infezione con omalizumab, sebbene il decorso, la gravità, e la risposta al trattamento dell'infezione fossero inalterati. Il tasso di infezione da elminti nel programma clinico complessivo, che non era stato disegnato per evidenziare tali infezioni, è stato inferiore a 1 su 1 000 pazienti. Tuttavia, può essere giustificato l'impiego di cautela nei pazienti a rischio elevato di infezioni da elminti, in particolare quando viaggiano in aree in cui le infezioni da elminti sono endemiche. Qualora i pazienti non rispondessero al trattamento anti-elminti raccomandato, deve essere considerata la possibilità di sospendere la terapia con omalizumab.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Poiché le IgE possono essere coinvolte nella risposta immunologica ad alcune infezioni da elminti, omalizumab può indirettamente diminuire l'efficacia dei medicinali per il trattamento delle infezioni elmintiche o delle infezioni sostenute da altri parassiti (vedere paragrafo 4.4).

Gli enzimi del citocromo P450, le pompe di efflusso ed i meccanismi di legame alle proteine non sono coinvolti nella clearance dell'omalizumab; pertanto, il potenziale di interazione è limitato. Non sono stati eseguiti studi di interazione tra medicinali o vaccini e omalizumab. Non esistono ragioni farmacologiche tali da aspettarsi che i medicinali comunemente prescritti nel trattamentodi asma o CRSwNP possano interagire con omalizumab.

Asma allergico

Negli studi clinici omalizumab è stato usato comunemente in associazione a corticosteroidi per via inalatoria e orale, beta agonisti per via inalatoria a breve e lunga durata d'azione, antagonisti dei leucotrieni, teofilline e antistaminici orali. Non vi è stata alcuna indicazione riguardo l'alterazione della sicurezza di omalizumab con questi altri medicinali antiasmatici di uso comune. Sono disponibili dati limitati circa l'utilizzo di omalizumab in associazione a immunoterapia specifica (terapia iposensibilizzante). In uno studio clinico durante il quale omalizumab è stato somministrato in concomitanza ad una immunoterapia, la sicurezza e l'efficacia di omalizumab associato all'immunoterapia specifica non sono risultate diverse da quelle di omalizumab in monoterapia.

Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Negli studi clinici omalizumab è stato usato in concomitanza con mometasone spray intranasale, come da protocollo. Altri medicinali comunemente usati in concomitanza includono altri corticosteroidi intranasali, broncodilatatori, antistaminici, antagonisti del recettore dei leucotrieni, adrenergici/simpaticomimetici e anestetici nasali locali. Non ci sono state indicazioni che la sicurezza di omalizumab sia stata alterata dall'uso concomitante con questi altri medicinali comunemente usati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Una moderata quantità di dati su donne in gravidanza (300-1 000 esiti di gravidanza), basati sul registro delle gravidanze e su segnalazioni spontanee *post-marketing*, indica nessuna tossicità

malformativa o feto/neonatale. Uno studio prospettico di registro delle gravidanze (EXPECT) in 250 donne in gravidanza con asma esposte a omalizumab ha evidenziato che la prevalenza di anomalie congenite maggiori è stata simile (8,1 % vs. 8,9%) tra le pazienti dello studio EXPECT e le pazienti con la stessa patologia (asma moderato e severo). L'interpretazione dei dati può essere influenzata dai limiti metodologici dello studio, compresi il campione ridotto e il disegno non randomizzato.

Omalizumab attraversa la barriera placentare. Gli studi sugli animali non indicano tuttavia effetti dannosi diretti o indiretti riguardo alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Nei primati non umani omalizumab è stato associato a riduzione delle piastrine dipendente dall'età, con una sensibilità relativamente maggiore negli animali giovani (vedere paragrafo 5.3).

Se clinicamente necessario, si può considerare l'uso di omalizumab durante la gravidanza.

Allattamento

Le immunoglobuline G (IgG) sono presenti nel latte materno e si può pertanto assumere che omalizumab sia presente nel latte materno. Dati disponibili in primati non umani hanno mostrato l'escrezione di omalizumab nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Lo studio EXPECT, con 154 neonati esposti a omalizumab durante la gravidanza e nel corso dell'allattamento non ha evidenziato effetti avversi nei neonati allattati al seno. L'interpretazione dei dati può essere influenzata dai limiti metodologici dello studio, compresi il campione ridotto e il disegno non randomizzato.

Somministrate oralmente, le proteine dell'immunoglobulina G sono soggette a proteolisi intestinale e hanno scarsa biodisponibilità. Non si prevedono effetti su neonati/lattanti allattati con latte materno. Se clinicamente necessario, si può quindi considerare l'uso di omalizumab durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sulla fertilità nell'uomo per omalizumab. In studi non-clinici in primati non umani specificamente disegnati per valutare l'effetto sulla fertilità, comprensivi di studi sull'accoppiamento, non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile in seguito a somministrazioni ripetute di omalizumab fino a dosi di 75 mg/kg. Inoltre, in uno studio non-clinico separato sulla genotossicità, non sono stati osservati effetti genotossici.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Omalizumab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Riassunto del profilo di sicurezza
Durante gli studi clinici su asma allergico in pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state cefalea e reazioni nel sito di iniezione, comprendenti dolore, gonfiore, eritema e prurito. Negli studi clinici condotti in bambini da 6 a <12 anni di età, le reazioni avverse segnalate più comunemente sono mal di testa, piressia e dolore addominale superiore. La maggior parte delle reazioni è stata di lieve o moderata gravità. Negli studi clinici su CRSwNP in pazienti di età ≥18 anni, le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state mal di testa, capogiri, artralgia, dolore addominale superiore e reazioni nel sito di iniezione.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 4 elenca le reazioni avverse registrate negli studi clinici nella popolazione con asma allergico e CRSwNP totale esaminata per la sicurezza trattata con Xolair, secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e per frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100; <1/10), non comune (≥1/1 000; <1/100), raro (≥1/10 000, <1/1 000) e molto raro (<1/10 000). Le reazioni osservate durante l'esperienza *post-marketing* sono elencate con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 4 Reazioni avverse in asma allergico e CRSwNP

Infezioni ed infestazioni	
Non comune	Faringite
Raro	Infezione parassitaria
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Trombocitopenia idiopatica, inclusi casi severi
Disturbi del sistema immunitario	
Raro	Reazioni anafilattiche, altre condizioni allergiche gravi, sviluppo di anticorpi anti-omalizumab
Non nota	Malattia da siero, può comprendere febbre e linfadenopatia
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Cefalea*
Non comune	Sincope, parestesia, sonnolenza, capogiri[#]
Patologie vascolari	
Non comune	Ipotensione posturale, rossore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Broncospasmo allergico, tosse
Raro	Edema della laringe
Non nota	Vasculite granulomatosa allergica (i.e. Sindrome di Churg-Strauss)
Patologie gastrointestinali	
Comune	Dolore addominale superiore**[#]
Non comune	Segni e sintomi dispeptici, diarrea, nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Fotosensibilità, orticaria, eruzione cutanea, prurito
Raro	Angioedema
Non nota	Alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Artralgia†
Raro	Lupus eritematoso sistemico (LES)
Non nota	Mialgia, gonfiore alle articolazioni
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Piressia**
Comune	Reazioni al sito di iniezione quali gonfiore, eritema, dolore, prurito
Non comune	Malessere di tipo influenzale, gonfiore alle braccia, peso aumentato, stanchezza

*: molto comune nei bambini da 6 a <12 anni di età

**: nei bambini da 6 a <12 anni di età

[#]: Comune negli studi sui polipi nasali

†: Non nota negli studi su asma allergico

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disturbi del sistema immunitario

Per ulteriori informazioni, vedere il paragrafo 4.4.

Anafilassi
Negli studi clinici le reazioni anafilattiche sono state rare. Tuttavia, i dati raccolti dopo l'autorizzazione del medicinale in seguito ad una ricerca cumulativa nella banca dati sulla sicurezza hanno individuato 898 casi di anafilassi. Sulla base di una esposizione stimata di 566 923 anni paziente, ne risulta una frequenza di segnalazione di circa 0,2%.

Eventi tromboembolici arteriosi (ATE)
In studi clinici controllati e durante analisi ad interim di uno studio osservazionale, è stato osservato uno squilibrio numerico di eventi tromboembolici arteriosi. La definizione dell'endpoint composito ATE comprendeva ictus, attacco ischemico transitorio, infarto miocardico, angina instabile e morte cardiovascolare (compresa la morte per causa sconosciuta). Nell'analisi finale dello studio osservazionale, il tasso di ATE per 1 000 anni paziente è stato 7,52 (115/15 286 anni paziente) per i pazienti trattati con Xolair e 5,12 (51/9 963 anni paziente) per i pazienti di controllo. In un'analisi multivariata di controllo dei fattori basali di rischio cardiovascolare, il rapporto di rischio è stato 1,32 (intervallo di confidenza al 95% 0,91-1,91). In un'analisi separata di studi clinici aggregati, che comprendeva tutti gli studi randomizzati in doppio cieco, controllati verso placebo della durata di 8 settimane o più, il tasso di ATE per 1 000 anni paziente è stato 2,69 (5/1 856 anni paziente) per i pazienti trattati con Xolair e 2,38 (4/1 680 anni paziente) per il gruppo in placebo (rapporto dei tassi 1,13, intervallo di confidenza al 95% 0,24-5,71).

Piastrine
Negli studi clinici, pochi pazienti presentavano una conta piastrinica al di sotto del limite inferiore del normale intervallo di laboratorio. Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati casi isolati di trombocitopenia idiopatica, inclusi casi severi.

Infezioni parassitarie
Nei pazienti con rischio cronico elevato di infezioni da elminti, uno studio controllato verso placebo ha evidenziato un leggero aumento numerico del tasso di infezione nel gruppo di pazienti trattati con omalizumab che non era statisticamente significativo. Il decorso, la gravità e la risposta al trattamento delle infezioni sono rimasti inalterati (vedere paragrafo 4.4).

Lupus eritematoso sistemico
Nel corso della sperimentazione clinica e dopo l'autorizzazione del medicinale sono stati riportati casi di lupus eritematoso sistemico (LES) in pazienti con asma da moderato a severo e con orticaria cronica spontanea (Chronic spontaneous urticaria, CSU). La patogenesi del LES non è ancora ben chiara.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

La dose massima tollerata di Xolair non è stata determinata. Dosi singole per via endovenosa fino a 4 000 mg sono state somministrate a pazienti senza evidenza di tossicità dose-limitante. Il più alto dosaggio cumulativo somministrato ai pazienti è stato di 44 000 mg in un periodo di 20 settimane e questo dosaggio non ha provocato alcun effetto acuto inatteso.

In caso di sospetto sovradosaggio, il paziente deve essere mantenuto in osservazione per qualsiasi segno o sintomo anormale. Si deve cercare di istituire un trattamento medico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per uso sistemico, codice ATC: R03DX05

Meccanismo d'azione

Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante che si lega in maniera selettiva all'immunoglobulina E (IgE) umana e previene il legame delle IgE al FcεRI (recettore ad alta affinità) su basofili e mastociti, riducendo in tal modo la quantità di IgE libera che può innescare la cascata allergica. . L'anticorpo è una IgG1 kappa contenente regioni *framework* umane insieme a regioni ipervariabili (*Complementarity Determining Regions – CDR*) di un anticorpo murino che si lega alle IgE.

Nei soggetti atopici il trattamento con omalizumab riduce anche il numero di recettori FcεRI situati sui basofili. Omalizumab inibisce l'infiammazione IgE mediata, come evidenziato dalla riduzione degli eosinofili nel sangue e nei tessuti e dalla riduzione dei mediatori dell'infiammazione, compresi IL-4, IL-5 e IL-13, da parte di cellule immunitare innate, adattative e cellule non immunitarie.

Effetti farmacodinamici

Asma allergico
Il rilascio *in vitro* di istamina dai basofili isolati dai soggetti trattati con omalizumab si è ridotto di circa il 90% a seguito di stimolazione con un allergene rispetto ai valori precedenti al trattamento.

Negli studi clinici in pazienti con asma allergico, i livelli sierici di IgE libere si sono abbassati in maniera dipendente dalla dose entro un'ora dalla prima somministrazione e si sono mantenuti stabili tra una dose e l'altra. Un anno dopo la sospensione della somministrazione di omalizumab, i livelli di IgE sono tornati ai livelli pre-trattamento e non è stato osservato alcun effetto rebound sui livelli di IgE dopo il periodo di eliminazione del medicinale.

Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)
Negli studi clinici in pazienti con CRSwNP, il trattamento con omalizumab ha portato a una riduzione dei livelli serici di IgE libere (circa 95%) e un aumento dei livelli serici di IgE totali, in misura simile a quanto osservato nei pazienti con asma allergico. L'aumento dei livelli serici di IgE totali è dovuto alla formazione di complessi omalizumab-IgE che hanno una velocità di eliminazione più lenta rispetto alle IgE libere.

Efficacia e sicurezza clinica

Asma allergico
Adulti e adolescenti di età ≥12 anni
L'efficacia e la sicurezza di omalizumab sono state dimostrate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 28 settimane (studio 1) che ha coinvolto 419 pazienti con asma allergico severo, di età compresa tra 12 e 79 anni, che presentavano ridotta funzionalità polmonare (prevista FEV_1 40-80%) e scarso controllo della sintomatologia asmatica nonostante il trattamento con corticosteroidi ad alto dosaggio per via inalatoria e un beta2-agonista a lunga durata d'azione. I pazienti eligibili avevano avuto esacerbazioni asmatiche multiple che richiedevano un trattamento con corticosteroidi sistemici oppure erano stati ricoverati in ospedale o erano ricorsi al pronto soccorso a causa di una severa esacerbazione asmatica nel corso dell'anno precedente, nonostante il trattamento continuo con corticosteroidi ad alto dosaggio per via inalatoria e con un beta2-agonista a lunga durata d'azione. Omalizumab per via sottocutanea o il placebo sono stati somministrati come terapia aggiuntiva a >1 000 microgrammi di beclometasone dipropionato (o equivalente) oltre ad un beta2-agonista a lunga durata d'azione. Erano consentite terapie di

mantenimento con corticosteroidi orali, teofillina e antagonisti dei leucotrieni (rispettivamente 22%, 27%, e 35% dei pazienti).

La frequenza di esacerbazioni asmatiche che richiedevano un trattamento con dosi relativamente alte di corticosteroidi sistemici rappresentava l'obiettivo primario. Omalizumab ha ridotto la frequenza di esacerbazioni asmatiche del 19% (p = 0,153). Ulteriori valutazioni che hanno dimostrato significatività statistica (p<0,05) a favore di omalizumab comprendevano riduzioni delle esacerbazioni severe (dove la funzionalità polmonare del paziente era ridotta al di sotto del 60% del valore migliore personale e richiedeva il trattamento con corticosteroidi sistemici) e visite d'emergenza collegate all'asma (comprendenti ricoveri ospedalieri, pronto soccorso, e visite mediche non programmate), e miglioramenti evidenziati nella valutazione complessiva del medico dell'efficacia del trattamento, Qualità della Vita correlata all'Asma (AQL), sintomatologia asmatica e funzionalità polmonare.

Nell'analisi di un sottogruppo, i pazienti con IgE totali pre-trattamento ≥76 UI/mL avevano una maggior probabilità di ottenere un beneficio clinicamente significativo con omalizumab. In questi pazienti dello studio 1 omalizumab ha ridotto la frequenza di esacerbazioni asmatiche del 40% (p = 0,002). Inoltre ulteriori pazienti della popolazione con IgE totali ≥76 UI/mL nel programma di omalizumab nell'asma severo avevano avuto risposte clinicamente significative. La Tabella 5 comprende i risultati sull'intera popolazione dello studio 1.

Tabella 5 Risultati dello studio 1

	Intera popolazione dello studio 1	
	Omalizumab N=209	Placebo N=210
Esacerbazioni asmatiche		
Frequenza per periodo di 28 settimane	0,74	0,92
Riduzione %, valore di p per rapporto tra tassi	19,4%, p = 0,153	
Esacerbazioni asmatiche severe		
Frequenza per periodo di 28 settimane	0,24	0,48
Riduzione %, valore di p per rapporto tra tassi	50,1%, p = 0,002	
Visite d'emergenza		
Frequenza per periodo di 28 settimane	0,24	0,43
Riduzione %, valore di p per rapporto tra tassi	43,9%, p = 0,038	
Valutazione complessiva del medico		
% dei pazienti che rispondono*	60,5%	42,8%
Valore di p**	<0,001	
Miglioramento della AQL		
% di pazienti con miglioramento ≥0,5	60,8%	47,8%
Valore di p	0,008	

* marcato miglioramento o controllo completo
** valore di p per la distribuzione generale della valutazione

Lo studio 2 ha valutato l'efficacia e la sicurezza di omalizumab in una popolazione di 312 pazienti con asma allergico severo che combaciava con la popolazione dello studio 1. Il trattamento con omalizumab in questo studio in aperto ha portato ad una riduzione del 61% della frequenza di esacerbazioni asmatiche clinicamente significative rispetto alla sola terapia antiasmatica in corso.

Quattro ulteriori ampi studi supportivi controllati verso placebo della durata da 28 a 52 settimane condotti su 1 722 adulti ed adolescenti (studi 3, 4, 5, 6) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di

omalizumab in pazienti con asma persistente severo. La maggior parte dei pazienti non era adeguatamente controllata, tuttavia riceveva una terapia antiasmatica concomitante ridotta rispetto ai pazienti degli studi 1 o 2. Gli studi 3-5 usavano l'esacerbazione come obiettivo primario, mentre lo studio 6 valutava principalmente la riduzione dei corticosteroidi per via inalatoria.

Negli studi 3, 4 e 5 i pazienti trattati con omalizumab presentavano una riduzione della frequenza di esacerbazioni asmatiche rispettivamente del 37,5% (p=0,027), 40,3% (p<0,001) e 57,6% (p<0,001) rispetto al placebo.

Nello studio 6, i pazienti con asma allergico significativamente più severo trattati con omalizumabsono riusciti a ridurre la dose di fluticasone a ≤500 microgrammi/giorno senza deterioramento del controllo dell'asma (60,3%) rispetto al gruppo placebo (45,8%, p<0,05).

La qualità della vita è stata misurata usando il Questionario Juniper Asthma-related Quality of Life. Per tutti i sei studi vi è stato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al basale dei punteggi della qualità della vita per i pazienti omalizumab rispetto al gruppo placebo o al controllo.

Valutazione complessiva dell'efficacia del trattamento da parte del medico:
La valutazione complessiva del medico è stata effettuata in cinque studi sopracitati, come misura generale del controllo dell'asma espresso dal medico. Il medico ha potuto tener conto del picco di flusso espiratorio (PEF), dei sintomi diurni e notturni, dell'utilizzo dei medicinali di salvataggio, spirometria ed esacerbazioni. In tutti e cinque gli studi, una percentuale significativamente superiore di pazienti trattati con omalizumab è stata ritenuta avere raggiunto un marcato miglioramento o un controllo completo dell'asma rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Bambini da 6 a <12 anni di età
I dati principali a supporto della sicurezza ed efficacia di omalizumab nel gruppo di pazienti da 6 a <12 anni di età provengono da uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (Studio 7).

Lo Studio 7 è uno studio controllato verso placebo che ha incluso uno specifico sottogruppo (N=235) di pazienti come definiti nella presente indicazione, trattati con dosi elevate di corticosteroidi inalatori (≥500 µg/die di fluticasone o equivalente) in aggiunta ad un beta-agonista a lunga durata d'azione.

Una esacerbazione clinicamente significativa è stata definita come un peggioramento dei sintomi dell'asma a giudizio clinico dell'investigatore e comportava il raddoppio rispetto al basale della dose di corticosteroide inalatorio per almeno 3 giorni e/o il trattamento al bisogno con corticosteroidi sistemici (orali o per via endovenosa) per almeno 3 giorni.

Nel sottogruppo specifico di pazienti che hanno ricevuto dosi elevate di corticosteroidi inalatori, il tasso di esacerbazioni dell'asma è risultato significativamente inferiore nel gruppo trattato con omalizumab rispetto al gruppo trattato con placebo. Alla settimana 24, la differenza tra i tassi di esacerbazione nei due gruppi di trattamento è risultata pari ad una riduzione del 34% per i pazienti trattati con omalizumab rispetto al placebo (rapporto tra le percentuali 0,662, p=0,047). Nel secondo periodo di 28 settimane di trattamento in doppio cieco, la differenza tra i tassi di esacerbazione nei due gruppi di trattamento è risultata pari ad una riduzione del 63% per i pazienti trattati con omalizumab rispetto al placebo (rapporto tra le percentuali 0,37, p<0,001).

Nel corso della settimana 52 del periodo di trattamento in doppio cieco (comprendente 24 settimane di trattamento con una dose fissa di steroidi e 28 settimane di trattamento con una dose variabile di steroidi) la differenza nelle percentuali tra i gruppi di trattamento è stata pari ad una riduzione relativa del 50% (rapporto tra le percentuali 0,504, p<0,001) delle esacerbazioni per i pazienti trattati con omalizumab.

Al termine delle 52 settimane di trattamento, il gruppo trattato con omalizumab ha mostrato una maggiore riduzione dell'uso di beta-agonisti al bisogno rispetto al gruppo trattato con placebo, sebbene la differenza tra i due gruppi di trattamento non sia risultata statisticamente significativa.

Relativamente alla valutazione globale dell'efficacia del trattamento alla fine del periodo di 52 settimane di trattamento in doppio cieco, nel sottogruppo di pazienti severi con alte dosi di corticosteroidi inalatori in associazione a beta-agonisti a lunga durata d'azione la percentuale di pazienti con efficacia di trattamento valutata "eccellente" è risultata maggiore mentre la percentuale di pazienti con efficacia di trattamento valutata "moderata " o "scarsa" è risultata minore nel gruppo trattato con omalizumab rispetto al gruppo trattato con placebo; la differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente significativa (p<0,001), mentre non è risultata alcuna differenza nella valutazione soggettiva sulla qualità della vita dei pazienti tra il gruppo trattato con omalizumab e il gruppo trattato con placebo.

Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)
La sicurezza e l'efficacia di omalizumab sono state valutate in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo in pazienti con CRSwNP (Tabella 7). I pazienti hanno ricevuto omalizumab o placebo per via sottocutanea ogni 2 o 4 settimane (vedere paragrafo 4.2). Tutti i pazienti hanno ricevuto una terapia di fondo di mometasone intranasale per l'intera durata dello studio. Chirurgia nasale precedente o uso precedente di corticosteroidi sistemici non erano richiesti per l'inclusione negli studi. I pazienti hanno ricevuto omalizumab o placebo per 24 settimane, seguite da un periodo di *follow-up* di 4 settimane. Le caratteristiche demografiche e al basale, comprese le comorbidità allergiche, sono descritte in Tabella 6.

Tabella 6 Caratteristiche demografiche e al basale degli studi clinici sui polipi nasali

Parametro	**Polipi nasali - Studio 1 N=138**	**Polipi nasali - Studio 2 N=127**
Età media (anni) (DS)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% maschile	63,8	65,4
Pazienti con uso di corticosteroide sistemico nell'anno precedente (%)	18,8	26,0
Punteggio endoscopico bilaterale dei polipi nasali (NPS): media (DS), scala 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Punteggio di congestione nasale (NCS): media (DS), scala 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Punteggio del senso dell'olfatto: media (DS), scala 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Punteggio totale SNOT-22: media (DS) scala 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Conta eosinofila (cellule/µL): media (DS)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
IgE totali UI/mL: media (DS)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Asma (%)	53,6	60,6
Lieve (%)	37,8	32,5
Moderato (%)	58,1	58,4
Severo (%)	4,1	9,1
Patologia respiratoria esacerbata da aspirina (%)	19,6	35,4
Rinite allergica	43,5	42,5

DS = deviazione standard; SNOT-22 = questionario del *Sino-Nasal Outcome Test 22*;
IgE = immunoglobulina E; UI = unità internazionali. Per NPS, NCS, e SNOT-22 punteggi elevati indicano una maggiore gravità della malattia.

Gli obiettivi co-primari erano il punteggio bilaterale dei polipi nasali (NPS) e il punteggio medio di congestione nasale giornaliera (NCS) alla settimana 24. In entambi gli studi clinici 1 e 2 sui polipi

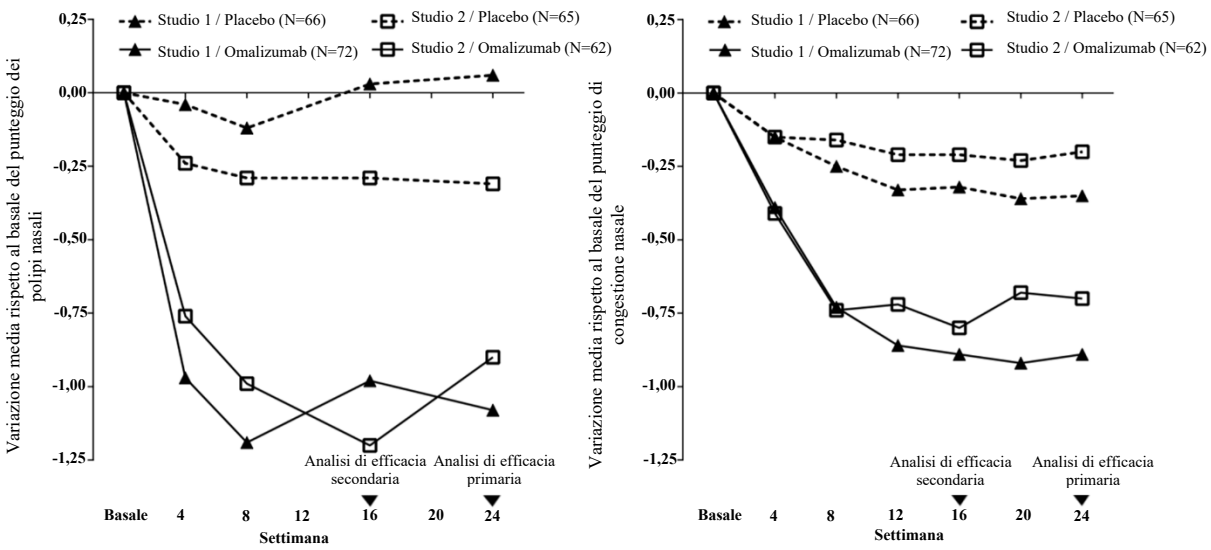
nasali, nei pazienti che hanno ricevuto omalizumab sono stati osservati miglioramenti maggiori rispetto al basale nel NPS e nella media settimanale del NCS alla settimana 24 rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo. I risultati degli studi 1 e 2 nei polipi nasali sono riportati in Tabella 7.

Tabella 7 Cambiamento alla settimana 24 rispetto al basale dei punteggi clinici negli studi polipi nasali 1, polipi nasali 2, e dati aggregati

	Polipi nasali studio 1		**Polipi nasali studio 2**		**Polipi nasali risultati aggregati**	
	Placebo	**Omalizumab**	**Placebo**	**Omalizumab**	**Placebo**	**Omalizumab**
N	66	72	65	62	131	134
Punteggio dei polipi nasali						
Media al basale	6,32	6,19	6,09	6.44	6.21	6.31
Variazione media dei LS alla settimana 24	0,06	-1,08	-0,31	-0.90	-0.13	-0.99
Differenza (95% IC)	-1,14 (-1,59, -0,69)		-0,59 (-1,05, -0,12)		-0,86 (-1,18, -0,54)	
Valore *p*	<0,0001		0,0140		<0,0001	
Media settimanale del punteggio di congestione nasale giornaliera						
Media al basale	2,46	2,40	2,29	2.26	2.38	2.34
Variazione media dei LS alla settimana 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0.70	-0.28	-0.80
Differenza (95% IC)	-0,55 (-0,84, -0,25)		-0,50 (-0,80, -0,19)		-0,52 (-0,73, -0,31)	
Valore *p*	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Media al basale	9,33	8,56	8,73	8.37	9.03	8.47
Variazione media dei LS alla settimana 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2.53	-0.77	-2.75
Differenza (95% IC)	-1,91 (-2,85, -0,96)		-2,09 (-3,00, -1,18)		-1,98 (-2,63, -1,33)	
Valore *p*	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Media al basale	60,26	59,82	59,80	59.21	60.03	59.54
Variazione media dei LS alla settimana 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21.59	-7.73	-23.10
Differenza (95% IC)	-16,12 (-21,86, -10,38)		-15,04 (-21,26, -8,82)		-15,36 (-19,57, -11,16)	
Valore *p* (DMI = 8.9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Media al basale	13,56	12,78	13,27	12.87	13.41	12.82
Variazione media dei LS alla settimana 24	0,63	4,44	0,44	4.31	0.54	4.38
Differenza (95% IC)	3,81 (1,38, 6,24)		3,86 (1,57, 6,15)		3,84 (2,17, 5,51)	
Valore *p*	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=minimi quadrati; CI = intervallo di confidenza; TNSS = punteggio totale dei sintomi nasali; SNOT-22 = questionario del *Sino-Nasal Outcome Test 22*; UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test; DMI = differenza minima importante.

Figura 1 Variazione media rispetto al basale del punteggio di congestione nasale e variazione media rispetto al basale del punteggio dei polipi nasali per gruppo di trattamento nello studio 1 e nello studio 2 sui polipi nasali



In un'analisi aggregata pre-specificata del farmaco al bisogno (corticosteroidi sistemici per ≥3 giorni consecutivi o polipectomia nasale) durante il periodo di trattamento di 24 settimane, la proporzione di pazienti che hanno richiesto il farmaco al bisogno è stata inferiore per omalizumab rispetto a placebo (2,3% verso 6,2%, rispettivamente). Il rapporto di probabilità di avere ricevuto il trattamento di soccorso per omalizumab rispetto a placebo è stato 0,38 (95% CI: 0,10, 1,49). In entrambi gli studi non sono stati segnalati casi di chirurgia sino nasale.

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di omalizumab nei pazienti con CRSwNP che hanno partecipato agli studi 1 e 2 sui polipi nasali sono state valutate in uno studio di estensione in aperto. I dati di efficacia di questo studio suggeriscono che il beneficio clinico fornito alla settimana 24 è stato sostenuto fino alla settimana 52. I dati di sicurezza sono stati complessivamente coerenti con il noto profilo di sicurezza di omalizumab.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di omalizumab è stata studiata in pazienti adulti e adolescenti con asma allergico e in pazienti adulti con CRSwNP. Le caratteristiche farmacocinetiche generali sono simili in queste popolazioni di pazienti.

Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea, omalizumab viene assorbito con una biodisponibilità assoluta media del 62%. In seguito alla somministrazione di una dose singola per via sottocutanea in pazienti asmatici adulti ed adolescenti, omalizumab è stato assorbito lentamente, raggiungendo il picco di concentrazione sierica dopo una media di 7-8 giorni. La farmacocinetica di omalizumab è lineare a dosi superiori a 0,5 mg/kg. Dopo dosi multiple di omalizumab, le aree sotto la curva concentrazione sierica-tempo dal Giorno 0 al Giorno 14 allo stato stazionario sono state fino a 6 volte quelle registrate dopo la prima dose.

La somministrazione di Xolair sia in formulazione liquida che liofilizzata ha portato a un simile profilo di concentrazione-tempo di omalizumab nel siero.

Distribuzione

In vitro, omalizumab forma complessi di dimensioni limitate con le IgE. Complessi di precipitazione e

complessi di peso molecolare superiore a un milione di dalton non sono stati osservati *in vitro* o *in vivo*. Il volume apparente di distribuzione nei pazienti dopo somministrazione sottocutanea è stato di 78 ± 32 mL/kg.

Eliminazione

La clearance dell'omalizumab coinvolge i processi di clearance delle IgG nonchè la clearance tramite legami specifici e formazione di complessi con il suo ligando bersaglio, IgE. L'eliminazione per via epatica delle IgG comprende la degradazione nel sistema reticoloendoteliale e nelle cellule endoteliali. Le IgG immodificate vengono inoltre escrete nella bile. Nei pazienti asmatici l'emivita di eliminazione sierica dell'omalizumab è in media di 26 giorni, con clearance apparente media di 2,4 ± 1,1 mL/kg/giorno. Inoltre, il raddoppiamento del peso corporeo ha approssimativamente raddoppiato la clearance apparente.

Caratteristiche in popolazioni di pazienti

Età, Razza/etnia, Sesso, Indice di massa corporea
È stata analizzata la farmacocinetica di popolazione di omalizumab al fine di valutare gli effetti delle caratteristiche demografiche. Le analisi di questi dati limitati indicano che non è necessario un aggiustamento della dose in base ad età (6-76 anni per i pazienti con asma allergico; 18-75 anni per i pazienti con CRSwNP), razza/etnia, sesso o indice di massa corporea (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale ed epatica
Non esistono dati di farmacocinetica o farmacodinamica in pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La sicurezza di omalizumab è stata studiata nelle scimmie cynomolgus, dato che omalizumab si lega alle IgE delle scimmie cynomolgus ed umane con simile affinità. Anticorpi all'omalizumab sono stati ritrovati in alcune scimmie in seguito a somministrazione sottocutanea o endovenosa ripetuta. Tuttavia, non è stata osservata tossicità apparente, quale malattia mediata da immunocomplessi o citotossicità complemento-dipendente. Non è stata osservata una risposta anafilattica dovuta alla degranulazione dei mastociti nelle scimmie cynomolgus.

La somministrazione cronica di omalizumab fino a dosi di 250 mg/kg (almeno 14 volte la massima dose clinica raccomandata in mg/kg secondo la tabella sulle dosi raccomandate) è stata ben tollerata nei primati non umani (animali sia adulti che giovani), con eccezione di una diminuzione della conta piastrinica legata alla dose e dipendente dall'età, con maggior sensibilità negli animali giovani. La concentrazione sierica necessaria per ottenere una riduzione del 50% delle piastrine rispetto al basale nelle scimmie cynomolgus adulte era approssimativamente da 4 a 20 volte più elevata rispetto alle concentrazioni sieriche cliniche massime previste. Inoltre sono state osservate emorragie acute ed infiammazioni ai siti di iniezione nelle scimmie cynomolgus.

Non sono stati condotti studi formali di cancerogenesi con omalizumab.

Negli studi di riproduzione nelle scimmie cynomolgus, dosi sottocutanee fino a 75 mg/kg per settimana (almeno 8 volte la massima dose clinica raccomandata in mg/kg per un periodo di 4 settimane) non hanno provocato tossicità materna, embriotossicità o teratogenicità, se somministrate durante tutto il periodo di organogenesi e non hanno provocato effetti avversi sulla crescita fetale o neonatale, se somministrate durante la tarda gestazione, il parto e l'allattamento.

Omalizumab è escreto nel latte materno delle scimmie cynomolgus. I livelli di omalizumab rilevati nel latte erano pari allo 0,15% della concentrazione sierica materna.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio
Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Polisorbato 20

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Dopo ricostituzione

La stabilità chimica e fisica del medicinale ricostituito è stata dimostrata per 8 ore a una temperatura da 2°C a 8°C e per 4 ore a 30°C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nella responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 8 ore a 2°C – 8°C o le 2 ore a 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di polvere: flaconcino di vetro trasparente, incolore, di tipo I con tappo in gomma e con ghiera flip-off grigia.

Fiala solvente: fiala di vetro trasparente, incolore, di tipo I contenente 2 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

Astuccio contenente un flaconcino di polvere per soluzione iniettabile ed una fiala di acqua per preparazioni iniettabili.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Xolair 75 mg polvere per soluzione iniettabile è fornito in un flaconcino monodose.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente dopo la

ricostituzione (vedere paragrafo 6.3).

Il medicinale liofilizzato richiede 15-20 minuti per la dissoluzione, anche se talvolta può essere necessario un tempo più lungo. Il medicinale completamente ricostituito appare limpido o leggermente opalescente, da incolore a giallo-brunastro pallido e può presentare piccole bolle o schiuma intorno al bordo del flaconcino. A causa della viscosità del medicinale ricostituito, occorre fare attenzione ad aspirare tutto il prodotto dal flaconcino prima di espellere l'eventuale aria o soluzione in eccesso dalla siringa, al fine di ottenere 0,6 mL.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/319/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 ottobre 2005
Data del rinnovo più recente: 22 giugno 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 150 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 150 mg di omalizumab*.

Dopo ricostituzione un flaconcino contiene 125 mg/mL di omalizumab (150 mg in 1,2 mL).

*Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto in una linea cellulare ovarica di criceto cinese (CHO) con la tecnologia DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere: liofilizzato di colore da bianco a biancastro
Solvente: soluzione limpida e incolore

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma allergico

Xolair è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età compresa tra 6 e <12 anni.

Il trattamento con Xolair deve essere considerato solo per i pazienti con asma di accertata natura IgE (immunoglobulina E) mediata (vedere paragrafo 4.2).

Adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni)
Xolair è indicato, come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con asma allergico severo persistente che al test cutaneo o di reattività *in vitro* sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno ridotta funzionalità polmonare (FEV_1 <80%) nonché frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche severe ripetute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

Bambini (da 6 a <12 anni di età)
Xolair è indicato, come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con asma allergico severo persistente che al test cutaneo o di reattività *in vitro* sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche severe ripetute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Xolair è indicato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti (età pari o superiore a 18 anni) con CRSwNP severa per i quali la terapia con i cortidosterodi intranasali non fornisce un controllo adeguato della malattia.

Orticaria cronica spontanea (CSU)

Xolair è indicato, come terapia aggiuntiva, per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea in pazienti adulti e adolescenti (età pari o superiore a 12 anni) con risposta inadeguata al trattamento con antistaminici H1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento di asma persistente severo, rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP) o orticaria cronica spontanea.

Posologia

Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSNwNP)
Il dosaggio per asma allergico e CRSwNP segue gli stessi principi di dosaggio. La dose appropriata e la frequenza di somministrazione di omalizumab per queste condizioni sono determinate dai livelli di IgE basali (UI/mL), rilevati prima di iniziare il trattamento, e dal peso corporeo (kg). Prima della somministrazione della dose iniziale, i pazienti devono determinare i propri livelli di IgE mediante qualsiasi test disponibile in commercio per le IgE sieriche totali al fine della definizione della loro dose. Sulla base di queste determinazioni possono essere necessari per ciascuna somministrazione da 75 a 600 mg di omalizumab in 1-4 iniezioni.

Nei pazienti con asma allergico e livelli di IgE al basale inferiori a 76 UI/mL è meno probabile osservare dei benefici (vedere paragrafo 5.1). Prima di iniziare la terapia il medico deve accertarsi che i pazienti adulti ed adolescenti con livelli di IgE inferiori a 76 UI/mL ed i bambini (da 6 a <12 anni) con livelli di IgE inferiori a 200 UI/mL abbiano inequivocabile reattività *in vitro* (RAST) ad un allergene perenne.

Vedere la Tabella 1 per la conversione e le Tabelle 2 e 3 per la determinazione della dose.

Ai pazienti i cui livelli di IgE basali o peso corporeo in chilogrammi non rientrano nei limiti della tabella dei dosaggi, omalizumab non deve essere somministrato.

La dose massima raccomandata è di 600 mg di omalizumab ogni due settimane.

Tabella 1 Conversione dalla dose a numero di flaconcini, numero di iniezioni e volume totale iniettato con ciascuna somministrazione

Dose (mg)	Numero di flaconcini		Numero di iniezioni	Volume totale iniettato (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 = massimo volume estraibile per flaconcino (Xolair 75 mg).
[b] 1,2 mL = massimo volume estraibile per flaconcino (Xolair 150 mg).
[c] oppure utilizzare 0,6 mL da un flaconcino da 150 mg.

Tabella 2 SOMMINISTRAZIONE OGNI 4 SETTIMANE. Dosi di omalizumab (milligrammi per dose) somministrate mediante iniezione sottocutanea ogni 4 settimane

	Peso corporeo (kg)									
Valori basali di IgE (UI/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										
>900-1 000										
>1 000-1 100										

SOMMINISTRAZIONE OGNI 2 SETTIMANE
VEDERE TABELLA 3

*Pesi corporei inferiori a 30 kg non sono stati studiati negli studi clinici principali per CRSwNP.

Tabella 3 SOMMINISTRAZIONE OGNI 2 SETTIMANE. Dosi di omalizumab (milligrammi per dose) somministrate mediante iniezione sottocutanea ogni 2 settimane

	Peso corporeo (kg)									
Valori basali di IgE (UI/mL)	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	SOMMINISTRAZIONE OGNI 4 SETTIMANE VEDERE TABELLA 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			
>900-1 000	225	300	375	450	525	600				
>1 000-1 100	225	300	375	450	600					
>1 100-1 200	300	300	450	525	600	Dati insufficienti a raccomandare una dose				
>1 200-1 300	300	375	450	525						
>1 300-1 500	300	375	525	600						

*Pesi corporei inferiori a 30 kg non sono stati studiati negli studi clinici principali per CRSwNP.

Durata del trattamento, monitoraggio e aggiustamento della dose

Asma allergico

Xolair è destinato ad un trattamento a lungo termine. Gli studi clinici hanno dimostrato che devono trascorrere almeno 12-16 settimane prima che il trattamento mostri efficacia. Dopo 16 settimane dall'inizio della terapia i pazienti devono essere valutati dal proprio medico per verificare l'efficacia del trattamento prima che vengano effettuate ulteriori iniezioni. La decisione di continuare la terapia con Xolair allo scadere della 16ª°settimana, o in occasioni successive, deve basarsi sull'osservazione di un marcato miglioramento del controllo complessivo dell'asma (vedere paragrafo 5.1. Valutazione complessiva dell'efficacia del trattamento da parte del medico).

Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Negli studi clinici per la CRSwNP, sono state osservate modifiche del punteggio dei polipi nasali (NPS) e del punteggio di congestione nasale (NCS) a 4 settimane. La necessità di una terapia continuativa deve essere periodicamente rivalutata sulla base della gravità della malattia del paziente e del livello di controllo dei sintomi.

Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)
La sospensione del trattamento provoca in genere un ritorno a livelli elevati di IgE libere ed ai sintomi a questo associati. I livelli di IgE totali sono elevati durante il trattamento e restano elevati fino ad un anno dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, una nuova misurazione dei livelli di IgE durante il trattamento non può essere usata come guida per la determinazione della dose. La determinazione della dose dopo un'interruzione del trattamento di durata inferiore ad un anno deve basarsi sui livelli sierici di IgE ottenuti al momento della determinazione iniziale della dose. I livelli di IgE sieriche totali possono essere rimisurati per la determinazione della dose se il trattamento è stato interrotto per un anno o più.

Le dosi devono essere aggiustate in caso di modifiche significative del peso corporeo (vedere Tabelle 2 e 3).

Orticaria cronica spontanea (CSU)
La dose raccomandata è 300 mg per iniezione sottocutanea ogni quattro settimane.

Si consiglia ai prescrittori di rivalutare periodicamente la necessità di continuare la terapia.

L'esperienza da studi clinici di trattamento a lungo termine in questa indicazione è descritta nel paragrafo 5.1.

Popolazioni speciali
Anziani (dai 65 anni di età in poi)
Sono disponibili dati limitati sull'utilizzo di omalizumab in pazienti oltre i 65 anni di età ma non vi è prova che i pazienti anziani necessitino di una dose diversa da quella usata nei pazienti adulti più giovani.

Compromissione della funzionalità renale o epatica
Non sono stati effettuati studi sull'effetto della compromissione della funzionalità renale o epatica sulla farmacocinetica di omalizumab. Poiché alle dosi cliniche la *clearance* di omalizumab è dominata dal sistema reticolo-endoteliale (RES), è improbabile che venga alterata dalla compromissione renale o epatica. Pur non essendo raccomandato un particolare aggiustamento della dose, omalizumab deve essere somministrato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
Nell'asma allergico, la sicurezza e l'efficacia di omalizumab in pazienti di età inferiore a 6 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Nella CRSwNP, la sicurezza e l'efficacia di omalizumab in pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Nella CSU, la sicurezza e l'efficacia di omalizumab in pazienti di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Solo per somministrazione sottocutanea. Omalizumab non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

Dosi superiori a 150 mg (Tabella 1) devono essere ripartite attraverso due o più siti di iniezione.

Xolair polvere e solvente per soluzione iniettabile deve essere somministrato esclusivamente da un operatore sanitario.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e il paragrafo con le informazioni per gli operatori sanitari nel foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Generale

Omalizumab non è indicato per il trattamento delle esacerbazioni asmatiche acute, broncospasmo acuto o stato asmatico.

Omalizumab non è stato studiato in pazienti con sindrome da iperimmunoglobulina E o aspergillosi broncopolmonare allergica nè per la prevenzione di reazioni anafilattiche, incluse quelle provocate da allergia alimentare, dermatite atopica o rinite allergica. Omalizumab non è indicato nel trattamento di queste condizioni.

La terapia con omalizumabnon è stata studiata in pazienti con malattie autoimmuni, condizioni mediate da immunocomplessi, o compromissione renale o epatica preesistente (vedere paragrafo 4.2). Occorre prestare cautela nel somministrare omalizumab a queste popolazioni di pazienti.

Dopo aver iniziato la terapia con omalizumab in asma allergico o CRSwNP non è raccomandato interrompere bruscamente il trattamento con corticosteroidi per uso sistemico o inalatorio. Diminuzioni delle dosi di corticosteroidi devono essere effettuate sotto diretta supervisione di un medico e può rendersi necessario effettuarle gradualmente.

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche di tipo I
Con l'assunzione di omalizumab possono verificarsi reazioni allergiche locali o sistemiche di tipo I, comprese anafilassi e shock anafilattico, anche dopo un lungo periodo di trattamento. Tuttavia, la maggior parte di tali reazioni si verifica entro 2 ore dalla prima e successiva iniezione di omalizumab, ma alcune sono insorte oltre le 2 ore e persino oltre le 24 ore dall'iniezione. La maggior parte delle reazioni anafilattiche si è verificata entro le prime 3 dosi di omalizumab. Una storia di anafilassi non correlata a omalizumab può essere un fattore di rischio di anafilassi a seguito della somministrazione di omalizumab. Pertanto devono essere sempre disponibili medicinali per il trattamento delle reazioni anafilattiche per l'uso immediato dopo la somministrazione di omalizumab. Se si verificano anafilassi o altre reazioni allergiche gravi, la somministrazione di omalizumab deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziata una terapia appropriata.I pazienti devono essere informati del fatto che tali reazioni sono possibili e che qualora si verificassero deve essere richiesto immediatamente l'intervento di un medico.

Negli studi clinici, in un piccolo numero di pazienti sono stati individuati anticorpi verso omalizumab (vedere paragrafo 4.8). La rilevanza clinica degli anticorpi anti-omalizumab non è bene conosciuta.

Malattia da siero
La malattia da siero e le reazioni simili a quelle della malattia da siero, che sono reazioni allergiche di tipo III ritardate, sono state osservate in pazienti trattati con anticorpi monoclonali umanizzati, compreso l'omalizumab. Il meccanismo fisiopatologico suggerito comprende la formazione e il deposito di immunocomplessi in seguito alla formazione di anticorpi diretti contro omalizumab. Questa evenienza si verifica solitamente dopo 1-5 giorni dalla somministrazione della prima iniezione o di quelle successive, anche dopo una lunga durata del trattamento. I sintomi suggestivi per una malattia da siero comprendono artrite / artralgia, rash (orticaria o altre forme), febbre e linfadenopatia.

Antistaminici e cortisonici possono essere utili nel prevenire o trattare questi disturbi ed i pazienti devono essere avvisati di segnalare qualsiasi sintomo sospetto.

Sindrome di Churg-Strauss e sindrome ipereosinofila
I pazienti con asma severo possono raramente presentare una sindrome ipereosinofila sistemica o una vasculite eosinofila granulomatosa allergica (sindrome di Churg-Strauss), che vengono entrambe generalmente trattate con corticosteroidi sistemici.

In rari casi, pazienti in terapia con medicinali anti-asma, compreso omalizumab, possono presentare o sviluppare eosinofilia e vasculite sistemiche. Tali eventi sono comunemente associati alla riduzione della terapia orale con corticosteroidi.

I medici devono prestare particolare attenzione a questi pazienti in quanto si possono sviluppare marcata eosinofilia, rash vascolitico, peggioramento dei sintomi polmonari, anormalità dei seni paranasali, complicanze cardiache, e/o neuropatia.

La sospensione di omalizumab deve essere considerata in tutti i casi severi con i suddetti disturbi del sistema immunitario.

Infezioni parassitarie (elminti)

Le IgE possono essere coinvolte nella risposta immunologica ad alcune infezioni da elminti. Nei pazienti con rischio cronico elevato di infezione da elminti, uno studio controllato verso placebo in pazienti allergici ha dimostrato un leggero aumento del tasso di infezione con omalizumab, sebbene il decorso, la gravità, e la risposta al trattamento dell'infezione fossero inalterati. Il tasso di infezione da elminti nel programma clinico complessivo, che non era stato disegnato per evidenziare tali infezioni, è stato inferiore a 1 su 1 000 pazienti. Tuttavia, può essere giustificato l'impiego di cautela nei pazienti a rischio elevato di infezioni da elminti, in particolare quando viaggiano in aree in cui le infezioni da elminti sono endemiche. Qualora i pazienti non rispondessero al trattamento anti-elminti raccomandato, deve essere considerata la possibilità di sospendere la terapia con omalizumab.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Poiché le IgE possono essere coinvolte nella risposta immunologica ad alcune infezioni da elminti, omalizumab può indirettamente diminuire l'efficacia dei medicinali per il trattamento delle infezioni elmintiche o delle infezioni sostenute da altri parassiti (vedere paragrafo 4.4).

Gli enzimi del citocromo P450, le pompe di efflusso ed i meccanismi di legame alle proteine non sono coinvolti nella clearance dell'omalizumab; pertanto, il potenziale di interazione è limitato. Non sono stati eseguiti studi di interazione tra medicinali o vaccini e omalizumab. Non esistono ragioni farmacologiche tali da aspettarsi che i medicinali comunemente prescritti nel trattamentodi asma, CRSwNP o CSU possano interagire con omalizumab.

Asma allergico

Negli studi clinici omalizumab è stato usato comunemente in associazione a corticosteroidi per via inalatoria e orale, beta agonisti per via inalatoria a breve e lunga durata d'azione, antagonisti dei leucotrieni, teofilline e antistaminici orali. Non vi è stata alcuna indicazione riguardo l'alterazione della sicurezza di omalizumab con questi altri medicinali antiasmatici di uso comune. Sono disponibili dati limitati circa l'utilizzo di omalizumab in associazione a immunoterapia specifica (terapia iposensibilizzante). In uno studio clinico durante il quale omalizumab è stato somministrato in concomitanza ad una immunoterapia, la sicurezza e l'efficacia di omalizumab associato all'immunoterapia specifica non sono risultate diverse da quelle di omalizumab in monoterapia.

Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Negli studi clinici omalizumab è stato usato in concomitanza con mometasone spray intranasale, come

da protocollo. Altri medicinali comunemente usati in concomitanza includono altri corticosteroidi intranasali, broncodilatatori, antistaminici, antagonisti del recettore dei leucotrieni, adrenergici/simpaticomimetici e anestetici nasali locali. Non ci sono state indicazioni che la sicurezza di omalizumab sia stata alterata dall'uso concomitante con questi altri medicinali comunemente usati.

Orticaria cronica spontanea (CSU)

In studi clinici nella CSU, omalizumab è stato utilizzato in associazione con antistaminici (anti-H1, anti-H2) e antagonisti dei recettori leucotrienici (LTRA). Non vi è stata alcuna evidenza di alterazione della sicurezza di omalizumab quando utilizzato con questi medicinali rispetto al suo noto profilo di sicurezza nell'asma allergico. Inoltre un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha mostrato effetti rilevanti degli antistaminici H2 e dei LTRA sulla farmacocinetica di omalizumab (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Studi clinici nella CSU hanno incluso alcuni pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni che assumevano omalizumab in associazione con antistaminici (anti-H1, anti-H2) e LTRA. Non sono stati condotti studi in bambini al di sotto dei 12 anni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Una moderata quantità di dati su donne in gravidanza (300-1 000 esiti di gravidanza), basati sul registro delle gravidanze e su segnalazioni spontanee *post-marketing*, indica nessuna tossicità malformativa o feto/neonatale. Uno studio prospettico di registro delle gravidanze (EXPECT) in 250 donne in gravidanza con asma esposte a omalizumab ha evidenziato che la prevalenza di anomalie congenite maggiori è stata simile (8,1 % vs. 8,9%) tra le pazienti dello studio EXPECT e le pazienti con la stessa patologia (asma moderato e severo). L'interpretazione dei dati può essere influenzata dai limiti metodologici dello studio, compresi il campione ridotto e il disegno non randomizzato.

Omalizumab attraversa la barriera placentare. Gli studi sugli animali non indicano tuttavia effetti dannosi diretti o indiretti riguardo alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Nei primati non umani omalizumab è stato associato a riduzione delle piastrine dipendente dall'età, con una sensibilità relativamente maggiore negli animali giovani (vedere paragrafo 5.3).

Se clinicamente necessario, si può considerare l'uso di omalizumab durante la gravidanza.

Allattamento

Le immunoglobuline G (IgG) sono presenti nel latte materno e si può pertanto assumere che omalizumab sia presente nel latte materno. Dati disponibili in primati non umani hanno mostrato l'escrezione di omalizumab nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Lo studio EXPECT, con 154 neonati esposti a omalizumab durante la gravidanza e nel corso dell'allattamento non ha evidenziato effetti avversi nei neonati allattati al seno. L'interpretazione dei dati può essere influenzata dai limiti metodologici dello studio, compresi il campione ridotto e il disegno non randomizzato.

Somministrate oralmente, le proteine dell'immunoglobulina G sono soggette a proteolisi intestinale e hanno scarsa biodisponibilità. Non si prevedono effetti su neonati/lattanti allattati con latte materno. Se clinicamente necessario, si può quindi considerare l'uso di omalizumab durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sulla fertilità nell'uomo per omalizumab. In studi non-clinici in primati non umani specificamente disegnati per valutare l'effetto sulla fertilità, comprensivi di studi sull'accoppiamento, non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile in seguito a somministrazioni ripetute di omalizumab fino a dosi di 75 mg/kg. Inoltre, in uno studio non-clinico separato sulla genotossicità, non sono stati osservati effetti genotossici.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Omalizumab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Riassunto del profilo di sicurezza
Durante gli studi clinici su asma allergico in pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state cefalea e reazioni nel sito di iniezione, comprendenti dolore, gonfiore, eritema, prurito. Negli studi clinici condotti in bambini da 6 a <12 anni di età, le reazioni avverse segnalate più comunemente sono mal di testa, piressia e dolore addominale superiore. La maggior parte delle reazioni è stata di lieve o moderata gravità. Negli studi clinici su CRSwNP in pazienti di età ≥18 anni, le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state mal di testa, capogiri, artralgia, dolore addominale superiore e reazioni nel sito di iniezione.

Tabella delle reazioni avverse
La Tabella 4 elenca le reazioni avverse registrate negli studi clinici nella popolazione con asma allergico e CRSwNP totale esaminata per la sicurezza trattata con Xolair, secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e per frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100; <1/10), non comune (≥1/1 000; <1/100), raro (≥1/10 000, <1/1 000) e molto raro (<1/10 000). Le reazioni osservate durante l'esperienza *post-marketing* sono elencate con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 4 Reazioni avverse in asma allergico e CRSwNP

Infezioni ed infestazioni	
Non comune Raro	Faringite Infezione parassitaria
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Trombocitopenia idiopatica, inclusi casi severi
Disturbi del sistema immunitario	
Raro Non nota	Reazioni anafilattiche, altre condizioni allergiche gravi, sviluppo di anticorpi anti-omalizumab Malattia da siero, può comprendere febbre e linfadenopatia
Patologie del sistema nervoso	
Comune Non comune	Cefalea* Sincope, parestesia, sonnolenza, capogiri[#]
Patologie vascolari	
Non comune	Ipotensione posturale, rossore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune Raro Non nota	Broncospasmo allergico, tosse Edema della laringe Vasculite granulomatosa allergica (i.e. Sindrome di Churg-Strauss)

Patologie gastrointestinali	
Comune	Dolore addominale superiore**,#
Non comune	Segni e sintomi dispeptici, diarrea, nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Fotosensibilità, orticaria, eruzione cutanea, prurito
Raro	Angioedema
Non nota	Alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Artralgia†
Raro	Lupus eritematoso sistemico (LES)
Non nota	Mialgia, gonfiore alle articolazioni
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Piressia**
Comune	Reazioni al sito di iniezione quali gonfiore, eritema, dolore, prurito
Non comune	Malessere di tipo influenzale, gonfiore alle braccia, peso aumentato, stanchezza

*: molto comune nei bambini da 6 a <12 anni di età
**: nei bambini da 6 a <12 anni di età
#: Comune negli studi sui polipi nasali
†: Non nota negli studi su asma allergico

Orticaria cronica spontanea (CSU)

Riassunto del profilo di sicurezza
La sicurezza e la tollerabilità di omalizumab sono state studiate con dosi di 75 mg, 150 mg e 300 mg ogni quattro settimane in 975 pazienti con CSU, 242 dei quali trattati con placebo. Complessivamente, 733 pazienti sono stati trattati con omalizumab fino a 12 settimane e 490 pazienti fino a 24 settimane. Di questi, 412 pazienti sono stati trattati fino a 12 settimane e 333 pazienti sono stati trattati fino a 24 settimane alla dose di 300 mg.

Tabella delle reazioni avverse
Una tabella separata (Tabella 5) mostra le reazioni avverse per l'indicazione CSU derivanti da differenze di dose e di popolazioni trattate (con fattori di rischio, comorbidità, trattamenti concomitanti e età significativamente differenti [es. studi nell'asma includevano bambini di età compresa tra 6-12 anni]).

La tabella 5 elenca le reazioni avverse (eventi verificatisi in ≥1% di pazienti in ogni gruppo di trattamento e ≥2% più frequentemente in ogni gruppo di trattamento con omalizumab rispetto al placebo (dopo revisione medica)) riportate con 300 mg nei tre studi aggregati di fase III. Le reazioni avverse presentate sono divise in due gruppi: quelle individuate nei periodi di trattamento a12 settimane e a 24 settimane.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi. All'interno di ciascuna classe per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate sulla base della frequenza, riportando per prime le reazioni più frequenti. La corrispondente classe di frequenza per ciascuna reazione avversa si basa sulla seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100; <1/10); non comune (≥1/1 000;<1/100); raro (≥1/10 000; <1/1 000); molto raro (<1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 5 Reazioni avverse da dati di sicurezza aggregati per CSU (da giorno 1 a settimana 24) con 300 mg di omalizumab

Settimana 12	Studi 1, 2 e 3 aggregati con omalizumab		Categoria di frequenza
	Placebo N=242	300 mg N=412	
Infezioni ed infestazioni			
Sinusite	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Comune
Patologie del sistema nervoso			
Cefalea	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e connettivale			
Artralgia	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Reazione a livello del sito di iniezione*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Comune
Settimana 24	**Studi 1 e 3 aggregati con omalizumab**		**Categoria di frequenza**
	Placebo N=163	300 mg N=333	
Infezioni ed infestazioni			
Infezione delle vie respiratorie superiori	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Comune

* pur non mostrando una differenza rispetto al placebo del 2%, le reazioni a livello del sito di iniezione sono state incluse in quanto tutti i casi sono stati valutati come causalmente correlati al trattamento in studio

In uno studio di 48 settimane, 81 pazienti con CSU hanno ricevuto 300 mg di omalizumab ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.1). Il profilo di sicurezza dell'uso a lungo termine è risultato simile al profilo di sicurezza osservato negli studi di 24 settimane nella CSU.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disturbi del sistema immunitario
Per ulteriori informazioni, vedere il paragrafo 4.4.

Anafilassi
Negli studi clinici le reazioni anafilattiche sono state rare. Tuttavia, i dati raccolti dopo l'autorizzazione del medicinale in seguito ad una ricerca cumulativa nella banca dati sulla sicurezza hanno individuato 898 casi di anafilassi. Sulla base di una esposizione stimata di 566 923 anni paziente, ne risulta una frequenza di segnalazione di circa 0,2%.

Eventi tromboembolici arteriosi (ATE)
In studi clinici controllati e durante analisi ad interim di uno studio osservazionale, è stato osservato uno squilibrio numerico di eventi tromboembolici arteriosi. La definizione dell'endpoint composito ATE comprendeva ictus, attacco ischemico transitorio, infarto miocardico, angina instabile e morte cardiovascolare (compresa la morte per causa sconosciuta). Nell'analisi finale dello studio osservazionale, il tasso di ATE per 1 000 anni paziente è stato 7,52 (115/15 286 anni paziente) per i pazienti trattati con Xolair e 5,12 (51/9 963 anni paziente) per i pazienti di controllo. In un'analisi multivariata di controllo dei fattori basali di rischio cardiovascolare, il rapporto di rischio è stato 1,32 (intervallo di confidenza al 95% 0,91-1,91). In un'analisi separata di studi clinici aggregati, che comprendeva tutti gli studi randomizzati in doppio cieco, controllati verso placebo della durata di 8 settimane o più, il tasso di ATE per 1 000 anni paziente è stato 2,69 (5/1 856 anni paziente) per i pazienti trattati con Xolair e 2,38 (4/1 680 anni paziente) per il gruppo in placebo (rapporto dei tassi 1,13, intervallo di confidenza al 95% 0,24-5,71).

Piastrine
Negli studi clinici, pochi pazienti presentavano una conta piastrinica al di sotto del limite inferiore del normale intervallo di laboratorio. Nell' esperienza post-marketing sono stati riportati casi isolati di trombocitopenia idiopatica, inclusi casi severi.

Infezioni parassitarie
Nei pazienti allergici con rischio cronico elevato di infezioni da elminti, uno studio controllato verso placebo ha evidenziato un leggero aumento numerico del tasso di infezione nel gruppo di pazienti trattati con omalizumab che non era statisticamente significativo. Il decorso, la gravità e la risposta al trattamento delle infezioni sono rimasti inalterati (vedere paragrafo 4.4).

Lupus eritematoso sistemico
Nel corso della sperimentazione clinica e dopo l'autorizzazione del medicinale sono stati riportati casi di lupus eritematoso sistemico (LES) in pazienti con asma da moderato a severo e con orticaria cronica spontanea (Chronic spontaneous orticaria, CSU). La patogenesi del LES non è ancora ben chiara.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

La dose massima tollerata di Xolair non è stata determinata. Dosi singole per via endovenosa fino a 4 000 mg sono state somministrate a pazienti senza evidenza di tossicità dose-limitante. Il più alto dosaggio cumulativo somministrato ai pazienti è stato di 44 000 mg in un periodo di 20 settimane e questo dosaggio non ha provocato alcun effetto acuto inatteso.

In caso di sospetto sovradosaggio, il paziente deve essere mantenuto in osservazione per qualsiasi segno o sintomo anormale. Si deve cercare di istituire un trattamento medico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per uso sistemico, codice ATC: R03DX05

Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Meccanismo d'azione
Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante che si lega in maniera selettiva all'immunoglobulina E (IgE) umana e previene il legame delle IgE al FcεRI (recettore ad alta affinità) su basofili e mastociti, riducendo in tal modo la quantità di IgE libera che può innescare la cascata allergica. L'anticorpo è una IgG1 kappa contenente regioni *framework* umane insieme a regioni ipervariabli (*Complementarity Determining Regions – CDR*) di un anticorpo murino che si lega alle IgE.

Nei soggetti atopici il trattamento con omalizumab riduce anche il numero dei recettori FcεRI situati sui basofili. Omalizumab inibisce l'infiammazione IgE mediata, come evidenziato dalla riduzione degli eosinofili nel sangue e nei tessuti e dalla riduzione dei mediatori dell'infiammazione, compresi IL-4, IL-5 e IL-13, da parte di cellule immunitarie innate, adattative e cellule non immunitarie.

Effetti farmacodinamici
Asma allergico
Il rilascio *in vitro* di istamina dai basofili isolati dai soggetti trattati con omalizumab si è ridotto di circa il 90% a seguito di stimolazione con un allergene rispetto ai valori precedenti al trattamento.

Negli studi clinici in pazienti con asma allergico, i livelli sierici di IgE libere si sono abbassati in maniera dipendente dalla dose entro un'ora dalla prima somministrazione e si sono mantenuti stabili tra una dose e l'altra. Un anno dopo la sospensione della somministrazione di omalizumab, i livelli di IgE sono tornati ai livelli pre-trattamento e non è stato osservato alcun effetto rebound sui livelli di IgE dopo il periodo di eliminazione del medicinale.

Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)
Negli studi clinici in pazienti con CRSwNP, il trattamento con omalizumab ha portato a una riduzione dei livelli serici di IgE libere (circa 95%) e un aumento dei livelli serici di IgE totali, in misura simile a quanto osservato nei pazienti con asma allergico. L'aumento dei livelli serici di IgE totali è dovuto alla formazione di complessi omalizumab-IgE che hanno una velocità di eliminazione più lenta rispetto alle IgE libere.

Orticaria cronica spontanea (CSU)

Meccanismo d'azione
Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante che si lega in maniera selettiva all'immunoglobulina E (IgE) umana e riduce i livelli di IgE libere . L'anticorpo è una IgG1 kappa contenente regioni *framework* umane insieme a regioni ipervariabili (*Complementarity Determining Regions – CDR*) di un anticorpo murino che si lega alle IgE. Di conseguenza, l'espressione dei recettori cellulari delle IgE (FcεRI) diminuisce. Non è del tutto chiaro come ciò si traduca in un miglioramento dei sintomi della CSU.

Effetti farmacodinamici
Negli studi clinici in pazienti con CSU, la massima soppressione di IgE libere è stata osservata dopo 3 giorni dalla somministrazione della prima dose sottocutanea. Dopo somministrazioni ripetute una volta ogni 4 settimane, i livelli sierici di IgE prima della somministrazione sono rimasti stabili tra 12 - 24 settimane di trattamento. Dopo l'interruzione di omalizumab, i livelli di IgE libere hanno raggiunto i livelli precedenti il trattamento nell'arco di un periodo di follow-up senza trattamento di 16 settimane.

Efficacia e sicurezza clinica

Asma allergico
Adulti e adolescenti di età ≥12 anni
L'efficacia e la sicurezza di omalizumab sono state dimostrate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 28 settimane (studio 1) che ha coinvolto 419 pazienti con asma allergico severo di età compresa tra 12 e 79 anni, che presentavano ridotta funzionalità polmonare (prevista FEV_1 40-80%) e scarso controllo della sintomatologia asmatica nonostante il trattamento con corticosteroidi ad alto dosaggio per via inalatoria e un beta2-agonista a lunga durata d'azione. I pazienti eligibili avevano avuto esacerbazioni asmatiche multiple che richiedevano un trattamento con corticosteroidi sistemici oppure erano stati ricoverati in ospedale o erano ricorsi al pronto soccorso a causa di una severa esacerbazione asmatica nel corso dell'anno precedente, nonostante il trattamento continuo con corticosteroidi ad alto dosaggio per via inalatoria e con un beta2-agonista a lunga durata d'azione. omalizumabr per via sottocutanea o il placebo sono stati somministrati come terapia aggiuntiva a >1 000 microgrammi di beclometasone dipropionato (o equivalente) oltre ad un beta2-agonista a lunga durata d'azione. Erano consentite terapie di mantenimento con corticosteroidi orali, teofillina e antagonisti dei leucotrieni (rispettivamente 22%, 27%, e 35% dei pazienti).

La frequenza di esacerbazioni asmatiche che richiedevano un trattamento con dosi relativamente alte di corticosteroidi sistemici rappresentava l'obiettivo primario. Omalizumab ha ridotto la frequenza di

esacerbazioni asmatiche del 19% (p = 0,153). Ulteriori valutazioni che hanno dimostrato significatività statistica (p<0,05) a favore di omalizumab comprendevano riduzioni delle esacerbazioni severe (dove la funzionalità polmonare del paziente era ridotta al di sotto del 60% del valore migliore personale e richiedeva il trattamento con corticosteroidi sistemici) e visite d'emergenza collegate all'asma (comprendenti ricoveri ospedalieri, pronto soccorso, e visite mediche non programmate), e miglioramenti evidenziati nella valutazione complessiva del medico dell'efficacia del trattamento, Qualità della Vita correlata all'Asma (AQL), sintomatologia asmatica e funzionalità polmonare.

Nell'analisi di un sottogruppo, i pazienti con IgE totali pre-trattamento ≥76 UI/mL avevano una maggior probabilità di ottenere un beneficio clinicamente significativo con omalizumab. In questi pazienti dello studio 1 omalizumab ha ridotto la frequenza di esacerbazioni asmatiche del 40% (p = 0,002). Inoltre ulteriori pazienti della popolazione con IgE totali ≥76 UI/mL nel programma di omalizumabnell'asma severo avevano avuto risposte clinicamente significative. La Tabella 6 comprende i risultati sull'intera popolazione dello studio 1.

Tabella 6 Risultati dello studio 1

	Intera popolazione dello studio 1	
	Omalizumab N=209	Placebo N=210
Esacerbazioni asmatiche		
Frequenza per periodo di 28 settimane	0,74	0,92
Riduzione %, valore di p per rapporto tra tassi	19,4%, p = 0,153	
Esacerbazioni asmatiche severe		
Frequenza per periodo di 28 settimane	0,24	0,48
Riduzione %, valore di p per rapporto tra tassi	50,1%, p = 0,002	
Visite d'emergenza		
Frequenza per periodo di 28 settimane	0,24	0,43
Riduzione %, valore di p per rapporto tra tassi	43,9%, p = 0,038	
Valutazione complessiva del medico		
% dei pazienti che rispondono*	60,5%	42,8%
Valore di p**	<0,001	
Miglioramento della AQL		
% di pazienti con miglioramento ≥0,5	60,8%	47,8%
Valore di p	0,008	

* marcato miglioramento o controllo completo
** valore di p per la distribuzione generale della valutazione

Lo studio 2 ha valutato l'efficacia e la sicurezza di omalizumab in una popolazione di 312 pazienti con asma allergico severo che combaciava con la popolazione dello studio 1. Il trattamento con omalizumab in questo studio in aperto ha portato ad una riduzione del 61% della frequenza di esacerbazioni asmatiche clinicamente significative rispetto alla sola terapia antiasmatica in corso.

Quattro ulteriori ampi studi supportivi controllati verso placebo della durata da 28 a 52 settimane condotti su 1.722 adulti ed adolescenti (studi 3, 4, 5, 6) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di omalizumab in pazienti con asma persistente severo. La maggior parte dei pazienti non era adeguatamente controllata, tuttavia riceveva una terapia antiasmatica concomitante ridotta rispetto ai pazienti degli studi 1 o 2. Gli studi 3-5 usavano l'esacerbazione come obiettivo primario, mentre lo studio 6 valutava principalmente la riduzione dei corticosteroidi per via inalatoria.

Negli studi 3, 4 e 5 i pazienti trattati con omalizumab presentavano una riduzione della frequenza di esacerbazioni asmatiche rispettivamente del 37,5% (p=0,027), 40,3% (p<0,001) e 57,6% (p<0,001) rispetto al placebo.

Nello studio 6, i pazienti con asma allergico significativamente più severo trattati con omalizumab sono riusciti a ridurre la dose di fluticasone a ≤500 microgrammi/giorno senza deterioramento del controllo dell'asma (60,3%) rispetto al gruppo placebo (45,8%, p<0,05).

La qualità della vita è stata misurata usando il Questionario Juniper Asthma-related Quality of Life. Per tutti i sei studi vi è stato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al basale dei punteggi della qualità della vita per i pazienti omalizumab rispetto al gruppo placebo o al controllo.

Valutazione complessiva dell'efficacia del trattamento da parte del medico:
La valutazione complessiva del medico è stata effettuata in cinque studi sopracitati, come misura generale del controllo dell'asma espresso dal medico. Il medico ha potuto tener conto del picco di flusso espiratorio (PEF), dei sintomi diurni e notturni, dell'utilizzo dei medicinali di salvataggio, spirometria ed esacerbazioni. In tutti e cinque gli studi, una percentuale significativamente superiore di pazienti trattati con omalizumab è stata ritenuta avere raggiunto un marcato miglioramento o un controllo completo dell'asma rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Bambini da 6 a <12 anni di età
I dati principali a supporto della sicurezza ed efficacia di omalizumab nel gruppo di pazienti da 6 a <12 anni di età provengono da uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (Studio 7).

Lo Studio 7 è uno studio controllato verso placebo che ha incluso uno specifico sottogruppo (N=235) di pazienti come definiti nella presente indicazione, trattati con dosi elevate di corticosteroidi inalatori (≥500 µg/die di fluticasone o equivalente) in aggiunta ad un beta-agonista a lunga durata d'azione.

Una esacerbazione clinicamente significativa è stata definita come un peggioramento dei sintomi dell'asma a giudizio clinico dell'investigatore e comportava il raddoppio rispetto al basale della dose di corticosteroide inalatorio per almeno 3 giorni e/o il trattamento al bisogno con corticosteroidi sistemici (orali o per via endovenosa) per almeno 3 giorni.

Nel sottogruppo specifico di pazienti che hanno ricevuto dosi elevate di corticosteroidi inalatori, il tasso di esacerbazioni dell'asma è risultato significativamente inferiore nel gruppo trattato con omalizumab rispetto al gruppo trattato con placebo. Alla settimana 24, la differenza tra i tassi di esacerbazione nei due gruppi di trattamento è risultata pari ad una riduzione del 34% per i pazienti trattati con omalizumab rispetto al placebo (rapporto tra le percentuali 0,662, p=0,047). Nel secondo periodo di 28 settimane di trattamento in doppio cieco, la differenza tra i tassi di esacerbazione nei due gruppi di trattamento è risultata pari ad una riduzione del 63% per i pazienti trattati con omalizumab rispetto al placebo (rapporto tra le percentuali 0,37, p<0,001).

Nel corso della settimana 52 del periodo di trattamento in doppio cieco (comprendente 24 settimane di trattamento con una dose fissa di steroidi e 28 settimane di trattamento con una dose variabile di steroidi) la differenza nelle percentuali tra i gruppi di trattamento è stata pari ad una riduzione relativa del 50% (rapporto tra le percentuali 0,504, p<0,001) delle esacerbazioni per i pazienti trattati con omalizumab.

Al termine delle 52 settimane di trattamento, il gruppo trattato con omalizumab ha mostrato una maggiore riduzione dell'uso di beta-agonisti al bisogno rispetto al gruppo trattato con placebo, sebbene la differenza tra i due gruppi di trattamento non sia risultata statisticamente significativa. Relativamente alla valutazione globale dell'efficacia del trattamento alla fine del periodo di 52 settimane di trattamento in doppio cieco, nel sottogruppo di pazienti severi con alte dosi di corticosteroidi inalatori in associazione a beta-agonisti a lunga durata d'azione la percentuale di pazienti con efficacia di trattamento valutata "eccellente" è risultata maggiore mentre la percentuale di

pazienti con efficacia di trattamento valutata “moderata “ o “scarsa” è risultata minore nel gruppo trattato con omalizumab rispetto al gruppo trattato con placebo; la differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente significativa (p<0,001), mentre non è risultata alcuna differenza nella valutazione soggettiva sulla qualità della vita dei pazienti tra il gruppo trattato con omalizumab e il gruppo trattato con placebo.

Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)
La sicurezza e l’efficacia di omalizumab sono state valutate in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo in pazienti con CRSwNP (Tabella 8). I pazienti hanno ricevuto omalizumab o placebo per via sottocutanea ogni 2 o 4 settimane (vedere paragrafo 4.2). Tutti i pazienti hanno ricevuto una terapia di fondo di mometasone intranasale per l’intera durata dello studio. Chirurgia nasale precedente o uso precedente di corticosteroidi sistemici non erano richiesti per l’inclusione negli studi. I pazienti hanno ricevuto omalizumab o placebo per 24 settimane, seguite da un periodo di *follow-up* di 4 settimane. Le caratteristiche demografiche e al basale, comprese le comorbidità allergiche, sono descritte in Tabella 7.

Tabella 7 Caratteristiche demografiche e al basale degli studi clinici sui polipi nasali

Parametro	**Polipi nasali - Studio 1 N=138**	**Polipi nasali - Studio 2 N=127**
Età media (anni) (DS)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% maschile	63,8	65,4
Pazienti con uso di corticosteroide sistemico nell’anno precedente (%)	18,8	26,0
Punteggio endoscopico bilaterale dei polipi nasali (NPS): media (DS), scala 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Punteggio di congestione nasale (NCS): media (DS), scala 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Punteggio del senso dell’olfatto: media (DS), scala 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Punteggio totale SNOT-22: media (DS) scala 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Conta eosinofila (cellule/µL): media (DS)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
IgE totali UI/mL: media (DS)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Asma (%)	53,6	60,6
Lieve (%)	37,8	32,5
Moderato (%)	58,1	58,4
Severo (%)	4,1	9,1
Patologia respiratoria esacerbata da aspirina (%)	19,6	35,4
Rinite allergica	43,5	42,5

DS = deviazione standard; SNOT-22 = questionario del *Sino-Nasal Outcome Test 22*;
IgE = immunoglobulina E; UI = unità internazionali. Per NPS, NCS, e SNOT-22 punteggi elevati indicano una maggiore gravità della malattia.

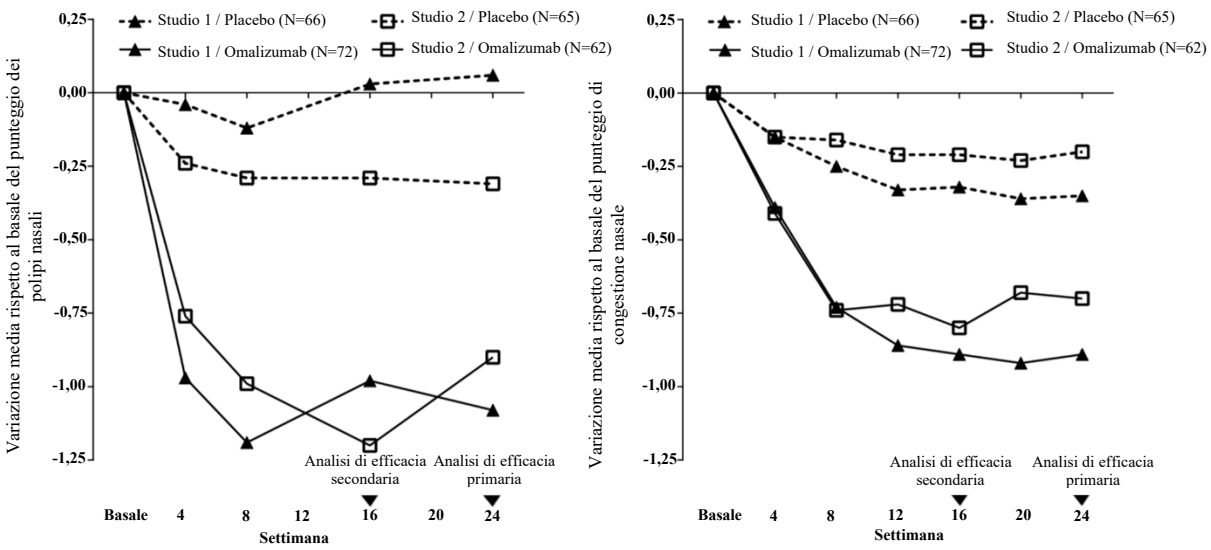
Gli obiettivi co-primari erano il punteggio bilaterale dei polipi nasali (NPS) e il punteggio medio di congestione nasale giornaliera (NCS) alla settimana 24. In entambi gli studi clinici 1 e 2 sui polipi nasali, nei pazienti che hanno ricevuto omalizumab sono stati osservati miglioramenti maggiori rispetto al basale del NPS e della media settimanale del NCS alla settimana 24 rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo. I risultati degli studi 1 e 2 sui polipi nasali sono riportati in Tabella 8.

Tabella 8 Cambiamento alla settimana 24 rispetto al basale dei punteggi clinici negli studi polipi nasali 1, polipi nasali 2, e dati aggregati

	Polipi nasali studio 1		Polipi nasali studio 2		Polipi nasali risultati aggregati	
	Placebo	**Omalizumab**	**Placebo**	**Omalizumab**	**Placebo**	**Omalizumab**
N	66	72	65	62	131	134
Punteggio dei polipi nasali						
Media al basale	6,32	6,19	6,09	6.44	6.21	6.31
Variazione media dei LS alla settimana 24	0,06	-1,08	-0,31	-0.90	-0.13	-0.99
Differenza (95% IC)	-1,14 (-1,59, -0,69)		-0,59 (-1,05, -0,12)		-0,86 (-1,18, -0,54)	
Valore *p*	<0,0001		0,0140		<0,0001	
Media settimanale del punteggio di congestione nasale giornaliera						
Media al basale	2,46	2,40	2,29	2.26	2.38	2.34
Variazione media dei LS alla settimana 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0.70	-0.28	-0.80
Differenza (95% IC)	-0,55 (-0,84, -0,25)		-0,50 (-0,80, -0,19)		-0,52 (-0,73, -0,31)	
Valore *p*	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Media al basale	9,33	8,56	8,73	8.37	9.03	8.47
Variazione media dei LS alla settimana 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2.53	-0.77	-2.75
Differenza (95% IC)	-1,91 (-2,85, -0,96)		-2,09 (-3,00, -1,18)		-1,98 (-2,63, -1,33)	
Valore *p*	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Media al basale	60,26	59,82	59,80	59.21	60.03	59.54
Variazione media dei LS alla settimana 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21.59	-7.73	-23.10
Differenza (95% IC)	-16,12 (-21,86, -10,38)		-15,04 (-21,26, -8,82)		-15,36 (-19,57, -11,16)	
Valore *p*	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
(DMI = 8.9)						
UPSIT						
Media al basale	13,56	12,78	13,27	12.87	13.41	12.82
Variazione media dei LS alla settimana 24	0,63	4,44	0,44	4.31	0.54	4.38
Differenza (95% IC)	3,81 (1,38, 6,24)		3,86 (1,57, 6,15)		3,84 (2,17, 5,51)	
Valore *p*	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS=minimi quadrati; CI = intervallo di confidenza; TNSS = punteggio totale dei sintomi nasali; SNOT-22 = questionario del *Sino-Nasal Outcome Test 22*; UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test; DMI = differenza minima importante.

Figura 1 Variazione media rispetto al basale del punteggio di congestione nasale e variazione media rispetto al basale del punteggio dei polipi nasali per gruppo di trattamento nello studio 1 e nello studio 2 sui polipi nasali



In un'analisi aggregata pre-specificata del farmaco al bisogno (corticosteroidi sistemici per ≥3 giorni consecutivi o polipectomia nasale) durante il periodo di trattamento di 24 settimane, la proporzione di pazienti che hanno richiesto il farmaco al bisogno è stata inferiore per omalizumab rispetto a placebo (2,3% verso 6,2%, rispettivamente). Il rapporto di probabilità di avere ricevuto il trattamento di soccorso per omalizumab rispetto a placebo è stato 0,38 (95% CI: 0,10, 1,49). In entrambi gli studi non sono stati segnalati casi di chirurgia sino nasale.

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di omalizumab nei pazienti con CRSwNP che hanno partecipato agli studi 1 e 2 sui polipi nasali sono state valutate in uno studio di estensione in aperto. I dati di efficacia di questo studio suggeriscono che il beneficio clinico fornito alla settimana 24 è stato sostenuto fino alla settimana 52. I dati di sicurezza sono stati complessivamente coerenti con il noto profilo di sicurezza di omalizumab.

Orticaria cronica spontanea (CSU)

L'efficacia e la sicurezza di omalizumab sono state dimostrate in due studi randomizzati, controllati verso placebo, di fase III (studio 1 e 2) in pazienti con CSU che rimanevano sintomatici nonostante la terapia con antistaminici H1 a dosaggio approvato. Un terzo studio (studio 3) ha valutato principalmente la sicurezza di omalizumab in pazienti con CSU che rimanevano sintomatici nonostante il trattamento con antistaminici H1 a dosi fino a quattro volte quella approvata e il trattamento con antistaminici H2 e/o LTRA. I tre studi hanno arruolato 975 pazienti di età compresa tra 12 e 75 anni (età media 42,3 anni; 39 pazienti 12-17 anni, 54 pazienti ≥65 anni; 259 maschi e 716 femmine). Per tutti i pazienti era richiesto un controllo inadeguato dei sintomi, definito da un punteggio dell'attività urticante settimanale (UAS7, intervallo 0-42) ≥16 e da un punteggio della gravità del prurito settimanale (che è un componente della UAS7; intervallo 0-21) ≥8 durante i 7 giorni precedenti la randomizzazione, nonostante l'uso di un antistaminico per almeno 2 settimane prima.

Negli studi 1 e 2, i pazienti hanno avuto un punteggio medio della gravità del prurito settimanale compreso tra 13,7 e 14,5 al basale e un punteggio medio UAS7 di 29,5 e 31,7 rispettivamente. I pazienti nello studio 3 di sicurezza hanno avuto un punteggio medio della gravità del prurito settimanale di 13,8 e un punteggio medio UAS7 di 31,2 al basale. In tutti e tre gli studi, i pazienti hanno riferito di ricevere in media da 4 a 6 medicinali (antistaminici H1 inclusi) per i sintomi della CSU, prima dell'arruolamento nello studio. I pazienti sono stati trattati con omalizumab 75 mg, 150 mg o 300 mg o placebo per iniezione sottocutanea ogni 4 settimane per 24 e 12 settimane negli

studi 1 e 2, rispettivamente, e 300 mg o placebo per iniezione sottocutanea ogni 4 settimane per 24 settimane nello studio 3. Tutti gli studi hanno avuto un periodo di follow-up senza trattamento di 16 settimane.

L'obiettivo primario era la variazione dal basale alla settimana 12 del punteggio della gravità del prurito settimanale. Omalizumab alla dose di 300 mg ha ridotto il punteggio della gravità del prurito da 8,55 a 9,77 (p <0,0001) rispetto a una riduzione da 3,63 a 5,14 per il placebo (vedere Tabella 9). Risultati statisticamente significativi sono stati ulteriormente osservati nelle percentuali di risposta per UAS7 ≤6 (alla settimana 12) che sono state maggiori per i gruppi di trattamento con 300 mg, variando da 52-66% (p<0,0001) rispetto a 11-19% per i gruppi placebo, e risposta completa (UAS7=0) è stata raggiunta dal 33-44% (p<0,0001) dei pazienti trattati con 300 mg rispetto al 5-9% dei pazienti nei gruppi placebo. Nei gruppi di trattamento con 300 mg i pazienti hanno raggiunto la maggior proporzione media di giorni liberi da angioedema dalla settimana 4 alla settimana 12, (91,0-96,1%; p<0,001) rispetto ai gruppi in placebo (88,1-89,2%). La variazione media dal basale alla settimana 12 del DLQI globale per i gruppi di trattamento con 300 mg è stata maggiore (p<0,001) rispetto al placebo mostrando un miglioramento che variava da 9,7-10,3 punti rispetto a 5,1-6,1 punti per i corrispondenti gruppi placebo.

Tabella 9 Variazione dal basale alla settimana 12 del punteggio della gravità del prurito settimanale, studi 1, 2 e 3 (popolazione mITT*)

	Placebo	**Omalizumab 300 mg**
Studio 1		
N	80	81
Media (SD)	−3,63 (5,22)	−9,40 (5,73)
Differenza dei LS medi vs. placebo[1]	-	−5,80
95% CI per differenza	-	−7,49,−4,10
Valore-P vs. placebo[2]	-	<0,0001
Studio 2		
N	79	79
Media (SD)	−5,14 (5,58)	−9,77 (5,95)
Differenza dei LS medi vs. placebo[1]	-	−4,81
95% CI per differenza	-	−6,49,−3,13
Valore-P vs. placebo[2]	-	<0,0001
Studio 3		
N	83	252
Media (SD)	−4,01 (5,87)	−8,55 (6,01)
Differenza dei LS medi vs. placebo[1]	-	-4,52
95% CI per differenza	-	−5,97, −3,08
Valore-P vs. placebo[2]	-	<0,0001

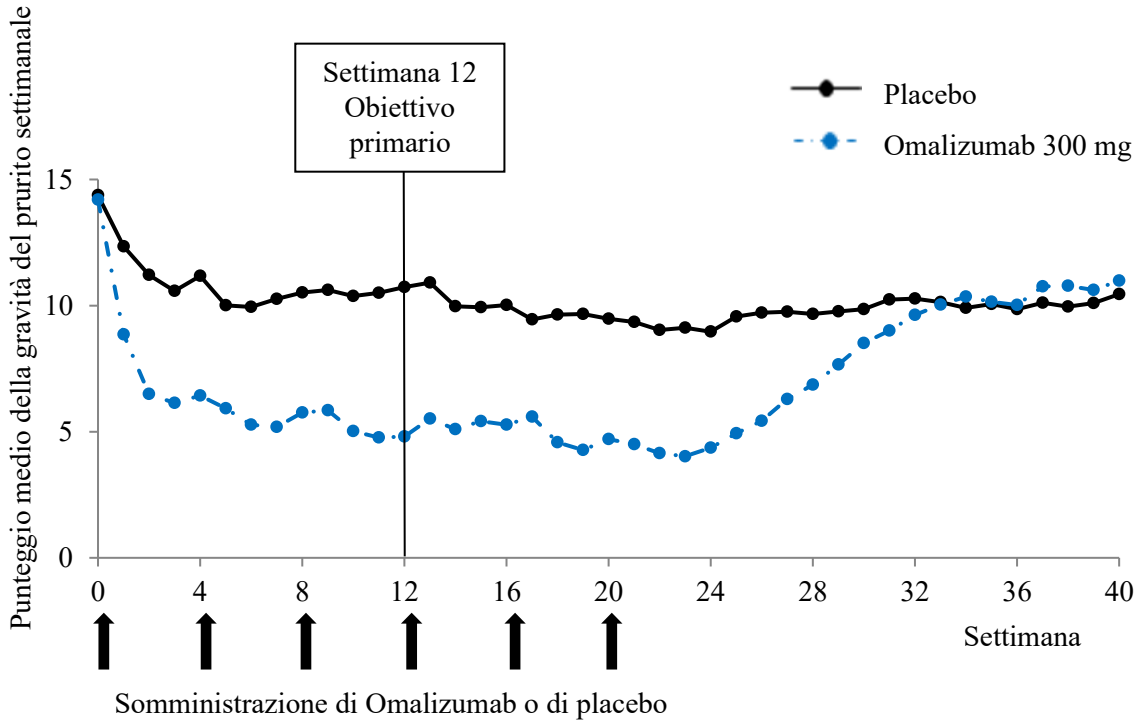
*Popolazione intent-to-treat modificata (mITT): ha incluso tutti i pazienti che erano stati randomizzati e che avevano ricevuto almeno una dose del medicinale in studio.
BOCF (Baseline Observation Carried Forward, riporto dell'osservazione al basale) è stata utilizzata per l'imputazione dei dati mancanti.
[1] LS medio è stato stimato usando un modello ANCOVA. Le stratificazioni sono basate sul punteggio della gravità del prurito settimanale al basale (<13 vs. ≥13) e sul peso al basale (<80 kg vs. ≥80 kg).
[2] valore-p deriva dal t-test ANCOVA.

La figura 2 mostra il punteggio medio della gravità del prurito settimanale nel tempo nello studio 1. I punteggi medi della gravità del prurito settimanale sono diminuiti significativamente con un effetto

massimo intorno alla settimana 12 che si è mantenuto per il periodo di trattamento di 24 settimane. Nello studio 3 i risultati sono stati simili.

In tutti i tre studi il punteggio medio della gravità del prurito settimanale è aumentato gradualmente durante il periodo di follow-up libero da trattamento della durata di 16 settimane, coerentemente con la ricomparsa dei sintomi. I valori medi alla fine del periodo di follow-up sono stati simili a quelli del gruppo placebo ma inferiori ai rispettivi valori medi al basale.

Figura 2 Punteggio medio della gravità del prurito settimananle nel tempo, studio 1 (popolazione mITT)



BOCF= riporto dell'osservazione al basale; mITT=popolazione intention-to-treat modificata

L'entità dei risultati di efficacia osservati alla settimana 24 di trattamento è stata paragonabile a quanto osservato alla settimana 12:
Per il dosaggio di 300 mg, negli studi 1 e 3, la diminuzione media rispetto al basale del punteggio di gravità del prurito settimanale è stata 9,8 e 8,6, la proporzione di pazienti con UAS7≤6 è stata 61,7% e 55,6%, e la proporzione di pazienti con risposta completa (UAS7=0) è stata 48,1% e 42,5%, rispettivamente (tutti p<0,0001, quando confrontati al placebo).

I dati di studi clinici sugli adolescenti (da 12 a 17 anni) hanno incluso un totale di 39 pazienti, di cui 11 avevano ricevuto il dosaggio di 300 mg. I risultati per il dosaggio di 300 mg sono disponibili per 9 pazienti alla settimana 12 e 6 pazienti alla settimana 24 e mostrano una entità simile di risposta al trattamento con omalizumab rispetto alla popolazione adulta. La variazione media dal basale del punteggio di gravità del prurito settimanale ha mostrato una riduzione di 8,25 alla settimana 12 e di 8,95 alla settimana 24. Le percentuali di risposta sono state: 33% alla settimana 12 e 67% alla settimana 24 per UAS7=0, e 56% alla settimana 12 e 67% alla settimana 24 per UAS7≤6.

In uno studio di 48 settimane, 206 pazienti di età compresa tra 12 e 75 anni sono stati arruolati per un periodo di trattamento in aperto di 24 settimane con 300 mg di omalizumab ogni 4 settimane. I pazienti che hanno risposto al trattamento in questo periodo in aperto sono stati successivamente randomizzati a ricevere 300 mg di omalizumab (81 pazienti) o placebo (53 pazienti) ogni 4 settimane per ulteriori 24 settimane.

Il 21% dei pazienti rimasti in trattamento con omalizumab per 48 settimane ha mostrato segni di peggioramento clinico (punteggio UAS7 ≥12 per almeno 2 settimane consecutive dopo la randomizzazione tra le settimane 24 e 48), contro il 60,4% dei pazienti trattati con placebo alla settimana 48 (differenza del -39,4%, p<0,0001, 95% CI: −54,5%, −22,5%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di omalizumab è stata studiata in pazienti adulti e adolescenti con asma allergico così come in pazientiadulti e adolescenti con CSU. Le caratteristiche farmacocinetiche generali di omalizumab sono simili in queste popolazioni di pazienti.

Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea, omalizumab viene assorbito con una biodisponibilità assoluta media del 62%. In seguito alla somministrazione di una dose singola per via sottocutanea in pazienti adulti ed adolescenti con asma o CSU, omalizumab è stato assorbito lentamente, raggiungendo il picco di concentrazione sierica dopo una media di 6-8 giorni. Nei pazienti asmatici, dopo la somministrazione di dosi multiple di omalizumab, le aree sotto la curva concentrazione sierica-tempo dal Giorno 0 al Giorno 14 allo stato stazionario sono state fino a 6 volte quelle registrate dopo la prima dose.

La farmacocinetica di omalizumab è lineare a dosi superiori a 0,5 mg/kg. Dopo la somministrazione di dosi di 75 mg, 150 mg o 300 mg ogni 4 settimane nei pazienti con CSU, le concentrazioni sieriche minime di omalizumab aumentano proporzionalmente con il livello di dose.

La somministrazione di Xolair sia in formulazione liquida che liofilizzata ha portato a un simile profilo di concentrazione-tempo di omalizumab nel siero.

Distribuzione

In vitro, omalizumab forma complessi di dimensioni limitate con le IgE. Complessi di precipitazione e complessi di peso molecolare superiore a un milione di dalton non sono stati osservati *in vitro* o *in vivo*. Sulla base della farmacocinetica di popolazione, la distribuzione di omalizumab è stata simile nei pazienti asmatici e in quelli con CSU. Il volume apparente di distribuzione nei pazienti con asma dopo somministrazione sottocutanea è stato di 78 ± 32 mL/kg.

Eliminazione

La clearance dell'omalizumab coinvolge i processi di clearance delle IgG nonchè la clearance tramite legami specifici e formazione di complessi con il suo ligando bersaglio, IgE. L'eliminazione per via epatica delle IgG comprende la degradazione nel sistema reticoloendoteliale e nelle cellule endoteliali. Le IgG immodificate vengono inoltre escrete nella bile. Nei pazienti asmatici l'emivita di eliminazione sierica dell'omalizumab è in media di 26 giorni, con clearance apparente media di 2,4 ± 1,1 mL/kg/giorno. Il raddoppio del peso corporeo ha approssimativamente raddoppiato la clearance apparente. Sulla base di simulazioni di farmacocinetica di popolazione, nei pazienti con CSU l'emivita di eliminazione sierica di omalizumab allo steady-state è stata in media di 24 giorni e la clearance apparente allo steady-state per un paziente di 80 kg è stata 3,0 mL/kg/die.

Caratteristiche in popolazioni di pazienti

Età, Razza/etnia, Sesso, Indice di massa corporea
Pazienti con asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)
La farmacocinetica di popolazione di omalizumab è stata analizzata al fine di valutare gli effetti delle caratteristiche demografiche. Le analisi di questi dati limitati indicano che non è necessario un aggiustamento della dose in base ad età (6-76 anni per i pazienti con asma allergico; 18-75 anni per i pazienti con CRSwNP), razza/etnia, sesso o indice di massa corporea (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con CSU
Sulla base di farmacocinetica di popolazione, sono stati valutati gli effetti delle caratteristiche demografiche e di altri fattori sull'esposizione a omalizumab. Inoltre sono stati valutati effetti covariati mediante l'analisi della relazione tra le concentrazioni di omalizumab e le risposte cliniche. Queste analisi indicano che nei pazienti con CSU non è necessario un aggiustamento della dose in base all'età (12-75 anni), razza/etnicità, sesso, peso corporeo, indice di massa corporea, IgE basali, autoanticorpi anti-FcεRI o uso concomitante di antistaminici H2 o LTRA.

Compromissione renale ed epatica
Non esistono dati di farmacocinetica o farmacodinamica in pazienti con asma allergico o con CSU affetti da compromissione renale o epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La sicurezza di omalizumab è stata studiata nelle scimmie cynomolgus, dato che omalizumab si lega alle IgE delle scimmie cynomolgus ed umane con simile affinità. Anticorpi all'omalizumab sono stati ritrovati in alcune scimmie in seguito a somministrazione sottocutanea o endovenosa ripetuta. Tuttavia, non è stata osservata tossicità apparente, quale malattia mediata da immunocomplessi o citotossicità complemento-dipendente. Non è stata osservata una risposta anafilattica dovuta alla degranulazione dei mastociti nelle scimmie cynomolgus.

La somministrazione cronica di omalizumab fino a dosi di 250 mg/kg (almeno 14 volte la massima dose clinica raccomandata in mg/kg secondo la tabella sulle dosi raccomandate) è stata ben tollerata nei primati non umani (animali sia adulti che giovani), con eccezione di una diminuzione della conta piastrinica legata alla dose e dipendente dall'età, con maggior sensibilità negli animali giovani. La concentrazione sierica necessaria per ottenere una riduzione del 50% delle piastrine rispetto al basale nelle scimmie cynomolgus adulte era approssimativamente da 4 a 20 volte più elevata rispetto alle concentrazioni sieriche cliniche massime previste. Inoltre sono state osservate emorragie acute ed infiammazioni ai siti di iniezione nelle scimmie cynomolgus.

Non sono stati condotti studi formali di cancerogenesi con omalizumab.

Negli studi di riproduzione nelle scimmie cynomolgus, dosi sottocutanee fino a 75 mg/kg per settimana (almeno 8 volte la massima dose clinica raccomandata in mg/kg per un periodo di 4 settimane) non hanno provocato tossicità materna, embriotossicità o teratogenicità, se somministrate durante tutto il periodo di organogenesi e non hanno provocato effetti avversi sulla crescita fetale o neonatale, se somministrate durante la tarda gestazione, il parto e l'allattamento.

Omalizumab è escreto nel latte materno delle scimmie cynomolgus. I livelli di omalizumab rilevati nel latte erano pari allo 0,1,5% della concentrazione sierica materna.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio
Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Polisorbato 20

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Dopo ricostituzione

La stabilità chimica e fisica del medicinale ricostituito è stata dimostrata per 8 ore a una temperatura da 2°C a 8°C e per 4 ore a 30°C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nella responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 8 ore a 2°C – 8°C o le 2 ore a 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di polvere: flaconcino di vetro trasparente, incolore, di tipo I con tappo in gomma e con ghiera flip-off blu.

Fiala solvente: fiala di vetro trasparente, incolore, di tipo I contenente 2 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

Confezione contenente 1 flaconcino di polvere e 1 fiala di acqua per preparazioni iniettabili, e confezioni multiple contenenti 4 (4 x 1) flaconcini di polvere e 4 (4 x 1) fiale di acqua per preparazioni iniettabili o 10 (10 x 1) flaconcini di polvere e 10 (10 x 1) fiale di acqua per preparazioni iniettabili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Xolair 150 mg polvere per soluzione iniettabile è fornito in un flaconcino monodose.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione (vedere paragrafo 6.3).

Il medicinale liofilizzato richiede 15-20 minuti per la dissoluzione, anche se talvolta può essere necessario un tempo più lungo. Il medicinale completamente ricostituito appare limpido o leggermente opalescente, da incolore a giallo-brunastro pallido e può presentare piccole bolle o schiuma intorno al bordo del flaconcino. A causa della viscosità del medicinale ricostituito, occorre fare attenzione ad aspirare tutto il prodotto dal flaconcino prima di espellere l'eventuale aria o soluzione in eccesso dalla siringa, al fine di ottenere 1,2 mL.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 ottobre 2005
Data del rinnovo più recente: 22 giugno 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu

ALLEGATO II

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

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

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Soluzione iniettabile in siringa preriempita con ago presaldato calibro 26
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Soluzione iniettabile in siringa preriempita con ago presaldato calibro 27
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Lubiana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Soluzione iniettabile in penna preriempita
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
omalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna siringa preriempita contiene 75 mg di omalizumab in 0,5 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/319/005	75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 26, protezione blu)
EU/1/05/319/018	75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 27, stantuffo blu, in un blister)
EU/1/05/319/031	75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 27, stantuffo blu, in un inserto di cartone)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolair 75 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
omalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna siringa preriempita contiene 75 mg di omalizumab in 0,5 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

Confezione multipla: 3 (3 x 1) siringhe preriempite
Confezione multipla: 4 (4 x 1) siringhe preriempite
Confezione multipla: 6 (6 x 1) siringhe preriempite
Confezione multipla: 10 (10 x 1) siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/319/006	75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 26, protezione blu) (4 x 1)
EU/1/05/319/007	75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 26, protezione blu) (10 x 1)
EU/1/05/319/019	75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 27, stantuffo blu, in un blister) (3 x 1)
EU/1/05/319/020	75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 27, stantuffo blu, in un blister) (6 x 1)
EU/1/05/319/032	75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 27, stantuffo blu, in un inserto di cartone) (3 x 1)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolair 75 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO INTERMEDIO PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
omalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna siringa preriempita contiene 75 mg di omalizumab in 0,5 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/319/006	75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 26, protezione blu) (4 x 1)
EU/1/05/319/007	75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 26, protezione blu) (10 x 1)
EU/1/05/319/019	75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 27, stantuffo blu, in un blister) (3 x 1)
EU/1/05/319/020	75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 27, stantuffo blu, in un blister) (6 x 1)
EU/1/05/319/032	75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 27, stantuffo blu, in un inserto di cartone) (3 x 1)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolair 75 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
omalizumab

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Uso sottocutaneo
Monouso

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTATURA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Xolair 75 mg preparazione iniettabile
omalizumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 75 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
omalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna penna preriempita contiene 75 mg di omalizumab in 0,5 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita

1 penna preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/319/021 75 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolair 75 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 75 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
omalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna penna preriempita contiene 75 mg di omalizumab in 0,5 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita

Confezione multipla: 3 (3 x 1) penne preriempite
Confezione multipla: 6 (6 x 1) penne preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/319/022 75 mg soluzione iniettabile in penna preriempita (3 x 1)
EU/1/05/319/023 75 mg soluzione iniettabile in penna preriempita (6 x 1)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolair 75 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO INTERMEDIO PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 75 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
omalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna penna preriempita contiene 75 mg di omalizumab in in 0,5 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita

1 penna preriempita. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/319/022 75 mg soluzione iniettabile in penna prriempita (3 x 1)
EU/1/05/319/023 75 mg soluzione iniettabile in penna prriempita (6 x 1)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolair 75 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

ETICHETTATURA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Xolair 75 mg preparazione iniettabile
omalizumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
omalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna siringa preriempita contiene 150 mg di omalizumab in 1 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/319/008	150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 26, protezione viola)
EU/1/05/319/024	150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 27, stantuffo viola, in un blister)
EU/1/05/319/033	150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 27, stantuffo viola, in un inserto di cartone)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolair 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
omalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna siringa preriempita contiene 150 mg di omalizumab in 1 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

Confezione multipla: 3 (3 x 1) siringhe preriempite
Confezione multipla: 4 (4 x 1) siringhe preriempite
Confezione multipla: 6 (6 x 1) siringhe preriempite
Confezione multipla: 10 (10 x 1) siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/319/009	150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 26, protezione viola) (4 x 1)
EU/1/05/319/010	150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 26, protezione viola) (10 x 1)
EU/1/05/319/011	150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 26, protezione viola) (6 x 1)
EU/1/05/319/025	150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 27, stantuffo viola, in un blister) (3 x 1)
EU/1/05/319/026	150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 27, stantuffo viola, in un blister) (6 x 1)
EU/1/05/319/034	150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 27, stantuffo viola, in un inserto di cartone) (3 x 1)
EU/1/05/319/035	150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 27, stantuffo viola, in un inserto di cartone) (6 x 1)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolair 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO INTERMEDIO PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
omalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna siringa preriempita contiene 150 mg di omalizumab in 1 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Monouso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/319/009	150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 26, protezione viola) (4 x 1)
EU/1/05/319/010	150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 26, protezione viola) (10 x 1)
EU/1/05/319/011	150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 26, protezione viola) (6 x 1)
EU/1/05/319/025	150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 27, stantuffo viola, in un blister) (3 x 1)
EU/1/05/319/026	150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 27, stantuffo viola, in un blister) (6 x 1)
EU/1/05/319/034	150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 27, stantuffo viola, in un inserto di cartone) (3 x 1)
EU/1/05/319/035	150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (con ago presaldato calibro 27, stantuffo viola, in un inserto di cartone) (6 x 1)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolair 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
omalizumab

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Uso sottocutaneo
Monouso

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTATURA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Xolair 150 mg preparazione iniettabile
omalizumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
omalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna siringa preriempita contiene 300 mg di omalizumab in in 2 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/319/012 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita in un blister
EU/1/05/319/036 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita in un inserto di cartone

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolair 300 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
omalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna siringa preriempita contiene 300 mg di omalizumab in 2 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

Confezione multipla: 3 (3 x 1) siringhe preriempite
Confezione multipla: 6 (6 x 1) siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/319/013	300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita in un blister (3 x 1)
EU/1/05/319/014	300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita in un blister (6 x 1)
EU/1/05/319/037	300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita in un inserto di cartone (3 x 1)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolair 300 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO INTERMEDIO PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
omalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna siringa preriempita contiene 300 mg di omalizumab in 2 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/319/013	300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita in un blister (3 x 1)
EU/1/05/319/014	300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita in un blister (6 x 1)
EU/1/05/319/037	300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita in un inserto di cartone (3 x 1)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolair 300 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
omalizumab

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Uso sottocutaneo
Monouso

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTATURA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Xolair 300 mg preparazione iniettabile
omalizumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
omalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna penna preriempita contiene 150 mg di omalizumab in 1 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita

1 penna preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO)

EU/1/05/319/027 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolair 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
omalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna penna preriempita contiene 150 mg di omalizumab in 1 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita

Confezione multipla: 3 (3 x 1) penne preriempite
Confezione multipla: 6 (6 x 1) penne preriempite
Confezione multipla: 10 (10 x 1) penne preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/319/028	150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita (3 x 1)
EU/1/05/319/029	150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita (6 x 1)
EU/1/05/319/030	150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita (10 x 1)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolair 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO INTERMEDIO PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
omalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna penna preriempita contiene 150 mg di omalizumab in 1 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita

1 penna preriempita. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/319/028	150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita (3 x 1)
EU/1/05/319/029	150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita (6 x 1)
EU/1/05/319/030	150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita (10 x 1)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolair 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTATURA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Xolair 150 mg preparazione iniettabile
omalizumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
omalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna penna preriempita contiene 300 mg di omalizumab in 2 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita

1 penna preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO)

EU/1/05/319/015 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolair 300 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
omalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna penna preriempita contiene 300 mg di omalizumab in 2 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita

Confezione multipla: 3 (3 x 1) penne preriempite
Confezione multipla: 6 (6 x 1) penne preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/319/016 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita (3 x 1)
EU/1/05/319/017 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita (6 x 1)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolair 300 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO INTERMEDIO PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
omalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna penna preriempita contiene 300 mg di omalizumab in 2 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita

1 penna preriempita. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/319/016	300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita (3 x 1)
EU/1/05/319/017	300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita (6 x 1)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolair 300 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTATURA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Xolair 300 mg preparazione iniettabile
omalizumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 75 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
omalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 75 mg omalizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere: saccarosio, istidina, istidina cloridrato monoidrato e polisorbato 20.
Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Flaconcino, 1 x 75 mg
Fiala solvente, 1 x 2 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Usare immediatamente dopo la ricostituzione (può essere conservato a 2°C – 8°C fino a 8 ore oppure a 25°C per 2 ore).
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/319/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolair 75 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Xolair 75 mg polvere per soluzione iniettabile
omalizumab
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

75 mg

6. ALTRO

Conservare in frigorifero.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA FIALA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per Xolair
Acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Usare 0,9 mL e scartare il resto del contenuto.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO CONTENENTE 1 FLACONCINO E 1 FIALA COME CONFEZIONE UNITARIA (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 150 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
omalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 150 mg omalizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere: saccarosio, istidina, istidina cloridrato monoidrato e polisorbato 20.
Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Flaconcino, 1 x 150 mg
Fiala solvente, 1 x 2 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Usare immediatamente dopo la ricostituzione (può essere conservato a 2°C – 8°C fino a 8 ore oppure a 25°C per 2 ore).
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/319/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolair 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER CONFEZIONE INTERMEDIA (SENZA BLUE BOX) O PER CONFEZIONE MULTIPLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 150 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
omalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 150 mg omalizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere: saccarosio, istidina, istidina cloridrato monoidrato e polisorbato 20.
Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Flaconcino, 1 x 150 mg
Fiala solvente, 1 x 2 mL
1 flaconcino e 1 fiala. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERETENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Usare immediatamente dopo ricostituzione (può essere conservato a 2°C – 8°C fino a 8 ore oppure a 25°C per 2 ore).
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/319/003 confezione multipla costituita da 4 astucci
EU/1/05/319/004 confezione multipla costituita da 10 astucci

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolair 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA AVVOLGENTE PER CONFEZIONI MULTIPLE AVVOLTE DA PELLICOLA (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolair 150 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
omalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 150 mg omalizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere: saccarosio, istidina, istidina cloridrato monoidrato e polisorbato 20.
Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Confezione multipla: 4 (4 x 1) flaconcini e 4 (4 x 1) fiale solvente
Confezione multipla: 10 (10 x 1) flaconcini e 1 (10 x 1) fiale solvente

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Usare immediatamente dopo la ricostituzione (può essere conservato a 2°C – 8°C fino a 8 ore o a 25°C per 2 ore).
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVANTI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/319/003 confezione multipla costituita da 4 astucci
EU/1/05/319/004 confezione multipla costituita da 10 astucci

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolair 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Xolair 150 mg polvere per soluzione iniettabile
omalizumab
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

150 mg

6. ALTRO

Conservare in frigorifero.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA FIALA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per Xolair
Acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Usare 1,4 mL e scartare il resto del contenuto.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Xolair 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
(siringa preriempita con ago presaldato calibro 26, protezione blu)
omalizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xolair e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Xolair
3. Come usare Xolair
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xolair
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xolair e a cosa serve

Xolair contiene il principio attivo omalizumab. Omalizumab è una proteina sintetica simile alle proteine naturali prodotte dall'organismo. Appartiene alla classe di medicinali chiamati anticorpi monoclonali.

Xolair è usato per il trattamento di:
- asma allergico
- rinosinusite cronica (infiammazione del naso e delle cavità nasali) con polipi nasali

Asma allergico
Questo medicinale è usato per prevenire il peggioramento dell'asma controllando i sintomi dell'asma allergico grave negli adulti, negli adolescenti e nei bambini (da 6 anni in poi) che stanno già ricevendo medicinali per l'asma, ma nei quali i sintomi dell'asma non sono ben controllati da medicinali come steroidi ad alto dosaggio per inalazione e beta-agonisti per inalazione..

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Questo medicinale è usato per trattare la rinosinusite cronica con polipi nasali negli adulti (da 18 anni in poi) che stanno già ricevendo corticosteroidi intranasali (spray nasale con corticosteroide), ma nei quali i sintomi non sono ben controllati da questi medicinali. I polipi nasali sono piccole escrescenze sulla mucosa del naso. Xolair aiuta a ridurre le dimensioni dei polipi e migliora i sintomi, compresa la congestione nasale, la perdita del senso dell'olfatto, il muco nel retro della gola e il naso che cola.

Xolair agisce bloccando una sostanza nota come immunoglobulina E (IgE), che è prodotta dall'organismo. Le IgE contribuiscono a un tipo di infiammazione che svolge un ruolo chiave nel causare asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali.

2. Cosa deve sapere prima di usare Xolair

Non usi Xolair
- se è allergico a omalizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se pensa di essere allergico ad uno qualsiasi dei componenti, informi il medico perché non deve usare Xolair.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima di usare Xolair:
- se ha problemi ai reni o al fegato;
- se ha un disturbo nel quale il suo sistema immunitario attacca una parte del suo organismo (malattia autoimmune);
- se ha intenzione di viaggiare in regioni dove sono comuni le infezioni causate da parassiti perché Xolair può diminuire la resistenza a queste infezioni;
- se ha avuto in passato una grave reazione allergica (anafilassi), per esempio in seguito a un medicinale, una puntura di insetto o un cibo;
- se ha mai avuto una reazione allergica al lattice. Il cappuccio dell'ago della siringa può contenere gomma (lattice).

Xolair non cura i sintomi acuti dell'asma, quali un improvviso attacco d'asma. Pertanto Xolair non deve essere usato per trattare questi sintomi.

Non usi Xolair per prevenire o trattare altri disturbi di tipo allergico come le reazioni allergiche improvvise, la sindrome da iperimmunoglobulina E (un disturbo immunitario ereditario), l'aspergillosi (una malattia polmonare da funghi), l'allergia alimentare, l'eczema o la febbre da fieno perché Xolair non è stato studiato in queste condizioni.

Faccia attenzione ai segni di reazioni allergiche e di altri effetti indesiderati gravi
Xolair può potenzialmente causare gravi effetti indesiderati. Deve fare attenzione ai segni di queste condizioni mentre usa Xolair. Chieda immediatamente l'aiuto di un medico se nota un qualsiasi segno di una reazione allergica grave o di altri effetti indesiderati gravi. Questi segni sono elencati al paragrafo 4, sotto "Effetti indesiderati gravi".

Prima che lei si inietti Xolair da solo o prima che l'iniezione le sia fatta da una persona che non è un operatore sanitario, è importante che lei riceva dal medico istruzioni su come riconoscere i sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi e come affrontare queste reazioni se si verificano (vedere paragrafo 3, "Come usare Xolair"). La maggior parte delle reazioni allergiche gravi si verifica entro le prime 3 dosi di Xolair.

Bambini e adolescenti
Asma allergico
Xolair non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 anni. L'uso nei bambini di età inferiore a 6 anni non è stato studiato.

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Xolair non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. L'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stato studiato.

Altri medicinali e Xolair
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Questo è importante soprattutto se sta prendendo:
- medicinali per il trattamento di una infezione causata da un parassita, in quanto Xolair può ridurre l'effetto di questi medicinali,
- corticosteroidi per inalazione e altri medicinali per l'asma allergico.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale. Il medico discuterà con lei i benefici e i potenziali rischi dell'uso di questo medicinale durante la gravidanza.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Xolair, informi immediatamente il medico.

Xolair può passare nel latte materno. Se sta allattando con latte materno o se pianifica di allattare con latte materno, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È poco probabile che Xolair possa influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

3. Come usare Xolair

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, o l'infermiere o il farmacista.

Come si usa Xolair
Xolair si usa come iniezione sotto la pelle (conosciuta come iniezione sottocutanea).

<u>Iniezione di Xolair</u>
- Deciderà con il medico se può iniettarsi Xolair da solo/a. Le prime 3 dosi sono sempre somministrate da un operatore sanitario o sotto la sua supervisione (vedere paragrafo 2).
- É importante essere adeguatamente istruiti su come iniettare il medicinale, prima di farsi l'iniezione.
- Anche una persona che l'assiste (per esempio un parente) può farle l'iniezione di Xolair dopo essere stata adeguatamente istruita.

Per istruzioni dettagliate su come iniettare Xolair, legga "Istruzioni per l'uso di Xolair siringa preriempita" alla fine di questo foglio illustrativo.

<u>Istruzioni su come riconoscere reazioni allergiche gravi</u>
E' inoltre importante che lei non si inietti Xolair da solo fino a quando non è stato istruito dal medico o dall'infermiere su:
- come riconoscere i segni e sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi;
- cosa fare se i sintomi si verificano.

Per ulteriori informazioni sui segni e sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi, vedere il paragrafo 4.

Quantità da usare
Il medico deciderà la dose di Xolair per lei necessaria e la frequenza con cui lo deve usare. Ciò dipende dal suo peso corporeo e dai risultati dell'esame del sangue effettuato prima di iniziare il trattamento per misurare il livello di IgE nel sangue.

Saranno necessarie da 1 a 4 iniezioni alla volta. Avrà bisogno delle iniezioni ogni due settimane, oppure ogni quattro settimane.

Continui a prendere il suo attuale medicinale per l'asma e/o i polipi nasali durante il trattamento con Xolair. Non smetta di prendere i medicinali per l'asma e/o per i polipi nasali senza avere prima consultato il medico.

Può non notare un miglioramento immediato dopo l'inizio del trattamento con Xolair. Nei pazienti con polipi nasali, gli effetti si vedono dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento. Nei pazienti asmatic di solito l'effetto pieno si raggiunge dopo 12-16 settimane.

Uso nei bambini e negli adolescenti
Asma allergico
Xolair può essere usato nei bambini e negli adolescenti di età dai 6 anni in poi, che stanno già assumendo medicinali per l'asma ma i cui sintomi asmatici non sono bene controllati da medicinali come steroidi per inalazione ad alte dosi e beta agonisti per inalazione. Il medico saprà individuare la quantità di Xolair di cui il bambino ha bisogno e quanto spesso avrà bisogno di prenderlo. Questo dipenderà dal peso del bambino e dai risultati dell'esame del sangue effettuato prima dell'inizio del trattamento per misurare la quantità di IgE nel sangue del bambino.

L'autosommonistrazione di Xolair non è prevista per i bambini (età compresa tra 6 e 11 anni). Tuttavia, se il medico lo ritiene opportuno, l'iniezione di Xolair può essere eseguita da una persona che si prende cura di loro, dopo avere ricevuto un'adeguata istruzione.

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Xolair non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Se non ha preso una dose di Xolair
Se ha saltato un appuntamento, contatti il medico o l'ospedale al più presto per fissarne uno nuovo.

Se ha dimenticato di somministrarsi una dose di Xolair, si inietti la dose non appena se ne accorge. Poi contatti il medico per sapere quando si deve iniettare la dose successiva.

Se interrompe il trattamento con Xolair
Non interrompa il trattamento con Xolair, a meno che non lo dica il medico. L'interruzione o la cessazione del trattamento con Xolair possono far ricomparire i sintomi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati causati da Xolair sono di solito di lieve o moderata entità ma occasionalmente possono essere gravi.

Effetti indesiderati gravi:
Se nota uno qualsiasi dei sintomi dei seguenti effetti indesiderati, chieda immediatamente assistenza medica:
Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)
- Reazioni allergiche gravi (compresa l'anafilassi). I sintomi possono comprendere: eruzione cutanea, prurito o orticaria sulla pelle, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua, della laringe (corde vocali), della trachea o di altre parti del corpo, battito cardiaco accelerato, capogiri e stordimento, confusione, respiro corto, sibilo respiratorio o difficoltà di respirazione, pelle o labbra blu, svenimento o perdita di coscienza,. Se ha una storia di gravi reazioni allergiche (anafilassi) non correlate a Xolair, può avere un rischio maggiore di sviluppare una grave reazione allergica in seguito all'uso di Xolair.
- Lupus eritematoso sistemico (LES). I sintomi possono comprendere dolore muscolare, dolore e gonfiore delle articolazioni, eruzione cutanea, febbre, perdita di peso e affaticamento.

Non noto (la fequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- Sindrome di Churg-Strauss o sindrome ipereosinofila. Possono comparire uno o più dei seguenti sintomi: gonfiore, dolore o eruzione cutanea intorno ai vasi sanguigni o linfatici, livello elevato di un tipo specifico di globuli bianchi (eosinofilia marcata), peggioramento dei problemi di respirazione, congestione nasale, problemi cardiaci, dolore, intorpidimento, formicolio a braccia, gambe.

- Ridotta conta piastrinica nel sangue con sintomi quali sanguinamento o contusioni più facili del solito.
- Malattia da siero. Possono comparire uno o più dei seguenti sintomi: dolore alle articolazioni con o senza gonfiore o rigidità, eruzioni cutanee, febbre, linfonodi ingrossati, dolore ai muscoli.

Altri effetti indesiderati comprendono:
Molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)
- febbre (nei bambini)

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)
- reazioni al sito di iniezione quali dolore, gonfiore, prurito e arrossamento
- dolore nella parte alta della pancia
- mal di testa (molto comune nei bambini)
- sensazione di capogiro
- dolore alle articolazioni (artralgia)

Non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)
- sensazione di sonnolenza o stanchezza
- formicolio o intorpidimento delle mani o dei piedi
- svenimento, pressione bassa in posizione seduta o in piedi (ipotensione posturale), rossore
- mal di gola, tosse, problemi respiratori acuti
- sensazione di malessere (nausea), diarrea, indigestione
- prurito, orticaria, eruzione cutanea, maggiore sensibilità della pelle al sole
- aumento di peso
- sintomi di tipo influenzale
- braccia gonfie

Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)
- infezione da parassiti

Non noti (la fequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- dolore muscolare e gonfiore alle articolazioni
- perdita di capelli

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xolair

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese. Prima dell'uso, l'astuccio contenente la siringa preriempita può essere conservato per un periodo complessivo di 48 ore a temperatura ambiente (25°C).
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
- Non utilizzare se la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xolair
- Il principio attivo è omalizumab. Una siringa da 0,5 mL di soluzione contiene 75 mg di omalizumab.
- Gli altri componenti sono arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.
- Il cappuccio copriago della siringa può contenere gomma secca (lattice).

Descrizione dell'aspetto di Xolair e contenuto della confezione
Xolair soluzione iniettabile è una soluzione limpida o leggermente opalescente, da incolore a giallo-brunastro pallido, contenuta in una siringa preriempita.

Xolair 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita con ago presaldato calibro 26 e protezione blu è disponibile in confezioni contenenti 1 siringa preriempita e in confezioni multiple contenenti 4 (4 x 1) o 10 (10 x 1) siringhe preriempite.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Produttore
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

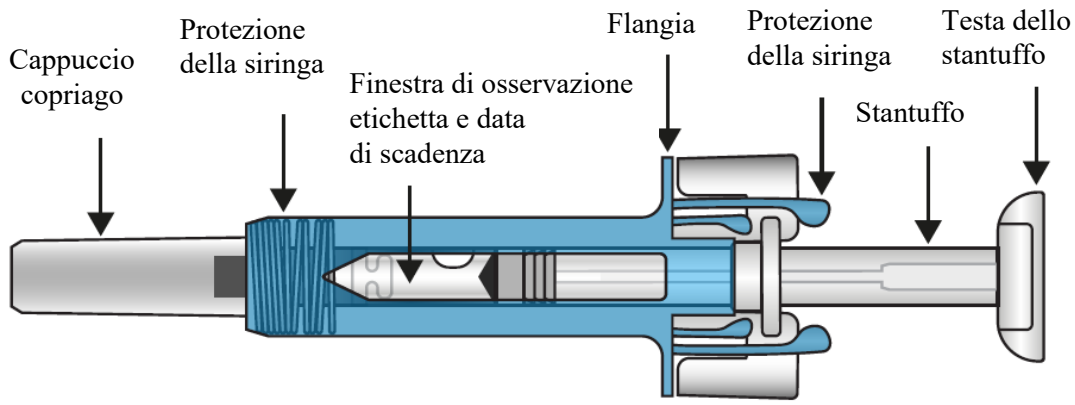
Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu/

ISTRUZIONI PER L'USO DI XOLAIR SIRINGA PRERIEMPITA

Prima dell'iniezione, legga TUTTE queste istruzioni fino alla fine. Se il medico decide che lei o una persona che si prende cura di lei può effettuare l'iniezione di Xolair a casa, deve essere istruito dal medico, dall'infermiere o dal farmacista prima di essere in grado di farsi l'iniezione o di fare l'iniezione ad altri. Non è previsto che i bambini (età compresa tra 6 e meno di 12 anni) si iniettino Xolair da soli, tuttavia, se il medico lo ritiene appropriato, una persona che si prende cura di loro può eseguire l'iniezione di Xolair dopo avere ricevuto adeguate istruzioni. L'astuccio contiene un vassoio di plastica con la siringa preriempita/le siringhe preriempite di Xolair sigillate individualmente.

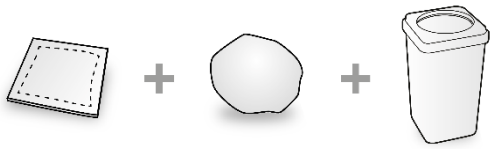
Xolair 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita



Dopo l'iniezione del medicinale, si attiva la protezione della siringa che copre l'ago. Questo al fine di protegge da ferite accidentali pungendosi con l'ago.

Cos'altro serve per l'iniezione:

- Tampone imbevuto di alcool.
- Garza o batuffolo di cotone.
- Contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti.



Importanti informazioni di sicurezza
Attenzione: tenere la siringa lontano dalla vista e dalla portata dei bambini.

- Il cappuccio copriago può contenere gomma (lattice) e non deve entrare in contatto con persone allergiche a questa sostanza.
- Non aprire l'astuccio esterno sigillato fino al momento dell'uso del medicinale.
- Non usare questo medicinale se il sigillo dell'astuccio o il sigillo del vassoio di plastica sono rotti, perchè l'uso può non essere sicuro.
- Non utilizzare se la siringa è caduta su una superficie dura o è caduta dopo aver rimosso il cappuccio dell'ago.
- Non abbandonare la siringa in luoghi dove altri possono manometterla.
- Non agitare la siringa.
- Fare attenzione a non toccare le alette di protezione prima dell'uso. Se si toccano le alette,.la protezione della siringa può essere attivata troppo presto.
- Non togliere il cappuccio copriago fino al momento dell'iniezione.
- La siringa non può essere riutilizzata. Smaltire la siringa usata immediatamente dopo l'uso in un contenitore per oggetti appuntiti.

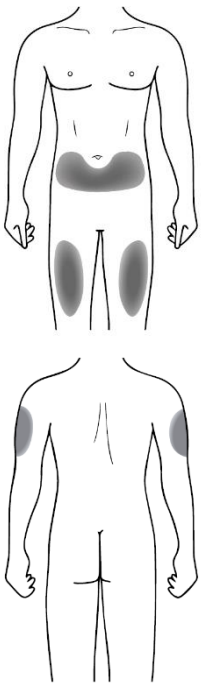
Conservazione di Xolair soluzione iniettabile in siringa preriempita

- Conservare il medicinale sigillato nell'astuccio per proteggerlo dalla luce. Conservare in

frigorifero tra 2°C e 8°C. NON CONGELARE.

- Ricordarsi di togliere la siringa dal frogorifero perchè possa raggiungere temperatura ambiente (25°C) prima di prepararla per l'iniezione (richiede circa 30 minuti). Lasciare la siringa nell'astuccio per proteggerla dalla luce. Prima dell'uso la siringa non deve rimanere a temperatura ambiente (25°C) per un periodo di tempo superiore a 48 ore.
- Non usare la siringa dopo la data di scadenza riportata sull'astuccio e sull'etichetta della siringa. Se è scaduta, restituire l'intera confezione alla farmacia.

Il sito di iniezione



Il sito di iniezione è la parte del corpo dove sarà usata la siringa.

- Il sito raccomandato è la parte frontale delle cosce. Si può utilizzare anche la parte bassa dell'addome, ma **non** l'area di 5 centimetri attorno all'ombelico.
- Se per l'intera dose è necessaria più di una iniezione, scegliere ogni volta un sito di iniezione diverso.
- Non iniettare in zone dove la pelle è delicata, rovinata, arrossata o dura. Evitare le zone con cicatrici o smagliature.

Se l'iniezione è eseguita da una persona che si prende cura del paziente, può essere utilizzata anche la parte superiore esterna delle braccia.

Preparazione per l'uso di Xolair soluzione iniettabile in siringa preriempita

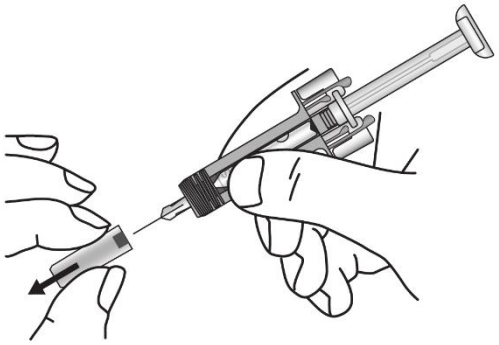
Nota: in base alla dose prescritta dal medico, può essere necessario preparare una o più siringhe preriempite e iniettare il contenuto di tutte queste siringhe. La tabella seguente fornisce esempi di quante iniezioni di ciascun dosaggio sono necessarie per una determinata dose:

Dose	Siringhe necessarie per la dose			
75 mg	1 blu (75 mg)			
150 mg			1 viola (150 mg)	
225 mg	1 blu (75 mg)	+	1 viola (150 mg)	
300 mg			2 viola (150 mg)	
375 mg	1 blu (75 mg)	+	2 viola (150 mg)	
450 mg			3 viola (150 mg)	
525 mg	1 blu (75 mg)	+	3 viola (150 mg)	
600 mg			4 viola (150 mg)	

1. Togliere dal frigorifero l'astuccio contenente la siringa e lasciarlo **chiuso** per circa 30 minuti perchè possa raggiungere temperatura ambiente (lasciare la siringa nella scatola per proteggerla dalla luce).
2. Quando è il momento di utilizzare la siringa, lavarsi le mani accuratamente con acqua e sapone.
3. Pulire il sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcool.
4. Estrarre il vassoio di carta dall'astuccio, staccare il film di carta. Sollevare la siringa dal vassoio, afferrandola al centro della protezione blu.
5. Esaminare la siringa. Il liquido deve essere trasparente o leggermente torbido. Il suo colore può variare da incolore a giallo-brunastro pallido. Si può notare una bolla d'aria, che è normale. NON USARE la siringa se è rotta o se il liquido è decisamente torbido, decisamente marrone o contiene delle particelle. In tutti questi casi, restituire l'intera confezione alla farmacia.
6. Tenendo la siringa orizzontalmente guardare nella finestra di osservazione e controllare la data di scadenza stampata sull'etichetta. Nota: è possibile ruotare la parte interna della struttura della siringa in modo da potere leggere l'etichetta attraverso la finestra di osservazione. NON UTILIZZARE il medicinale se è scaduto. Se è scaduto restituire l'intera confezione alla farmacia.

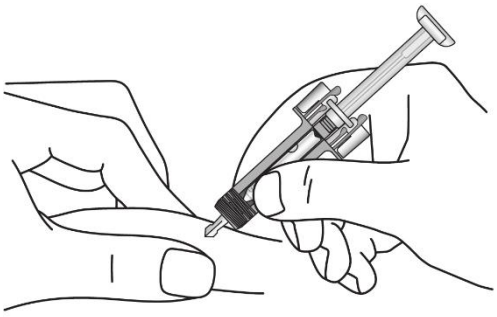
Come usare Xolair soluzione iniettabile in siringa preriempita

1



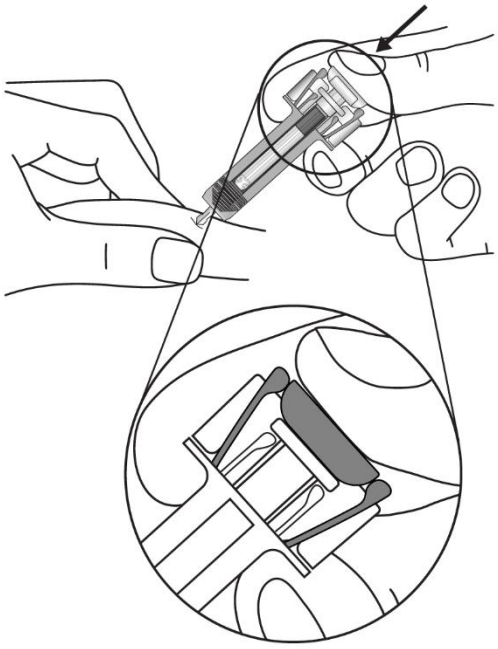
Togliere con attenzione il cappuccio copriago dalla siringa. Eliminare il cappuccio copriago. Si può notare una goccia di liquido alla fine dell'ago. Questo è normale.

2



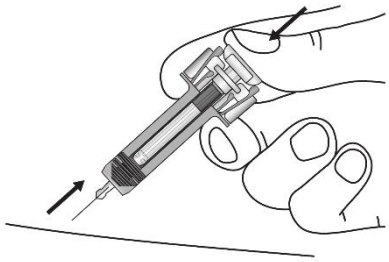
Pizzicare gentilmente la pelle del sito di iniezione e inserire l'ago come mostrato nella figura. Spingere l'ago fino in fondo per assicurarsi che il medicinale sia somministrato completamente.

3



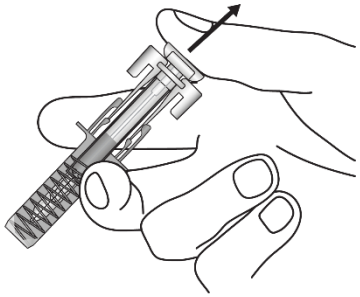
Tenere la siringa come mostrato nella figura.. Abbassare **lentamente** lo stantuffo **fino alla fine** in modo che la testa dello stantuffo si trovi completamente tra le alette di protezione della siringa.

4



Continuare a tenere lo stantuffo completamente premuto mentre si estrae con cautela l'ago dal sito di iniezione.

5



Rilasciare lentamente lo stantuffo e consentire che la protezione della siringa copra automaticamente l'ago esposto.

Ci può essere una piccola quantità di sangue al sito di iniezione. Si può premere un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione e tenere premuto per 30 secondi. Non massaggiare il sito di iniezione. Se necessario, si può coprire il sito di iniezione con un piccolo cerotto.

Istruzioni per lo smaltimento

Gettare immediatamente la siringa usata in un contenitore per oggetti appuntiti (richiudibile, resistente alle punture). Per la sicurezza sua e di altri, gli aghi e le siringhe usati **non devono essere mai** riutilizzati. Qualsiasi medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Xolair 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
(siringa preriempita con ago presaldato calibro 27, stantuffo blu)
omalizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xolair e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Xolair
3. Come usare Xolair
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xolair
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xolair e a cosa serve

Xolair contiene il principio attivo omalizumab. Omalizumab è una proteina sintetica simile alle proteine naturali prodotte dall'organismo. Appartiene alla classe di medicinali chiamati anticorpi monoclonali.

Xolair è usato per il trattamento di:
- asma allergico
- rinosinusite cronica (infiammazione del naso e delle cavità nasali) con polipi nasali

Asma allergico
Questo medicinale è usato per prevenire il peggioramento dell'asma controllando i sintomi dell'asma allergico grave negli adulti, negli adolescenti e nei bambini (da 6 anni in poi) che stanno già ricevendo medicinali per l'asma, ma nei quali i sintomi dell'asma non sono ben controllati da medicinali come steroidi ad alto dosaggio per inalazione e beta-agonisti per inalazione..

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Questo medicinale è usato per trattare la rinosinusite cronica con polipi nasali negli adulti (da 18 anni in poi) che stanno già ricevendo corticosteroidi intranasali (spray nasale con corticosteroide), ma nei quali i sintomi non sono ben controllati da questi medicinali. I polipi nasali sono piccole escrescenze sulla mucosa del naso. Xolair aiuta a ridurre le dimensioni dei polipi e migliora i sintomi, compresa la congestione nasale, la perdita del senso dell'olfatto, il muco nel retro della gola e il naso che cola.

Xolair agisce bloccando una sostanza nota come immunoglobulina E (IgE), che è prodotta dall'organismo. Le IgE contribuiscono a un tipo di infiammazione che svolge un ruolo chiave nel causare asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali.

2. Cosa deve sapere prima di usare Xolair

Non usi Xolair
- se è allergico a omalizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se pensa di essere allergico ad uno qualsiasi dei componenti, informi il medico perché non deve usare Xolair.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima di usare Xolair:
- se ha problemi ai reni o al fegato;
- se ha un disturbo nel quale il suo sistema immunitario attacca una parte del suo organismo (malattia autoimmune);
- se ha intenzione di viaggiare in regioni dove sono comuni le infezioni causate da parassiti perché Xolair può diminuire la resistenza a queste infezioni;
- se ha avuto in passato una grave reazione allergica (anafilassi), per esempio in seguito a un medicinale, una puntura di insetto o un cibo.

Xolair non cura i sintomi acuti dell'asma, quali un improvviso attacco d'asma. Pertanto Xolair non deve essere usato per trattare questi sintomi.

Non usi Xolair per prevenire o trattare altri disturbi di tipo allergico come le reazioni allergiche improvvise, la sindrome da iperimmunoglobulina E (un disturbo immunitario ereditario), l'aspergillosi (una malattia polmonare da funghi), l'allergia alimentare, l'eczema o la febbre da fieno perché Xolair non è stato studiato in queste condizioni.

Faccia attenzione ai segni di reazioni allergiche e di altri effetti indesiderati gravi
Xolair può potenzialmente causare gravi effetti indesiderati. Deve fare attenzione ai segni di queste condizioni mentre usa Xolair. Chieda immediatamente l'aiuto di un medico se nota un qualsiasi segno di una reazione allergica grave o di altri effetti indesiderati gravi. Questi segni sono elencati al paragrafo 4, sotto "Effetti indesiderati gravi".

Prima che lei si inietti Xolair da solo o prima che l'iniezione le sia fatta da una persona che non è un operatore sanitario, è importante che lei riceva dal medico istruzioni su come riconoscere i sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi e come affrontare queste reazioni se si verificano (vedere paragrafo 3, "Come usare Xolair"). La maggior parte delle reazioni allergiche gravi si verifica entro le prime 3 dosi di Xolair.

Bambini e adolescenti
Asma allergico
Xolair non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 anni. L'uso nei bambini di età inferiore a 6 anni non è stato studiato.

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Xolair non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. L'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stato studiato.

Altri medicinali e Xolair
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Questo è importante soprattutto se sta prendendo:
- medicinali per il trattamento di una infezione causata da un parassita, in quanto Xolair può ridurre l'effetto di questi medicinali,
- corticosteroidi per inalazione e altri medicinali per l'asma allergico.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale. Il medico discuterà con lei i benefici e i potenziali rischi dell'uso di questo medicinale durante la gravidanza.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Xolair, informi immediatamente il medico.

Xolair può passare nel latte materno. Se sta allattando con latte materno o se pianifica di allattare con latte materno, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È poco probabile che Xolair possa influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

3. Come usare Xolair

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, o l'infermiere o il farmacista.

Come si usa Xolair
Xolair si usa come iniezione sotto la pelle (conosciuta come iniezione sottocutanea).

Iniezione di Xolair
- Deciderà con il medico se può iniettarsi Xolair da solo/a. Le prime 3 dosi sono sempre somministrate da un operatore sanitario o sotto la sua supervisione (vedere paragrafo 2).
- É importante essere adeguatamente istruiti su come iniettare il medicinale, prima di farsi l'iniezione.
- Anche una persona che l'assiste (per esempio un parente) può farle l'iniezione di Xolair dopo essere stata adeguatamente istruita.

Per istruzioni dettagliate su come iniettare Xolair, legga "Istruzioni per l'uso di Xolair siringa preriempita" alla fine di questo foglio illustrativo.

Istruzioni su come riconoscere reazioni allergiche gravi
E' inoltre importante che lei non si inietti Xolair da solo fino a quando non è stato istruito dal medico o dall'infermiere su:
- come riconoscere i segni e sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi;
- cosa fare se i sintomi si verificano.

Per ulteriori informazioni sui segni e sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi, vedere il paragrafo 4.

Quantità da usare
Il medico deciderà la dose di Xolair per lei necessaria e la frequenza con cui lo deve usare. Ciò dipende dal suo peso corporeo e dai risultati dell'esame del sangue effettuato prima di iniziare il trattamento per misurare il livello di IgE nel sangue.

Saranno necessarie da 1 a 4 iniezioni alla volta. Avrà bisogno delle iniezioni ogni due settimane, oppure ogni quattro settimane.

Continui a prendere il suo attuale medicinale per l'asma e/o i polipi nasali durante il trattamento con Xolair. Non smetta di prendere i medicinali per l'asma e/o per i polipi nasali senza avere prima consultato il medico.

Può non notare un miglioramento immediato dopo l'inizio del trattamento con Xolair. Nei pazienti con polipi nasali, gli effetti si vedono dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento. Nei pazienti asmatic di solito l'effetto pieno si raggiunge dopo 12-16 settimane.

Uso nei bambini e negli adolescenti
Asma allergico
Xolair può essere usato nei bambini e negli adolescenti di età dai 6 anni in poi, che stanno già assumendo medicinali per l'asma ma i cui sintomi asmatici non sono bene controllati da medicinali come steroidi per inalazione ad alte dosi e beta agonisti per inalazione. Il medico saprà individuare la quantità di Xolair di cui il bambino ha bisogno e quanto spesso avrà bisogno di prenderlo. Questo dipenderà dal peso del bambino e dai risultati dell'esame del sangue effettuato prima dell'inizio del trattamento per misurare la quantità di IgE nel sangue del bambino.

L'autosommonistrazione di Xolair non è prevista per i bambini (età compresa tra 6 e 11 anni). Tuttavia, se il medico lo ritiene opportuno, l'iniezione di Xolair può essere eseguita da una persona che si prende cura di loro, dopo avere ricevuto un'adeguata istruzione.

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Xolair non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Se non ha preso una dose di Xolair
Se ha saltato un appuntamento, contatti il medico o l'ospedale al più presto per fissarne uno nuovo.

Se ha dimenticato di somministrarsi una dose di Xolair, si inietti la dose non appena se ne accorge. Poi contatti il medico per sapere quando si deve iniettare la dose successiva.

Se interrompe il trattamento con Xolair
Non interrompa il trattamento con Xolair, a meno che non lo dica il medico. L'interruzione o la cessazione del trattamento con Xolair possono far ricomparire i sintomi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati causati da Xolair sono di solito di lieve o moderata entità ma occasionalmente possono essere gravi.

Effetti indesiderati gravi:
Se nota uno qualsiasi dei sintomi dei seguenti effetti indesiderati, chieda immediatamente assistenza medica:
Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)
- Reazioni allergiche gravi (compresa l'anafilassi). I sintomi possono comprendere: eruzione cutanea, prurito o orticaria sulla pelle, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua, della laringe (corde vocali), della trachea o di altre parti del corpo, battito cardiaco accelerato, capogiri e stordimento, confusione, respiro corto, sibilo respiratorio o difficoltà di respirazione, pelle o labbra blu, svenimento o perdita di coscienza,. Se ha una storia di gravi reazioni allergiche (anafilassi) non correlate a Xolair, può avere un rischio maggiore di sviluppare una grave reazione allergica in seguito all'uso di Xolair.
- Lupus eritematoso sistemico (LES). I sintomi possono comprendere dolore muscolare, dolore e gonfiore delle articolazioni, eruzione cutanea, febbre, perdita di peso e affaticamento.

Non noto (la fequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- Sindrome di Churg-Strauss o sindrome ipereosinofila. Possono comparire uno o più dei seguenti sintomi: gonfiore, dolore o eruzione cutanea intorno ai vasi sanguigni o linfatici, livello elevato di un tipo specifico di globuli bianchi (eosinofilia marcata), peggioramento dei problemi di respirazione, congestione nasale, problemi cardiaci, dolore, intorpidimento, formicolio a braccia, gambe.

- Ridotta conta piastrinica nel sangue con sintomi quali sanguinamento o contusioni più facili del solito.
- Malattia da siero. Possono comparire uno o più dei seguenti sintomi: dolore alle articolazioni con o senza gonfiore o rigidità, eruzioni cutanee, febbre, linfonodi ingrossati, dolore ai muscoli.

Altri effetti indesiderati comprendono:
Molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)
- febbre (nei bambini)

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)
- reazioni al sito di iniezione quali dolore, gonfiore, prurito e arrossamento
- dolore nella parte alta della pancia
- mal di testa (molto comune nei bambini)
- sensazione di capogiro
- dolore alle articolazioni (artralgia)

Non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)
- sensazione di sonnolenza o stanchezza
- formicolio o intorpidimento delle mani o dei piedi
- svenimento, pressione bassa in posizione seduta o in piedi (ipotensione posturale), rossore
- mal di gola, tosse, problemi respiratori acuti
- sensazione di malessere (nausea), diarrea, indigestione
- prurito, orticaria, eruzione cutanea, maggiore sensibilità della pelle al sole
- aumento di peso
- sintomi di tipo influenzale
- braccia gonfie

Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)
- infezione da parassiti

Non noti (la fequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- dolore muscolare e gonfiore alle articolazioni
- perdita di capelli

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xolair

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese. Prima dell'uso, l'astuccio contenente la siringa preriempita può essere conservato per un periodo complessivo di 48 ore a temperatura ambiente (25°C).
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
- Non utilizzare se la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xolair
- Il principio attivo è omalizumab. Una siringa da 0,5 mL di soluzione contiene 75 mg di omalizumab.
- Gli altri componenti sono arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Xolair e contenuto della confezione
Xolair soluzione iniettabile è una soluzione limpida o leggermente opalescente, da incolore a giallo-brunastro pallido, contenuta in una siringa preriempita.

Xolair 75 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita con ago presaldato calibro 27 e stantuffo blu è disponibile in confezioni contenenti 1 siringa preriempita e in confezioni multiple contenenti 3 (3 x 1) o 6 (6 x 1) siringhe preriempite.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Produttore
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Lubiana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

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

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

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu/

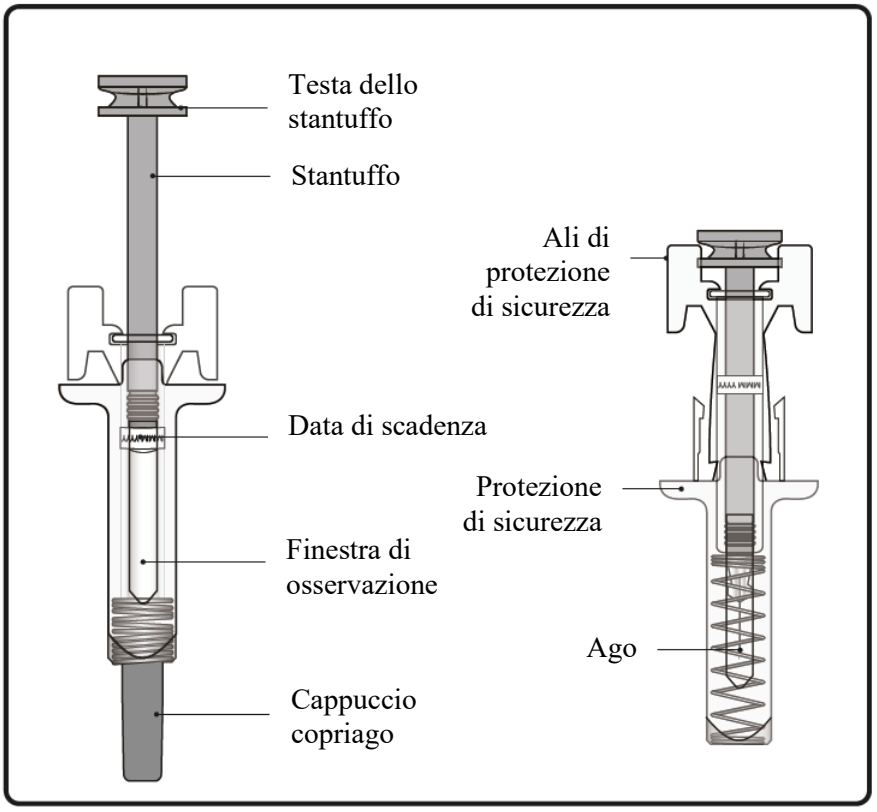
ISTRUZIONI PER L'USO DI XOLAIR SIRINGA PRERIEMPITA

Queste "Istruzioni per l'uso" contengono informazioni su come iniettare Xolair.

Se il medico decide che lei o una persona che si prende cura di lei può effettuare l'iniezione di Xolair a casa, si assicuri che il medico o l'infermiere mostrino a lei o alla persona che si prende cura di lei come preparare ed effettuare l'iniezione con Xolair siringa preriempita prima di utilizzarla per la prima volta.

Non è previsto che i bambini di età inferiore a 12 anni si iniettino Xolair da soli, tuttavia, se il medico lo ritiene appropriato, una persona che si prende cura di loro può eseguire l'iniezione di Xolair dopo avere ricevuto istruzioni adeguate.

Si assicuri di avere letto e compreso queste "Istruzioni per l'uso" prima di effettuare l'iniezione con Xolair siringa preriempita. Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.



Informazioni importanti che deve sapere prima di iniettare Xolair

- Xolair è solo per iniezione sottocutanea (iniezione direttamente nello strato adiposo sotto la pelle).
- **Non** usare la siringa preriempita se il sigillo sull'astuccio è rotto. Se la siringa preriempita è fornita in un vassoio di plastica, **non** usare la siringa preriempita se la pellicola protettiva del vassoio di plastica non è intatta.
- **Non** usare se la siringa preriempita è caduta su una superficie dura o se è caduta dopo avere tolto il cappuccio copriago.
- **Non** iniettare se la siringa preriempita è rimasta fuori dal frigorifero per un periodo complessivo superiore a 48 ore. Smaltire la siringa (vedere Fase 12) e usare per l'iniezione una nuova siringa preriempita.
- La siringa preriempita ha una protezione di sicurezza che si attiva per coprire l'ago al temine dell'iniezione. La protezione di sicurezza aiuta a prevenire ferite da puntura d'ago a chi maneggia la siringa preriempita dopo l'iniezione.
- **Non** cercare di riutilizzare o smontare la siringa preriempita

- **Non** tirare indietro lo stantuffo.

Come conservare Xolair

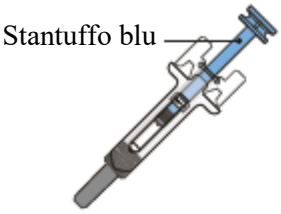
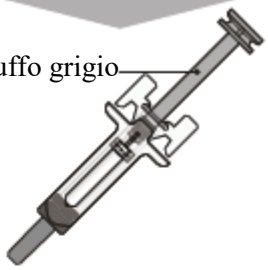
- Conservare in frigorifero (da 2°C a 8°C). Prima dell'uso, l'astuccio contenente la siringa preriempita può essere conservato a temperatura ambiente (25°C) per un periodo complessivo di 48 ore.
- **Non** congelare.
- Conservare la siringa preriempita nella confezione originale fino al momento dell'uso per proteggerla dalla luce.
- Tenere la siringa preriempita fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

TABELLA DI DOSAGGIO

Xolair siringa preriempita è disponibile in 3 dosaggi (una siringa preriempita in ciascun astuccio). Queste istruzioni si applicano a tutti i 3 dosaggi.
In base alla dose che le è stata prescritta dal medico, dovrà selezionare una o più siringhe preriempite e iniettare tutto il loro contenuto per la somministrazione dell'intera dose. La Tabella di dosaggio che segue riporta le combinazioni di siringhe preriempite necessarie per somministrare l'intera dose.

	Importante: se la dose è per un bambino di età inferiore a 12 anni, si raccomanda di usare solo siringhe preriempite blu (75 mg) o viola (150 mg). Fare riferimento alla Tabella di dosaggio che segue per la combinazione raccomandata di siringhe preriempite per bambini di età inferiore a 12 anni.

Se ha qualsiasi dubbio sulla Tabella di dosaggio, si rivolga al medico.

Xolair 75 mg siringa preriempita con stantuffo blu	Xolair 150 mg siringa preriempita con stantuffo viola	Xolair 300 mg siringa preriempita con stantuffo grigio
		

DOSE	Siringhe preriempite necessarie per la dose	Blu 75 mg	Viola 150 mg	Grigia 300 mg
75 mg	1 blu			
150 mg	1 viola			
225 mg	1 blu + 1 viola			
300 mg (età superiore a 12 anni)	1 grigia			
300 mg (bambini di età inferiore a 12 anni)	2 viola			
375 mg (età superiore a 12 anni)	1 blu + 1 grigia			
375 mg (bambini di età inferiore a 12 anni)	1 blu + 2 viola			
450 mg (età superiore a 12 anni)	1 viola + 1 grigia			
450 mg (bambini di età inferiore a 12 anni)	3 viola			
525 mg (età superiore a 12 anni)	1 blu + 1 viola + 1 grigia			
525 mg (bambini di età inferiore a 12 anni)	1 blu + 3 viola			
600 mg (età superiore a 12 anni)	2 grigie			
600 mg (bambini di età inferiore a 12 anni)	4 viola			

Preparazione dell'iniezione di Xolair

Fase 1. Portare a temperatura ambiente

Togliere dal frigorifero l'astuccio contenente la siringa preriempita, **non aprirlo e lasciare che raggiunga temperatura ambiente (minimo 30 minuti).**

Nota: se è necessaria più di una siringa preriempita (ciascun astuccio contiene una siringa preriempita) per somministrare l'intera dose (vedere Tabella di dosaggio), togliere contemporaneamente tutti gli astucci dal frigorifero.

Fase 2. Preparare quanto serve per l'iniezione

Avrà bisogno di quanto segue (non incluso nell'astuccio):

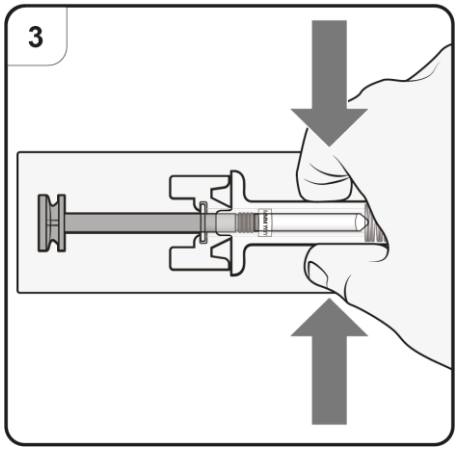
- tampone imbevuto di alcool
- batuffolo di cotone o tampone di garza
- contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti
- cerotto

Fase 3. Estrarre la siringa

Se la siringa preriempita è fornita in un vassoio di plastica, aprire il vassoio di plastica sollevando la pellicola protettiva.

Estrarre la siringa preriempita dalla confezione afferrandola nel centro, come mostrato.

Non rimuovere il cappuccio copriago fino al momento dell'iniezione.

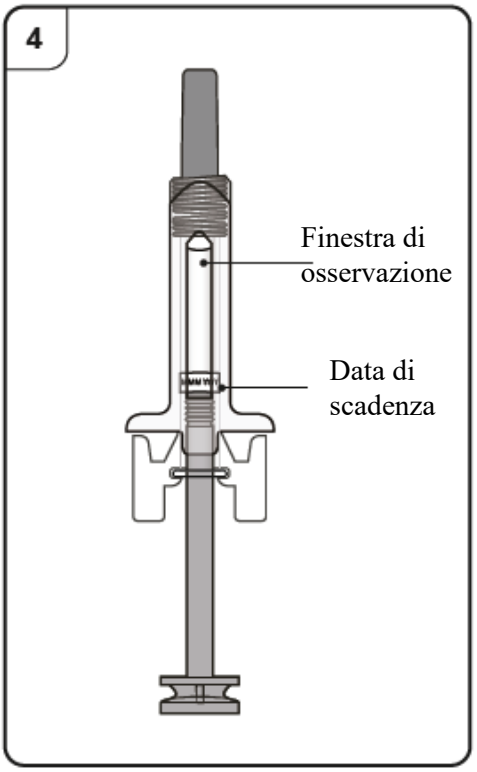


Fase 4. Esaminare la siringa preriempita

Guardare attraverso la finestra di osservazione della siringa preriempita. Il liquido all'interno deve essere da limpido a leggermante torbido. Il colore può variare da incolore a giallo-bruno pallido. Si possono vedere bolle d'aria nel liquido, ma è normale. **Non** cercare di eliminare le bolle d'aria.

- **Non** usare la siringa preriempita se il liquido contiene particelle o se il liquido è nettamente torbido o nettamente bruno.
- **Non** usare la siringa preriempita se sembra danneggiata o ha avuto perdite.
- **Non** usare la siringa preriempita dopo la data di scadenza che è stampata sull'etichetta della siringa preriempita (EXP) e sull'astuccio (Scad.).

In tutti questi casi, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

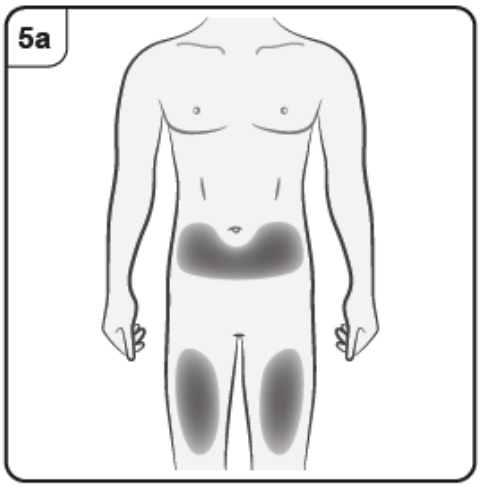


Fase 5. Scegliere il sito d'iniezione

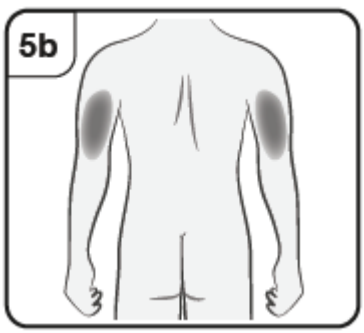
L'iniezione deve essere praticata nella parte frontale delle cosce o nella parte bassa dell'addome, ma non nell'area di 5 centimetri attorno all'ombelico

Non iniettare dove la pelle è delicata, danneggiata, arrossata, desquamata o dura o in zone con cicatrici o smagliature.

Nota: se è necessaria più di una siringa preriempita per somministrare l'intera dose, praticare le iniezioni ad almeno 2 cm di distanza l'una dall'altra.



Se l'iniezione è eseguita da chi si prende cura di lei, dal medico o dall'infermiere, può essere utilizzata anche la parte superiore esterna delle braccia.



Iniettare Xolair

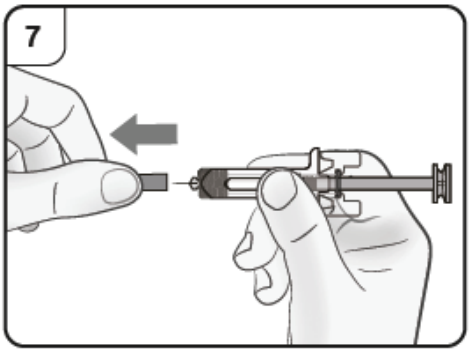
Fase 6. Pulire il sito di iniezione

Pulirsi le mani.

Pulire il sito di iniezione scelto con un tampone imbevuto di alcool. Lasciare asciugare prima dell'iniezione.

Non toccare o soffiare sulla pelle pulita prima dell'iniezione.

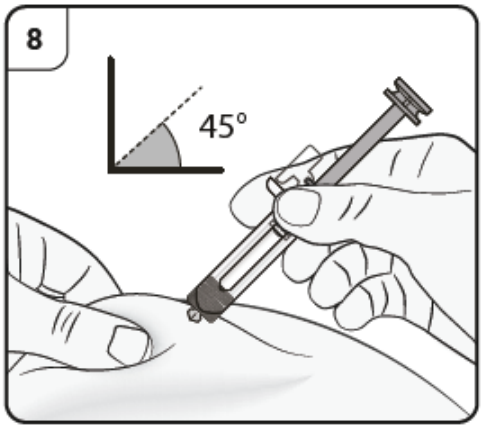
Fase 7. Togliere il cappuccio copriago



Tirare con fermezza per togliere il cappuccio copriago dalla siringa preriempita. Potrebbe vedersi una goccia di liquido alla fine dell'ago. Questo è normale.

Non rimettere il cappuccio copriago. Gettare il cappuccio copriago.

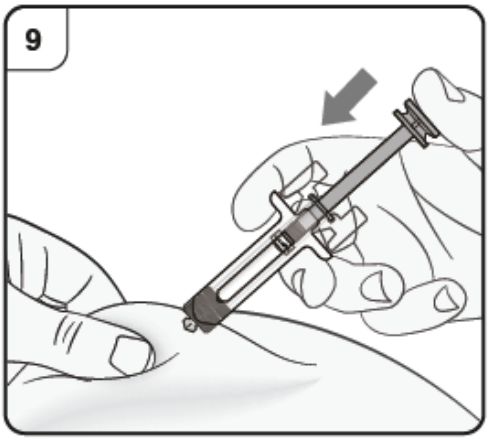
Fase 8. Inserire l'ago



Pizzicare gentilmente la pelle del sito di iniezione e mantenere il pizzicotto per l'intera durata dell'iniezione. Con l'altra mano inserire l'ago nella pelle a un angolo di circa 45 gradi, come mostrato.

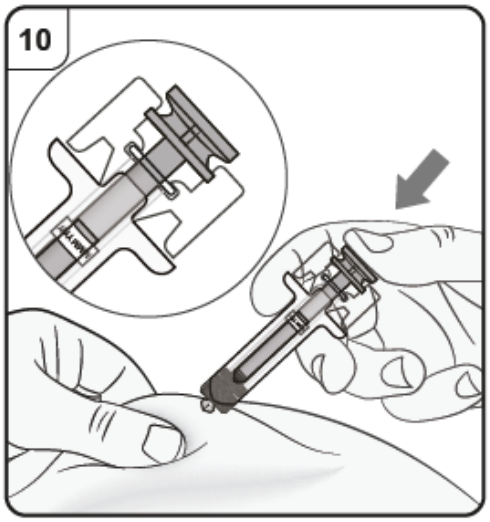
Non premere lo stantuffo mentre si inserisce l'ago.

Fase 9. Iniziare l'iniezione



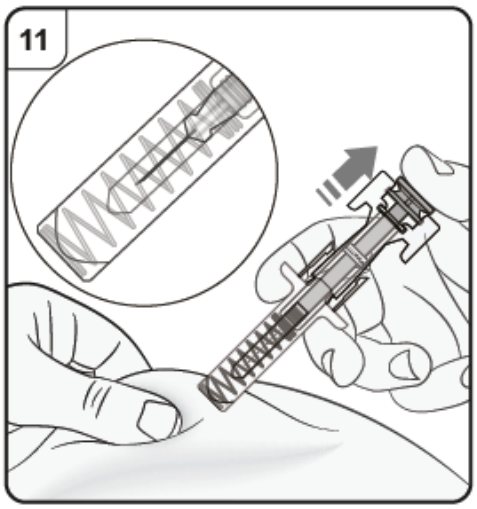
Continuare a pizzicare le pelle. Premere lentamente lo stantuffo fino alla fine. Questo consente l'iniezione dell'intera dose.

Fase 10. Terminare l’iniezione



Accertarsi che la testa dello stantuffo sia tra le ali di protezione di sicurezza, come mostrato. Questo consentirà alla protezione di sicurezza di attivarsi e coprirà l’ago dopo la fine dell’iniezione.

Fase 11. Rilasciare lo stantuffo



Mantenendo la siringa preriempita nel sito di iniezione, rilasciare lentamente lo stantuffo fino a quando l’ago è automaticamente coperto dalla protezione di sicurezza. Rimuovere la siringa dal sito di iniezione e rilasciare il pizzicotto.

Potrebbe esserci una piccola quantità di sangue al sito di iniezione. Si può premere un batuffolo di cotone o un tampone di garza sul sito di iniezione, fino a quando cessa il sanguinamento. **Non** massaggiare il sito di iniezione. Se necessario coprire il sito di iniezione con un piccolo cerotto.

Nota: se è necessaria più di una siringa preriempita per somministrare l’intera dose, gettare la siringa preriempita come descritto nella Fase 12.

Ripetere nuovamente i passaggi dalla Fase 2 alla Fase 12 per tutte le siringe preriempite necessarie per la somministrazione dell’intera dose.

Eseguire le iniezioni immediatamente una dopo l’altra.

Assicurarsi che le iniezioni siano distanti almeno 2 cm l’una dall’altra.

Dopo l’iniezione

Fase 12. Smaltire la siringa preriempita

Mettere la siringa preriempita in un contenitore per oggetti taglienti (cioè un contenitore richiudibile non perforabile) immediatamente dopo l’uso.

Non cercare di rimettere il cappuccio copriago sulla siringa.

Chieda al medico o al farmacista come smaltire in modo adeguato il contenitore per oggetti taglienti. Potrebbero esserci delle direttive locali per lo smaltimento.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Xolair 75 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
omalizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xolair e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Xolair
3. Come usare Xolair
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xolair
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xolair e a cosa serve

Xolair contiene il principio attivo omalizumab. Omalizumab è una proteina sintetica simile alle proteine naturali prodotte dall'organismo. Appartiene alla classe di medicinali chiamati anticorpi monoclonali.

Xolair è usato per il trattamento di:
- asma allergico
- rinosinusite cronica (infiammazione del naso e delle cavità nasali) con polipi nasali

Asma allergico
Questo medicinale è usato per prevenire il peggioramento dell'asma controllando i sintomi dell'asma allergico grave negli adulti, negli adolescenti e nei bambini (da 6 anni in poi) che stanno già ricevendo medicinali per l'asma, ma nei quali i sintomi dell'asma non sono ben controllati da medicinali come steroidi ad alto dosaggio per inalazione e beta-agonisti per inalazione..

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Questo medicinale è usato per trattare la rinosinusite cronica con polipi nasali negli adulti (da 18 anni in poi) che stanno già ricevendo corticosteroidi intranasali (spray nasale con corticosteroide), ma nei quali i sintomi non sono ben controllati da questi medicinali. I polipi nasali sono piccole escrescenze sulla mucosa del naso. Xolair aiuta a ridurre le dimensioni dei polipi e migliora i sintomi, compresa la congestione nasale, la perdita del senso dell'olfatto, il muco nel retro della gola e il naso che cola.

Xolair agisce bloccando una sostanza nota come immunoglobulina E (IgE), che è prodotta dall'organismo. Le IgE contribuiscono a un tipo di infiammazione che svolge un ruolo chiave nel causare asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali.

2. Cosa deve sapere prima di usare Xolair

Non usi Xolair
- se è allergico a omalizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se pensa di essere allergico ad uno qualsiasi dei componenti, informi il medico perché non deve usare Xolair.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima di usare Xolair:
- se ha problemi ai reni o al fegato;
- se ha un disturbo nel quale il suo sistema immunitario attacca una parte del suo organismo (malattia autoimmune);
- se ha intenzione di viaggiare in regioni dove sono comuni le infezioni causate da parassiti perché Xolair può diminuire la resistenza a queste infezioni;
- se ha avuto in passato una grave reazione allergica (anafilassi), per esempio in seguito a un medicinale, una puntura di insetto o un cibo.

Xolair non cura i sintomi acuti dell'asma, quali un improvviso attacco d'asma. Pertanto Xolair non deve essere usato per trattare questi sintomi.

Non usi Xolair per prevenire o trattare altri disturbi di tipo allergico come le reazioni allergiche improvvise, la sindrome da iperimmunoglobulina E (un disturbo immunitario ereditario), l'aspergillosi (una malattia polmonare da funghi), l'allergia alimentare, l'eczema o la febbre da fieno perché Xolair non è stato studiato in queste condizioni.

Faccia attenzione ai segni di reazioni allergiche e di altri effetti indesiderati gravi
Xolair può potenzialmente causare gravi effetti indesiderati. Deve fare attenzione ai segni di queste condizioni mentre usa Xolair. Chieda immediatamente l'aiuto di un medico se nota un qualsiasi segno di una reazione allergica grave o di altri effetti indesiderati gravi. Questi segni sono elencati al paragrafo 4, sotto "Effetti indesiderati gravi".

Prima che lei si inietti Xolair da solo o prima che l'iniezione le sia fatta da una persona che non è un operatore sanitario, è importante che lei riceva dal medico istruzioni su come riconoscere i sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi e come affrontare queste reazioni se si verificano (vedere paragrafo 3, "Come usare Xolair"). La maggior parte delle reazioni allergiche gravi si verifica entro le prime 3 dosi di Xolair.

Bambini e adolescenti
Asma allergico
Xolair non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 anni. L'uso nei bambini di età inferiore a 6 anni non è stato studiato.

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Xolair non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. L'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stato studiato.

Altri medicinali e Xolair
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Questo è importante soprattutto se sta prendendo:
- medicinali per il trattamento di una infezione causata da un parassita, in quanto Xolair può ridurre l'effetto di questi medicinali,
- corticosteroidi per inalazione e altri medicinali per l'asma allergico.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale. Il medico discuterà con lei i benefici e i potenziali rischi dell'uso di questo medicinale durante la gravidanza.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Xolair, informi immediatamente il medico.

Xolair può passare nel latte materno. Se sta allattando con latte materno o se pianifica di allattare con latte materno, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È poco probabile che Xolair possa influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

3. Come usare Xolair

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, o l'infermiere o il farmacista.

Come si usa Xolair
Xolair si usa come iniezione sotto la pelle (conosciuta come iniezione sottocutanea).

Iniezione di Xolair
- Deciderà con il medico se può iniettarsi Xolair da solo/a. Le prime 3 dosi sono sempre somministrate da un operatore sanitario o sotto la sua supervisione (vedere paragrafo 2).
- É importante essere adeguatamente istruiti su come iniettare il medicinale, prima di farsi l'iniezione.
- Anche una persona che l'assiste (per esempio un parente) può farle l'iniezione di Xolair dopo essere stata adeguatamente istruita.

Per istruzioni dettagliate su come iniettare Xolair, legga "Istruzioni per l'uso di Xolair penna preriempita" alla fine di questo foglio illustrativo.

Istruzioni su come riconoscere reazioni allergiche gravi
E' inoltre importante che lei non si inietti Xolair da solo fino a quando non è stato istruito dal medico o dall'infermiere su:
- come riconoscere i segni e sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi;
- cosa fare se i sintomi si verificano.

Per ulteriori informazioni sui segni e sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi, vedere il paragrafo 4.

Quantità da usare
Il medico deciderà la dose di Xolair per lei necessaria e la frequenza con cui lo deve usare. Ciò dipende dal suo peso corporeo e dai risultati dell'esame del sangue effettuato prima di iniziare il trattamento per misurare il livello di IgE nel sangue.

Saranno necessarie da 1 a 4 iniezioni alla volta. Avrà bisogno delle iniezioni ogni due settimane, oppure ogni quattro settimane.

Continui a prendere il suo attuale medicinale per l'asma e/o i polipi nasali durante il trattamento con Xolair. Non smetta di prendere i medicinali per l'asma e/o per i polipi nasali senza avere prima consultato il medico.

Può non notare un miglioramento immediato dopo l'inizio del trattamento con Xolair. Nei pazienti con polipi nasali, gli effetti si vedono dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento. Nei pazienti asmatic di solito l'effetto pieno si raggiunge dopo 12-16 settimane.

Uso nei bambini e negli adolescenti
Asma allergico
Xolair può essere usato nei bambini e negli adolescenti di età dai 6 anni in poi, che stanno già assumendo medicinali per l'asma ma i cui sintomi asmatici non sono bene controllati da medicinali come steroidi per inalazione ad alte dosi e beta agonisti per inalazione. Il medico saprà individuare la quantità di Xolair di cui il bambino ha bisogno e quanto spesso avrà bisogno di prenderlo. Questo dipenderà dal peso del bambino e dai risultati dell'esame del sangue effettuato prima dell'inizio del trattamento per misurare la quantità di IgE nel sangue del bambino.

L'autosommonistrazione di Xolair non è prevista per i bambini (età compresa tra 6 e 11 anni). Tuttavia, se il medico lo ritiene opportuno, l'iniezione di Xolair può essere eseguita da una persona che si prende cura di loro, dopo avere ricevuto un'adeguata istruzione.

Le penne preriempite di Xolair non devono essere usate nei bambini di età inferior a 12 anni. Nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con asma allergico possono essere usati Xolair 75 mg siringa preriempita e Xolair 150 mg siringa preriempita o Xolair polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Xolair non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Se non ha preso una dose di Xolair
Se ha saltato un appuntamento, contatti il medico o l'ospedale al più presto per fissarne uno nuovo.

Se ha dimenticato di somministrarsi una dose di Xolair, si inietti la dose non appena se ne accorge. Poi contatti il medico per sapere quando si deve iniettare la dose successiva.

Se interrompe il trattamento con Xolair
Non interrompa il trattamento con Xolair, a meno che non lo dica il medico. L'interruzione o la cessazione del trattamento con Xolair possono far ricomparire i sintomi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati causati da Xolair sono di solito di lieve o moderata entità ma occasionalmente possono essere gravi.

Effetti indesiderati gravi:
Se nota uno qualsiasi dei sintomi dei seguenti effetti indesiderati, chieda immediatamente assistenza medica:
Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)
- Reazioni allergiche gravi (compresa l'anafilassi). I sintomi possono comprendere: eruzione cutanea, prurito o orticaria sulla pelle, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua, della laringe (corde vocali), della trachea o di altre parti del corpo, battito cardiaco accelerato, capogiri e stordimento, confusione, respiro corto, sibilo respiratorio o difficoltà di respirazione, pelle o labbra blu, svenimento o perdita di coscienza,. Se ha una storia di gravi reazioni allergiche (anafilassi) non correlate a Xolair, può avere un rischio maggiore di sviluppare una grave reazione allergica in seguito all'uso di Xolair.
- Lupus eritematoso sistemico (LES). I sintomi possono comprendere dolore muscolare, dolore e gonfiore delle articolazioni, eruzione cutanea, febbre, perdita di peso e affaticamento.

Non noto (la fequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- Sindrome di Churg-Strauss o sindrome ipereosinofila. Possono comparire uno o più dei seguenti sintomi: gonfiore, dolore o eruzione cutanea intorno ai vasi sanguigni o linfatici, livello elevato

di un tipo specifico di globuli bianchi (eosinofilia marcata), peggioramento dei problemi di respirazione, congestione nasale, problemi cardiaci, dolore, intorpidimento, formicolio a braccia, gambe.
- Ridotta conta piastrinica nel sangue con sintomi quali sanguinamento o contusioni più facili del solito.
- Malattia da siero. Possono comparire uno o più dei seguenti sintomi: dolore alle articolazioni con o senza gonfiore o rigidità, eruzioni cutanee, febbre, linfonodi ingrossati, dolore ai muscoli.

Altri effetti indesiderati comprendono:
Molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)
- febbre (nei bambini)

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)
- reazioni al sito di iniezione quali dolore, gonfiore, prurito e arrossamento
- dolore nella parte alta della pancia
- mal di testa (molto comune nei bambini)
- sensazione di capogiro
- dolore alle articolazioni (artralgia)

Non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)
- sensazione di sonnolenza o stanchezza
- formicolio o intorpidimento delle mani o dei piedi
- svenimento, pressione bassa in posizione seduta o in piedi (ipotensione posturale), rossore
- mal di gola, tosse, problemi respiratori acuti
- sensazione di malessere (nausea), diarrea, indigestione
- prurito, orticaria, eruzione cutanea, maggiore sensibilità della pelle al sole
- aumento di peso
- sintomi di tipo influenzale
- braccia gonfie

Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)
- infezione da parassiti

Non noti (la fequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- dolore muscolare e gonfiore alle articolazioni
- perdita di capelli

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xolair

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese. Prima dell'uso, l'astuccio contenente la penna preriempita può essere conservato per un periodo complessivo di 48 ore a temperatura ambiente (25°C).
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
- Non utilizzare se la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xolair
- Il principio attivo è omalizumab. Una penna da 0,5 mL di soluzione contiene 75 mg di omalizumab.
- Gli altri componenti sono arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Xolair e contenuto della confezione
Xolair soluzione iniettabile è una soluzione limpida o leggermente opalescente, da incolore a giallo-brunastro pallido, contenuta in una penna preriempita.

Xolair 75 mg soluzione iniettabile in penna preriempita è disponibile in confezioni contenenti 1 penna preriempita e in confezioni multiple contenenti 3 (3 x 1) o 6 (6 x 1) penne preriempite.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Produttore
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu/

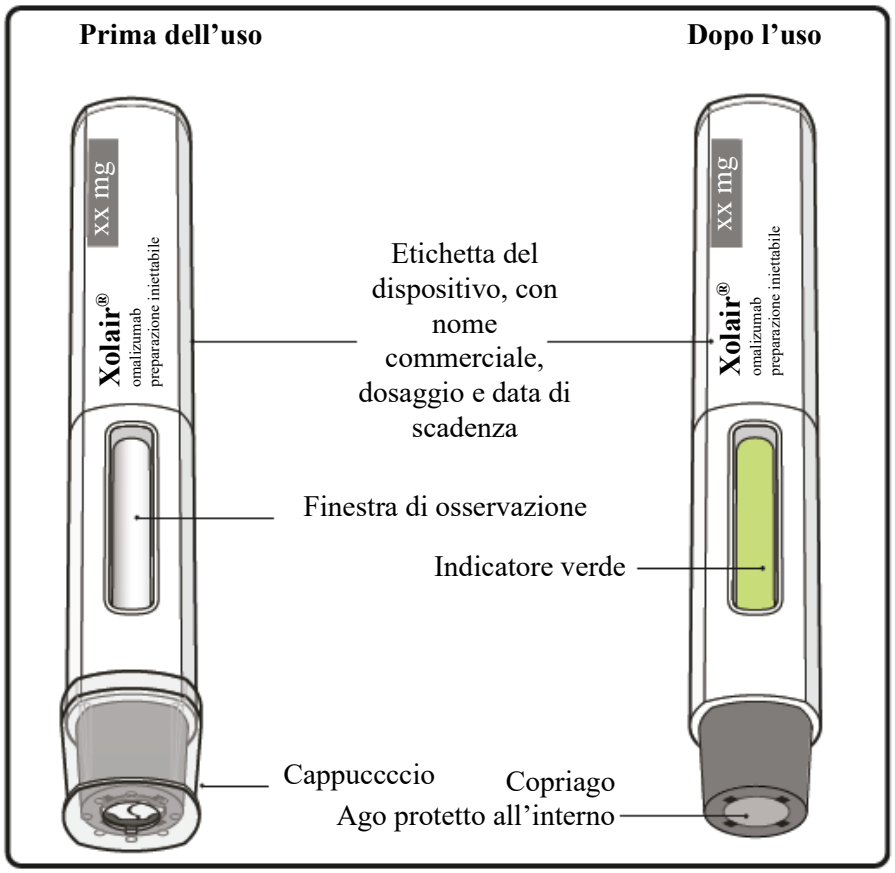
ISTRUZIONI PER L'USO DI XOLAIR PENNA PRERIEMPITA

Queste "Istruzioni per l'uso" contengono informazioni su come iniettare Xolair.

Se il medico decide che lei o una persona che si prende cura di lei può effettuare l'iniezione di Xolair a casa, si assicuri che il medico o l'infermiere mostrino a lei o alla persona che si prende cura di lei come preparare ed effettuare l'iniezione con Xolair penna preriempita prima di utilizzarla per la prima volta.

Xolair penna preriempita è destinata ai pazienti di età superiore a 12 anni.

Si assicuri di avere letto e compreso queste "Istruzioni per l'uso" prima di effettuare l'iniezione con Xolair penna preriempita. Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.



Informazioni importanti che deve sapere prima di iniettare Xolair

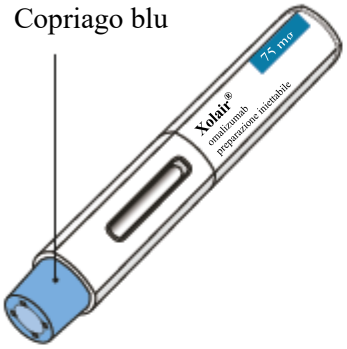
- Xolair è solo per iniezione sottocutanea (iniezione direttamente nello strato adiposo sotto la pelle).
- **Non** usare la penna se il sigillo sull'astuccio è rotto.
- **Non** usare se la penna è caduta dopo avere tolto il cappuccio
- **Non** usare se la penna è rimasta fuori dal frigorifero per un periodo complessivo superiore a 48 ore. Smaltirla (vedere Fase 13) e usare per l'iniezione una penna nuova.
- **Non** toccare o spingere il copriago perché potrebbe ferirsi. Toccare o spingere il copriago potrebbe causare ferite da puntura d'ago.
- **Non** cercare di riutilizzare o di smontare la penna.
- **Non** cercare di rimettere il cappuccio dopo averlo tolto.

Come conservare Xolair

- Conservare in frigorifero (da 2°C a 8°C). Prima dell'uso, l'astuccio contenente la penna può essere conservato a temperatura ambiente (25°C) per un periodo complessivo di 48 ore.
- **Non** congelare.
- Conservare la penna nella confezione originale fino al momento dell'uso per proteggerla dalla luce.
- Tenere la penna fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

TABELLA DI DOSAGGIO

Le penne di Xolair sono disponibili in 3 dosaggi (una penna in ciascun astuccio). Queste istruzioni si applicano a tutti i 3 dosaggi.
In base alla dose che le è stata prescritta dal medico, dovrà selezionare una o più penne e iniettare tutto il loro contenuto per la somministrazione dell'intera dose. La Tabella di dosaggio che segue riporta le combinazioni di penne necessarie per somministrare l'intera dose.
Se ha qualsiasi dubbio sulla Tabella di dosaggio, si rivolga al medico.

Xolair 75 mg penna con copriago blu	Xolair 150 mg penna con copriago viola	Xolair 300 mg penna con copriago grigio
Copriago blu 	Copriago viola 	Copriago grigio

Dose	Numero di penne necessarie per la dose	Blu 75 mg	Viola 150 mg	Grigio 300 mg
75 mg	1 blu			
150 mg	1 viola			
225 mg	1 blu + 1 viola			
300 mg	1 grigia			
375 mg	1 blu + 1 grigia			
450 mg	1 viola + 1 grigia			
525 mg	1 blu + 1 viola + 1 grigia			
600 mg	1 grigia + 1 grigia			

Preparazione dell'inizione di Xolair

Fase 1. Portare a temperatura ambiente

Togliere dal frigorifero l'astuccio contenente la penna, **non aprirlo e lasciare che raggiunga temperatura ambiente (minimo 30 minuti).**

Nota: se è necessaria più di una penna (ciascun astuccio contiene una penna) per somministrare l'intera dose (vedere Tabella di dosaggio), togliere contemporaneamente tutti gli astucci dal frigorifero.

Fase 2. Preparare quanto serve per l'iniezione

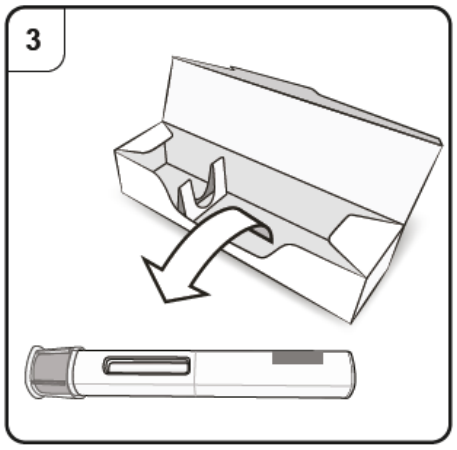
Avrà bisogno di quanto segue (non incluso nell'astuccio):

- tampone imbevuto di alcool
- batuffolo di cotone o garza
- contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti
- cerotto

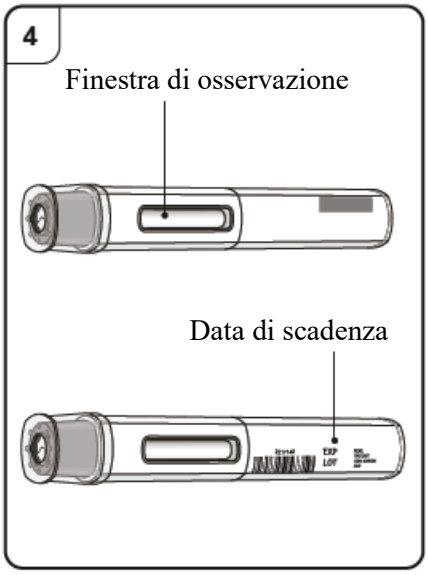
Fase 3. Estrarre la penna

Estrarre la penna dall'astuccio.

Non togliere il cappuccio fino al momento dell'iniezione.



Fase 4. Esaminare la penna

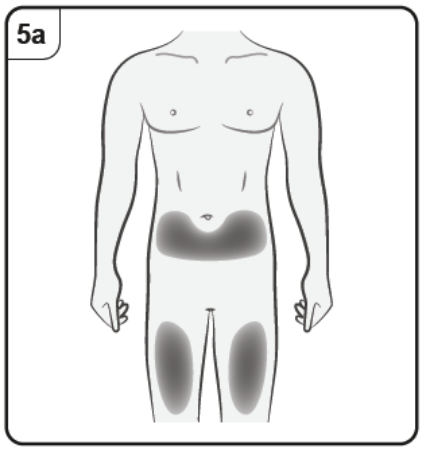


Guardare attraverso la finestra di osservazione della penna. Il liquido all'interno deve essere da limpido a leggermante torbido. Il colore può variare da incolore a giallo-bruno pallido. Si possono vedere bolle d'aria nel liquido, ma è normale.

- **Non** usare la penna se il liquido contiene particelle o se il liquido è nettamente torbido o nettamente bruno.
- **Non** usare la penna se sembra danneggiata.
- **Non** usare la penna dopo la data di scadenza stampata sull'etichetta (EXP) e sull'astuccio (Scad.).

In tutti questi casi, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

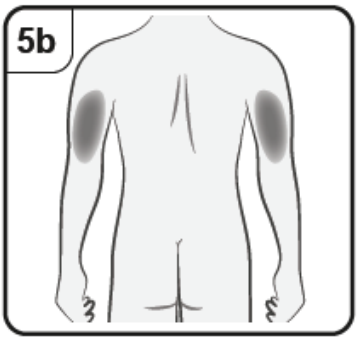
Fase 5. Scegliere il sito d'iniezione



L'iniezione deve essere praticata nella parte frontale delle cosce o nella parte bassa dell'addome, ma non nell'area di 5 centimetri attorno all'ombelico.

Non iniettare dove la pelle è delicata, danneggiata, arrossata, desquamata o dura o in zone con cicatrici o smagliature.

Nota: se è necessaria più di una penna preriempita per raggiungere la dose completa, praticare le iniezioni ad almeno 2 cm di distanza l'una dall'altra.



Se l'iniezione è eseguita da chi si prende cura di lei, dal medico o dall'infermiere, può essere utilizzata anche a parte superiore esterna delle braccia.

Iniettare Xolair

Fase 6. Pulire il sito di iniezione

Pulirsi le mani.

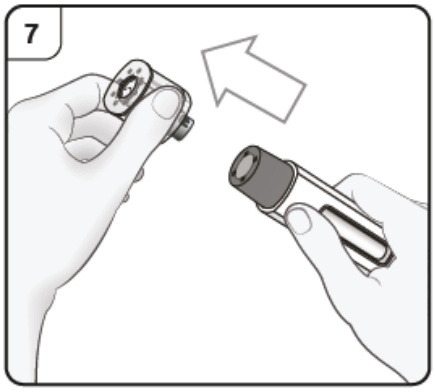
Pulire il sito di iniezione scelto con un tampone imbevuto di alcool. Lasciare asciugare prima dell'iniezione.

Non toccare o soffiare sulla pelle pulita prima dell'iniezione.

Fase 7. Togliere il cappuccio

Tirare il cappuccio con fermezza nella direzione della freccia.

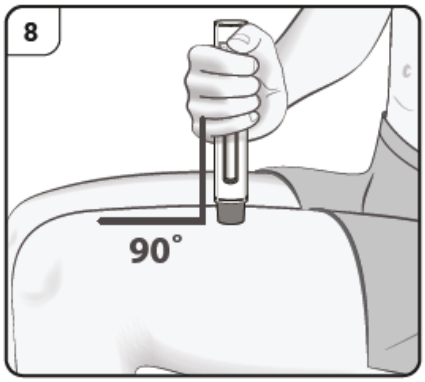
Non rimettere il cappuccio sulla penna. Gettare il cappuccio.



Fase 8. Posizionare la penna

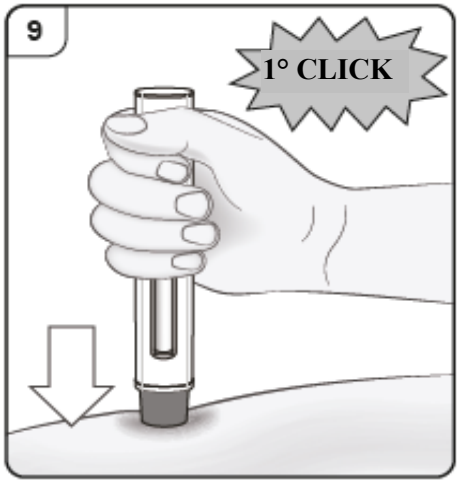
Tenere comodamente la penna **con il copriago direttamente contro la pelle**.

La penna deve essere a un angolo di 90°rispetto alla pelle, come mostrato.



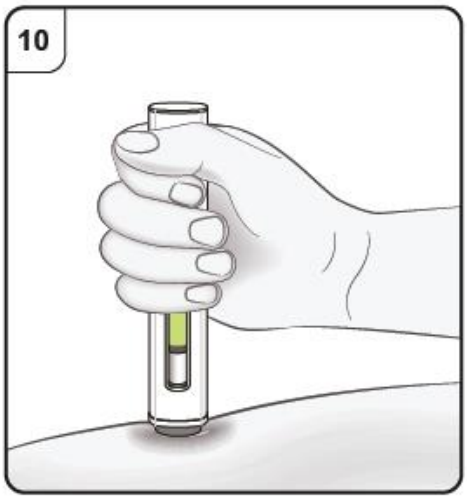
Fase 9. Iniziare l'iniezione

Premere e tenere con decisione la penna contro la pelle. Sentire il **1° click**, che indica l'inizio dell'iniezione.



Fase 10. Monitorare l'iniezione

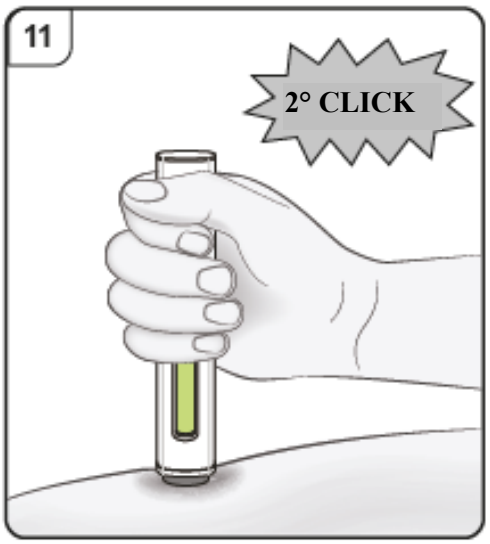
Continuare a tenere con fermezza la penna premuta contro la pelle. L'indicatore verde mostra il progredire dell'iniezione.



Fase 11. Completare l'iniezione

Sentire il **2° click**, il quale indica che l'iniezione è **quasi** completa.

Continuare a tenere la penna in posizione fino a quando l'indicatore verde ha smesso di muoversi, per essere sicuri che l'iniezione sia completa. Togliere la penna dalla pelle. L'ago viene automaticamente ricoperto dal copriago. L'iniezione è ora completa.



Dopo l'iniezione

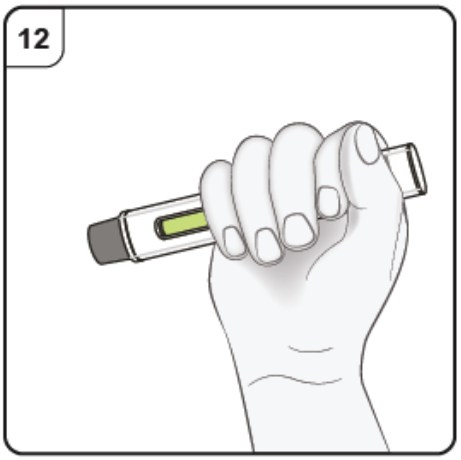
Fase 12. Controllare l'indicatore verde

Se l'indicatore verde non ha riempito completamente la finestra di osservazione, si rivolga la medico o all'infermiere.

Potrebbe esserci una piccola quantità di sangue al sito di iniezione.

Si può premere un batuffolo di cotone o un tampone di garza sul sito di iniezione, fino a quando cessa il sanguinamento.

Non massaggiare il sito di iniezione. Se necessario coprire il sito di iniezione con un piccolo cerotto.



Nota: se è necessaria più di una penna per somministrare l'intera dose, gettare la penna usata come descritto nella Fase 13.

Ripetere nuovamente i passaggi dalla Fase 2 alla Fase 13 per tutte le penne necessarie per la somministrazione dell'intera dose.

Eseguire le iniezioni immediatamente una dopo l'altra.

Assicurarsi che le iniezioni siano distanti almeno 2 cm l'una dall'altra.

Fase 13. Smaltire la penna

Mettere la penna usata in un contenitore per oggetti taglienti (cioè un contenitore richiudibile non perforabile) immediatamente dopo l'uso.

Chieda al medico o al farmacista come smaltire in modo adeguato il contenitore per oggetti taglienti. Potrebbero esserci delle direttive locali per lo smaltimento.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Xolair 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
(siringa preriempita con ago presaldato calibro 26, protezione viola)
omalizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xolair e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Xolair
3. Come usare Xolair
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xolair
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xolair e a cosa serve

Xolair contiene il principio attivo omalizumab. Omalizumab è una proteina sintetica simile alle proteine naturali prodotte dall'organismo. Appartiene alla classe di medicinali chiamati anticorpi monoclonali.

Xolair è usato per il trattamento di:
- asma allergico
- rinosinusite cronica (infiammazione del naso e delle cavità nasali) con polipi nasali
- orticaria cronica spontanea (CSU)

Asma allergico
Questo medicinale è usato per prevenire il peggioramento dell'asma controllando i sintomi dell'asma allergico grave negli adulti, negli adolescenti e nei bambini (da 6 anni in poi) che stanno già ricevendo medicinali per l'asma, ma nei quali i sintomi dell'asma non sono ben controllati da medicinali come steroidi ad alto dosaggio per inalazione e beta-agonisti per inalazione.

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Questo medicinale è usato per trattare la rinosinusite cronica con polipi nasali negli adulti (da 18 anni in poi) che stanno già ricevendo corticosteroidi intranasali (spray nasale con corticosteroide), ma nei quali i sintomi non sono ben controllati da questi medicinali. I polipi nasali sono piccole escrescenze sulla mucosa del naso. Xolair aiuta a ridurre le dimensioni dei polipi e migliora i sintomi, compresa la congestione nasale, la perdita del senso dell'olfatto, il muco nel retro della gola e il naso che cola.

Orticaria cronica spontanea (CSU)
Questo medicinale è usato per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea negli adulti e negli adolescenti (da 12 anni in poi) che stanno già assumendo antistaminici, ma i cui sintomi di CSU non sono ben controllati da questi medicinali.

Xolair agisce bloccando una sostanza chiamata mmunoglobulina E (IgE), che è prodotta dall'organismo. Le IgE contribuiscono a un tipo di infiammazione che svolge un ruolo fondamentale nel causare asma allergico, rinosinusite cronica con polipi nasali eCSU.

2. Cosa deve sapere prima di usare Xolair

Non deve usare Xolair
- se è allergico a omalizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se pensa di essere allergico ad uno qualsiasi dei componenti, informi il medico in quanto non deve usare Xolair.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima di usare Xolair:
- se ha problemi ai reni o al fegato
- se ha un disturbo nel quale il suo sistema immunitario attacca una parte del suo organismo (malattia autoimmune)
- se ha intenzione di viaggiare in regioni dove sono comuni le infezioni causate da parassiti perché Xolair può diminuire la resistenza a queste infezioni.
- se ha avuto in passato una grave reazione allergica (anafilassi), per esempio in seguito a un medicinale, una puntura di insetto o un cibo.
- se ha mai avuto una reazione allergica al lattice. Il cappuccio dell'ago della siringa può contenere gomma (lattice).

Xolair non cura i sintomi acuti dell'asma, quali un improvviso attacco d'asma. Pertanto Xolair non deve essere usato per trattare questi sintomi.

Non usi Xolair per prevenire o trattare altri disturbi di tipo allergico come le reazioni allergiche improvvise, la sindrome da iperimmunoglobulina E (un disturbo immunitario ereditario), l'aspergillosi (una malattia polmonare da funghi), l'allergia alimentare, l'eczema o la febbre da fieno perché Xolair non è stato studiato in queste condizioni.

Faccia attenzione ai segni di reazioni allergiche e di altri effetti indesiderati gravi
Xolair può potenzialmente causare gravi effetti indesiderati. Deve fare attenzione ai segni di queste condizioni mentre usa Xolair. Chieda immediatamente l'aiuto di un medico se nota un qualsiasi segno di una reazione allergica grave o di altri effetti indesiderati gravi. Questi segni sono elencati al paragrafo 4, sotto "Effetti indesiderati gravi".

Prima che lei si inietti Xolair da solo o prima che l'iniezione le sia fatta da una persona che non è un operatore sanitario, è importante che lei riceva dal medico istruzioni su come riconoscere i sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi e come affrontare queste reazioni se si verificano (vedere paragrafo 3, "Come usare Xolair"). La maggior parte delle reazioni allergiche gravi si verifica entro le prime 3 dosi di Xolair.

Bambini e adolescenti
Asma allergico
Xolair non è raccomandato neir bambini di età inferiore a 6 anni. L'uso nei bambini di età inferiore a 6 anni non è stato studiato.

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Xolair non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. L'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stato studiato.

Orticaria cronica spontanea (CSU)
Xolair non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 12 anni. L'uso nei bambini di età inferiore a 12 anni non è stato studiato.

Altri medicinali e Xolair
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Questo è importante soprattutto se sta prendendo:
- medicinali per il trattamento di una infezione causata da un parassita, in quanto Xolair può ridurre l'effetto di questi medicinali,
- corticosteroidi per inalazione e altri medicinali per l'asma allergico.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale. Il medico discuterà con lei i benefici e i potenziali rischi dell'uso di questo medicinale durante la gravidanza.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Xolair, informi immediatamente il medico.

Xolair può passare nel latte materno. Se sta allattando con latte materno o se pianifica di allattare con latte materno, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È poco probabile che Xolair possa influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

3. Come usare Xolair

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, o l'infermiere o il farmacista.

Come si usa Xolair
Xolair si usa come iniezione sotto la pelle (conosciuta come iniezione sottocutanea).

Iniezione di Xolair
- Deciderà con il medico se può iniettarsi Xolair da solo/a. Le prime 3 dosi sono sempre somministrate da un operatore sanitario o sotto la sua supervisione (vedere paragrafo 2).
- É importante essere adeguatamente istruiti su come iniettare il medicinale, prima di farsi l'iniezione.
- Anche una persona che l'assiste (per esempio un parente) può farle l'iniezione di Xolair dopo essere stata adeguatamente istruita.

Per istruzioni dettagliate su come iniettare Xolair, vedere "Istruzioni per l'uso di Xolair siringa preriempita" alla fine di questo foglio illustrativo.

Istruzioni su come riconoscere reazioni allergiche gravi
E' inoltre importante che lei non si inietti Xolair da solo fino a quando non è stato istruito dal medico o dall'infermiere su:
- come riconoscere i segni e sintomi precoci di una reazione allergica grave;
- cosa fare se i sintomi si verificano.

Per ulteriori informazioni sui segni e sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi, vedere il paragrafo 4.

Quantità da usare
Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali
Il medico deciderà la dose di Xolair per lei necessaria e la frequenza con cui lo deve usare. Ciò dipende dal suo peso corporeo e dai risultati dell'esame del sangue effettuato prima di iniziare il trattamento per misurare il livello di IgE nel sangue.

Saranno necessarie da 1 a 4 iniezioni alla volta. Avrà bisogno delle iniezioni ogni due settimane, oppure ogni quattro settimane.

Continui a prendere il suo attuale medicinale per l'asma e/o per i polipi nasali durante il trattamento con Xolair. Non smetta di prendere i medicinali per l'asma e/o per i polipi nasali senza avere prima consultato il medico.

Può non notare un miglioramento immediato dopo l'inizio della terapia con Xolair. Nei pazienti con polipi nasali, gli effetti si vedono dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento. Nei pazienti asmatici di solito l'effetto pieno si raggiunge dopo 12-16 settimane.

Orticaria cronica spontanea (CSU)
Saranno necessarie due iniezioni da 150 mg alla volta ogni quattro settimane.

Continui a prendere il medicinale attuale per la CSU durante il trattamento con Xolair. Non smetta di prendere medicinali senza avere consultato il medico.

Uso nei bambini e negli adolescenti
Asma allergico
Xolair può essere usato nei bambini e negli adolescenti di età dai 6 anni in poi, che stanno già assumendo medicinali per l'asma ma i cui sintomi asmatici non sono bene controllati da medicinali come steroidi per inalazione ad alte dosi e beta agonisti per inalazione. Il medico saprà individuare la quantità di Xolair di cui il bambino ha bisogno e quanto spesso avrà bisogno di prenderlo. Questo dipenderà dal peso del bambino e dai risultati dell'esame del sangue effettuato prima dell'inizio del trattamento per misurare la quantità di IgE nel sangue del bambino.

L'autosommonistrazione di Xolair non è prevista per i bambini (età compresa tra 6 e 11 anni). Tuttavia, se il medico lo ritiene opportuno, l'iniezione di Xolair può essere eseguita da una persona che si prende cura di loro, dopo avere ricevuto un'adeguata istruzione.

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Xolair non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Orticaria cronica spontanea (CSU)
Xolair può essere usato negli adolescenti di età dai 12 anni in poi, che stanno già assumendo antistaminici ma i cui sintomi di CSU non sono bene controllati da questi medicinali. La dose per gli adolescenti di età dai12 anni in poi è la stessa degli adulti.

Se non ha preso una dose di Xolair
Se ha saltato un appuntamento, contatti il medico o l'ospedale al più presto per fissarne uno nuovo.

Se ha dimenticato di somministrarsi una dose di Xolair, si inietti la dose non appena se ne accorge. Poi contatti il medico per sapere quando si deve iniettare la dose successiva.

Se interrompe il trattamento con Xolair
Non interrompa il trattamento con Xolair, a meno che non lo dica il medico. L'interruzione o la cessazione del trattamento con Xolair possono far ricomparire i sintomi.

Tuttavia, se è in trattamento per la CSU, il medico può interrompere il trattamento di Xolair di volta in volta per poter valutare i sintomi. Segua le istruzioni del medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati causati da Xolair sono di solito di lieve o moderata entità ma occasionalmente possono essere gravi.

Effetti indesiderati gravi:
Se nota uno qualsiasi dei sintomi dei seguenti effetti indesiderati, chieda immediatamente assistenza medica:
Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)

- Reazioni allergiche gravi (compresa l'anafilassi.) I sintomi possono comprendere: eruzione cutanea, prurito o orticaria sulla pelle, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua, della laringe (corde vocali), della trachea o di altre parti del corpo, battito cardiaco accelerato, capogiri e stordimento, confusione, respiro corto, sibilo respiratorio o difficoltà di respirazione, pelle o labbra blu, svenimento o perdita di coscienza. Se ha una storia di gravi reazioni allergiche (anafilassi) non correlate a Xolair, può avere un rischio maggiore di sviluppare una grave reazione allergica in seguito all'uso di Xolair.
- Lupus eritematoso sistemico (LES). I sintomi possono comprendere dolore muscolare, dolore e gonfiore delle articolazioni, eruzione cutanea, febbre, perdita di peso e affaticamento.

Non noto (la fequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Sindrome di Churg-Strauss o sindrome ipereosinofila. Possono comparire uno o più dei seguenti sintomi: gonfiore, dolore o eruzione cutanea intorno ai vasi sanguigni o linfatici, livello elevato di un tipo specifico di globuli bianchi (eosinofilia marcata), peggioramento dei problemi di respirazione, congestione nasale, problemi cardiaci, dolore, intorpidimento, formicolio a braccia, gambe.
- Ridotta conta piastrinica nel sangue con sintomi quali sanguinamento o contusioni più facili del solito.
- Malattia da siero. Possono comparire uno o più dei seguenti sintomi: dolore alle articolazioni con o senza gonfiore o rigidità, eruzioni cutanee, febbre, linfonodi ingrossati, dolore ai muscoli.

Altri effetti indesiderati comprendono:
Molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- febbre (nei bambini)

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- reazioni al sito di iniezione quali dolore, gonfiore, prurito e arrossamento
- dolore nella parte alta della pancia
- mal di testa (molto comune nei bambini)
- infezione delle vie respiratorie superiori come infiammazione della faringe e raffreddore comune
- sensazione di pressione o dolore alle guance e alla fronte (sinusite, mal di testa sinusale)
- dolore articolare (artralgia)
- sensazione di capogiro

Non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- sensazione di sonnolenza o stanchezza
- formicolio o intorpidimento delle mani o dei piedi
- svenimento, pressione bassa in posizione seduta o in piedi (ipotensione posturale), rossore
- mal di gola, tosse, problemi respiratori acuti
- sensazione di malessere (nausea), diarrea, indigestione
- prurito, orticaria, eruzione cutanea, maggiore sensibilità della pelle al sole
- aumento di peso
- sintomi di tipo influenzale
- braccia gonfie

Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)

- infezione da parassiti

Non noti (la fequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- dolore muscolare e gonfiore alle articolazioni
- perdita di capelli

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xolair

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese. Prima dell'uso, l'astuccio contenente la siringa preriempita può essere conservato per un periodo complessivo di 48 ore a temperatura ambiente (25°C).
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
- Non utilizzare se la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xolair
- Il principio attivo è omalizumab. Una siringa da 1 mL di soluzione contiene 150 mg di omalizumab.
- Gli altri componenti sono arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.
- Il cappuccio copriago della siringa può contenere gomma secca (lattice).

Descrizione dell'aspetto di Xolair e contenuto della confezione
Xolair soluzione iniettabile è una soluzione limpida o leggermente opalescente, da incolore a giallo-brunastro pallido, contenuta in una siringa preriempita.

Xolair 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita con ago presaldato calibro 26 e protezione viola è disponibile in confezioni contenenti 1 siringa preriempita e in confezioni multiple contenenti 4 (4 x 1), 6 (6 x 1) o 10 (10 x 1) siringhe preriempite.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Produttore
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

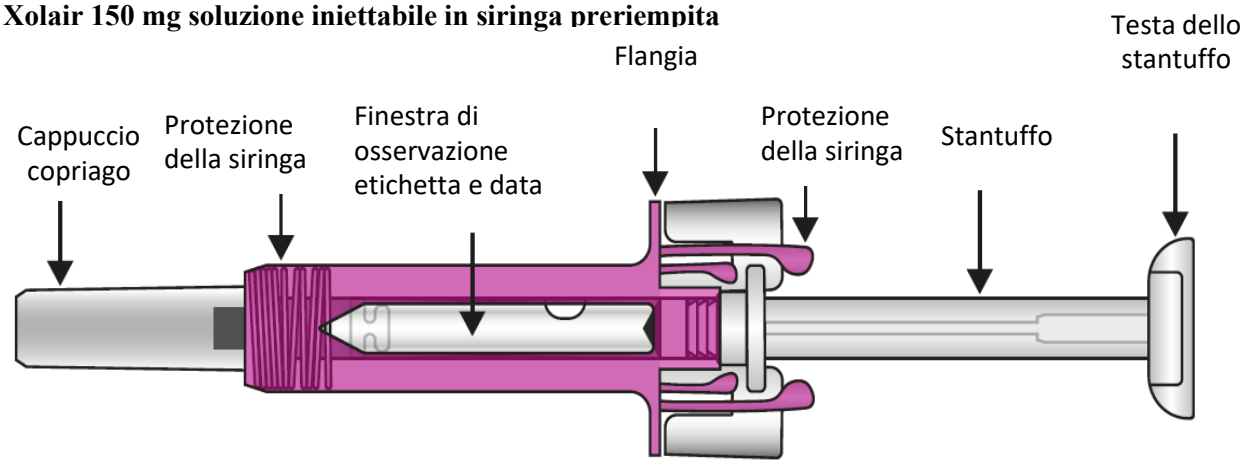
Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu/

ISTRUZIONI PER L'USO DI XOLAIR SIRINGA PRERIEMPITA

Prima dell'iniezione legga TUTTE queste istruzioni fino alla fine. Se il medico decide che lei o una persona che si prende cura di lei può effettuare l'iniezione di Xolair a casa, deve essere istruito dal medico, dall'infermiere o dal farmacista prima di essere in grado di farsi l'iniezione o di fare l'iniezione ad altri. Non è previsto che i bambini (età compresa tra 6 e meno di 12 anni) si iniettino Xolair da soli, tuttavia, se il medico lo ritiene appropriato, una persona che si prende cura di loro può eseguire l'iniezione di Xolair dopo avere ricevuto adeguate istruzioni. L'astuccio contiene un vassoio di plastica con la siringa preriempita/le siringhe preriempite di Xolair sigillate individualmente.

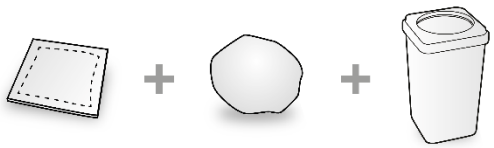
Xolair 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita



Dopo l'iniezione del medicinale, si attiva la protezione della siringa che copre l'ago. Questo al fine di protegge da ferite accidentali pungendosi con l'ago.

Cos'altro serve per l'iniezione:

- Tampone imbevuto di alcool.
- Garza o batuffolo di cotone.
- Contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti.



Importanti informazioni di sicurezza
Attenzione: tenere la siringa lontano dalla vista e dalla portata dei bambini.

- Il cappuccio copriago può contenere gomma (lattice) e non deve entrare in contatto con persone allergiche a questa sostanza.
- Non aprire l'astuccio esterno sigillato fino al momento dell'uso del medicinale.
- Non usare questo medicinale se il sigillo dell'astuccio o il sigillo del vassoio di plastica sono rotti, perchè l'uso può non essere sicuro.
- Non utilizzare se la siringa è caduta su una superficie dura o è caduta dopo aver rimosso il cappuccio dell'ago.
- Non abbandonare la siringa in luoghi dove altri possono manometterla.
- Non agitare la siringa.
- Fare attenzione a non toccare le alette di protezione prima dell'uso. Se si toccano le alette,.la protezione della siringa può essere attivata troppo presto.
- Non togliere il cappuccio copriago fino al momento dell'iniezione.
- La siringa non può essere riutilizzata. Smaltire la siringa usata immediatamente dopo l'uso in un contenitore per oggetti appuntiti.

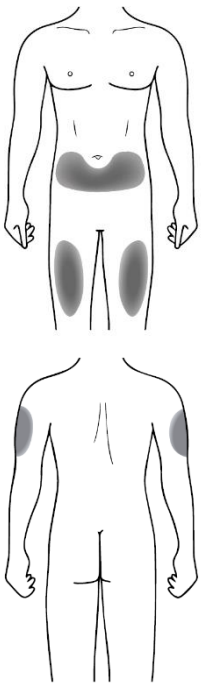
Conservazione di Xolair soluzione iniettabile in siringa preriempita

- Conservare il medicinale sigillato nell'astuccio per proteggerlo dalla luce. Conservare in

frigorifero tra 2°C e 8°C. NON CONGELARE.

- Ricordarsi di togliere la siringa dal frogorifero perchè possa raggiungere temperatura ambiente (25°C) prima di prepararla per l'iniezione (richiede circa 30 minuti). Lasciare la siringa nell'astuccio per proteggerla dalla luce. Prima dell'uso la siringa non deve rimanere a temperatura ambiente (25°C) per un periodo di tempo superiore a 48 ore.
- Non usare la siringa dopo la data di scadenza riportata sull'astuccio e sull'etichetta della siringa. Se è scaduta, restituire l'intera confezione alla farmacia.

Il sito di iniezione



Il sito di iniezione è la parte del corpo dove sarà usata la siringa.

- Il sito raccomandato è la parte frontale delle cosce. Si può utilizzare anche la parte bassa dell'addome, ma **non** l'area di 5 centimetri attorno all'ombelico.
- Se per l'intera dose è necessaria più di una iniezione, scegliere ogni volta un sito di iniezione diverso.
- Non iniettare in zone dove la pelle è delicata, rovinata, arrossata o dura. Evitare le zone con cicatrici o smagliature.

Se l'iniezione è eseguita da una persona che si prende cura del paziente, può essere utilizzata anche la parte superiore esterna delle braccia.

Preparazione per l'uso di Xolair soluzione iniettabile in siringa preriempita

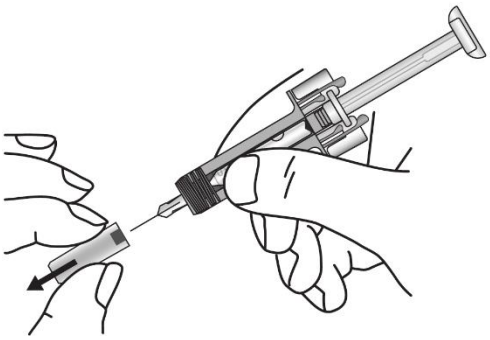
Nota: in base alla dose prescritta dal medico, può essere necessario preparare una o più siringhe preriempite e iniettare il contenuto di tutte queste siringhe. La tabella seguente fornisce esempi di quante iniezioni di ciascun dosaggio sono necessarie per una determinata dose:

Dose	Siringhe necessarie per la dose			
75 mg	1 blu (75 mg)			
150 mg			1 viola (150 mg)	
225 mg	1 blu (75 mg)	+	1 viola (150 mg)	
300 mg			2 viola (150 mg)	
375 mg	1 blu (75 mg)	+	2 viola (150 mg)	
450 mg			3 viola (150 mg)	
525 mg	1 blu (75 mg)	+	3 viola (150 mg)	
600 mg			4 viola (150 mg)	

1. Togliere dal frigorifero l'astuccio contenente la siringa e lasciarla **chiusa** per circa 30 minuti perchè possa raggiungere temperatura ambiente (lasciare la siringa nella scatola per proteggerla dalla luce).
2. Quando è il momento di utilizzare la siringa, lavarsi le mani accuratamente con acqua e sapone.
3. Pulire il sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcool.
4. Estrarre il vassoio di carta dall'astuccio, staccare il film di carta. Sollevare la siringa dal vassoio, afferrandola al centro della protezione blu.
5. Esaminare la siringa. Il liquido deve essere trasparente o leggermente torbido. Il suo colore può variare da incolore a giallo-brunastro pallido. Si può notare una bolla d'aria, che è normale. NON USARE la siringa se è rotta o se il liquido è decisamente torbido, decisamente marrone o contiene delle particelle. In tutti questi casi, restituire l'intera confezione alla farmacia.
6. Tenendo la siringa orizzontalmente guardare nella finestra di osservazione e controllare la data di scadenza stampata sull'etichetta. Nota: è possibile ruotare la parte interna della struttura della siringa in modo da potere leggere l'etichetta attraverso la finestra di osservazione. NON UTILIZZARE il medicinale se è scaduto. Se è scaduto restituire l'intera confezione alla farmacia.

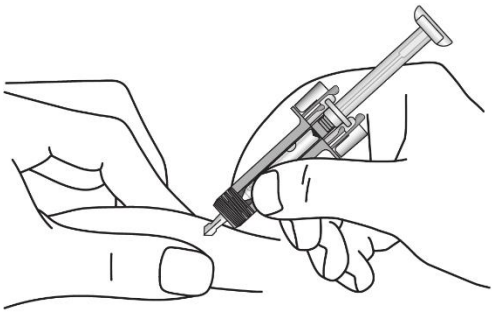
Come usare Xolair soluzione iniettabile in siringa preriempita

1



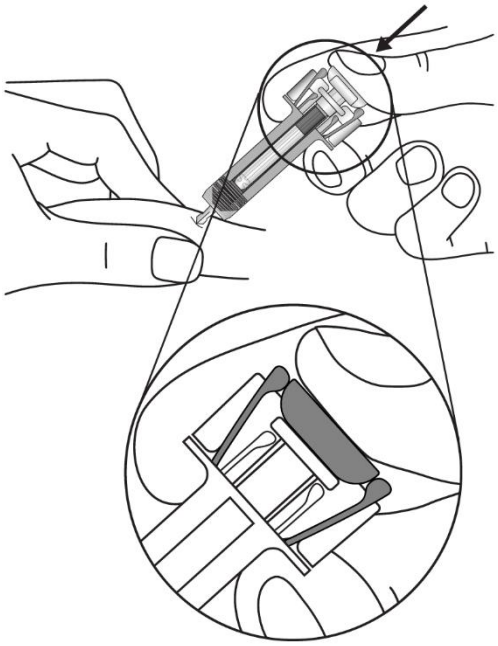
Togliere con attenzione il cappuccio copriago dalla siringa. Eliminare il cappuccio copriago. Si può notare una goccia di liquido alla fine dell'ago. Questo è normale.

2



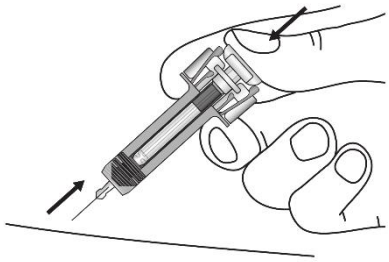
Pizzicare gentilmente la pelle del sito di iniezione e inserire l'ago come mostrato nella figura. Spingere l'ago fino in fondo per assicurarsi che il medicinale sia somministrato completamente.

3



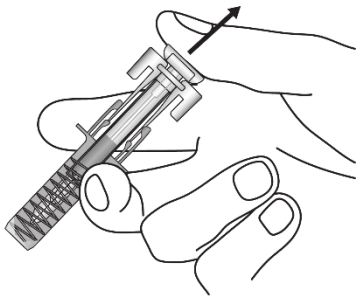
Tenere la siringa come mostrato nella figura.. Abbassare **lentamente** lo stantuffo fino alla fine in modo che la testa dello stantuffo si trovi completamente tra le alette di protezione della siringa.

4



Continuare a tenere lo stantuffo completamente premuto mentre si estrae con cautela l'ago dal sito di iniezione.

5



Rilasciare lentamente lo stantuffo e consentire che la protezione della siringa copra automaticamente l'ago esposto.

Ci può essere una piccola quantità di sangue al sito di iniezione. Si può premere un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione e tenere premuto per 30 secondi. Non massaggiare il sito di iniezione. Se necessario, si può coprire il sito di iniezione con un piccolo cerotto.

Istruzioni per lo smaltimento

Gettare immediatamente la siringa usata in un contenitore per oggetti appuntiti (richiudibile, resistente alle punture). Per la sicurezza sua e degli altri, gli aghi e le siringhe usati **non devono essere mai** riutilizzati. Qualsiasi medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Xolair 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
(siringa preriempita con ago presaldato calibro 27, stantuffo viola)
Xolair 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
omalizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xolair e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Xolair
3. Come usare Xolair
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xolair
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xolair e a cosa serve

Xolair contiene il principio attivo omalizumab. Omalizumab è una proteina sintetica simile alle proteine naturali prodotte dall'organismo. Appartiene alla classe di medicinali chiamati anticorpi monoclonali.

Xolair è usato per il trattamento di:
- asma allergico
- rinosinusite cronica (infiammazione del naso e delle cavità nasali) con polipi nasali
- orticaria cronica spontanea (CSU)

Asma allergico
Questo medicinale è usato per prevenire il peggioramento dell'asma controllando i sintomi dell'asma allergico grave negli adulti, negli adolescenti e nei bambini (da 6 anni in poi) che stanno già ricevendo medicinali per l'asma, ma nei quali i sintomi dell'asma non sono ben controllati da medicinali come steroidi ad alto dosaggio per inalazione e beta-agonisti per inalazione.

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Questo medicinale è usato per trattare la rinosinusite cronica con polipi nasali negli adulti (da 18 anni in poi) che stanno già ricevendo corticosteroidi intranasali (spray nasale con corticosteroide), ma nei quali i sintomi non sono ben controllati da questi medicinali. I polipi nasali sono piccole escrescenze sulla mucosa del naso. Xolair aiuta a ridurre le dimensioni dei polipi e migliora i sintomi, compresa la congestione nasale, la perdita del senso dell'olfatto, il muco nel retro della gola e il naso che cola.

Orticaria cronica spontanea (CSU)
Questo medicinale è usato per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea negli adulti e negli adolescenti (da 12 anni in poi) che stanno già assumendo antistaminici, ma i cui sintomi di CSU non sono ben controllati da questi medicinali.

Xolair agisce bloccando una sostanza chiamata mmunoglobulina E (IgE), che è prodotta dall'organismo. Le IgE contribuiscono a un tipo di infiammazione che svolge un ruolo fondamentale nel causare asma allergico, rinosinusite cronica con polipi nasali eCSU.

2. Cosa deve sapere prima di usare Xolair

Non deve usare Xolair
- se è allergico a omalizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se pensa di essere allergico ad uno qualsiasi dei componenti, informi il medico in quanto non deve usare Xolair.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima di usare Xolair:
- se ha problemi ai reni o al fegato
- se ha un disturbo nel quale il suo sistema immunitario attacca una parte del suo organismo (malattia autoimmune)
- se ha intenzione di viaggiare in regioni dove sono comuni le infezioni causate da parassiti perché Xolair può diminuire la resistenza a queste infezioni.
- se ha avuto in passato una grave reazione allergica (anafilassi), per esempio in seguito a un medicinale, una puntura di insetto o un cibo.

Xolair non cura i sintomi acuti dell'asma, quali un improvviso attacco d'asma. Pertanto Xolair non deve essere usato per trattare questi sintomi.

Non usi Xolair per prevenire o trattare altri disturbi di tipo allergico come le reazioni allergiche improvvise, la sindrome da iperimmunoglobulina E (un disturbo immunitario ereditario), l'aspergillosi (una malattia polmonare da funghi), l'allergia alimentare, l'eczema o la febbre da fieno perché Xolair non è stato studiato in queste condizioni.

Faccia attenzione ai segni di reazioni allergiche e di altri effetti indesiderati gravi
Xolair può potenzialmente causare gravi effetti indesiderati. Deve fare attenzione ai segni di queste condizioni mentre usa Xolair. Chieda immediatamente l'aiuto di un medico se nota un qualsiasi segno di una reazione allergica grave o di altri effetti indesiderati gravi. Questi segni sono elencati al paragrafo 4, sotto "Effetti indesiderati gravi".

Prima che lei si inietti Xolair da solo o prima che l'iniezione le sia fatta da una persona che non è un operatore sanitario, è importante che lei riceva dal medico istruzioni su come riconoscere i sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi e come affrontare queste reazioni se si verificano (vedere paragrafo 3, "Come usare Xolair"). La maggior parte delle reazioni allergiche gravi si verifica entro le prime 3 dosi di Xolair.

Bambini e adolescenti
Asma allergico
Xolair non è raccomandato neir bambini di età inferiore a 6 anni. L'uso nei bambini di età inferiore a 6 anni non è stato studiato.

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Xolair non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. L'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stato studiato.

Orticaria cronica spontanea (CSU)
Xolair non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 12 anni. L'uso nei bambini di età inferiore a 12 anni non è stato studiato.

Altri medicinali e Xolair
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Questo è importante soprattutto se sta prendendo:
- medicinali per il trattamento di una infezione causata da un parassita, in quanto Xolair può ridurre l'effetto di questi medicinali,
- corticosteroidi per inalazione e altri medicinali per l'asma allergico.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale. Il medico discuterà con lei i benefici e i potenziali rischi dell'uso di questo medicinale durante la gravidanza.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Xolair, informi immediatamente il medico.

Xolair può passare nel latte materno. Se sta allattando con latte materno o se pianifica di allattare con latte materno, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È poco probabile che Xolair possa influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

3. Come usare Xolair

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, o l'infermiere o il farmacista.

Come si usa Xolair
Xolair si usa come iniezione sotto la pelle (conosciuta come iniezione sottocutanea).

Iniezione di Xolair
- Deciderà con il medico se può iniettarsi Xolair da solo/a. Le prime 3 dosi sono sempre somministrate da un operatore sanitario o sotto la sua supervisione (vedere paragrafo 2).
- É importante essere adeguatamente istruiti su come iniettare il medicinale, prima di farsi l'iniezione.
- Anche una persona che l'assiste (per esempio un parente) può farle l'iniezione di Xolair dopo essere stata adeguatamente istruita.

Per istruzioni dettagliate su come iniettare Xolair, vedere "Istruzioni per l'uso di Xolair siringa preriempita" alla fine di questo foglio illustrativo.

Istruzioni su come riconoscere reazioni allergiche gravi
E' inoltre importante che lei non si inietti Xolair da solo fino a quando non è stato istruito dal medico o dall'infermiere su:
- come riconoscere i segni e sintomi precoci di una reazione allergica grave;
- cosa fare se i sintomi si verificano.

Per ulteriori informazioni sui segni e sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi, vedere il paragrafo 4.

Quantità da usare
Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali
Il medico deciderà la dose di Xolair per lei necessaria e la frequenza con cui lo deve usare. Ciò dipende dal suo peso corporeo e dai risultati dell'esame del sangue effettuato prima di iniziare il trattamento per misurare il livello di IgE nel sangue.

Saranno necessarie da 1 a 4 iniezioni alla volta. Avrà bisogno delle iniezioni ogni due settimane, oppure ogni quattro settimane.

Continui a prendere il suo attuale medicinale per l'asma e/o per i polipi nasali durante il trattamento con Xolair. Non smetta di prendere i medicinali per l'asma e/o per i polipi nasali senza avere prima consultato il medico.

Può non notare un miglioramento immediato dopo l'inizio della terapia con Xolair. Nei pazienti con polipi nasali, gli effetti si vedono dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento. Nei pazienti asmatici di solito l'effetto pieno si raggiunge dopo 12-16 settimane.

Orticaria cronica spontanea (CSU)
Saranno necessarie due iniezioni da 150 mg alla volta o una iniezione da 300 mg ogni quattro settimane.

Continui a prendere il medicinale attuale per la CSU durante il trattamento con Xolair. Non smetta di prendere medicinali senza avere consultato il medico.

Uso nei bambini e negli adolescenti
Asma allergico
Xolair può essere usato nei bambini e negli adolescenti di età dai 6 anni in poi, che stanno già assumendo medicinali per l'asma ma i cui sintomi asmatici non sono bene controllati da medicinali come steroidi per inalazione ad alte dosi e beta agonisti per inalazione. Il medico saprà individuare la quantità di Xolair di cui il bambino ha bisogno e quanto spesso avrà bisogno di prenderlo. Questo dipenderà dal peso del bambino e dai risultati dell'esame del sangue effettuato prima dell'inizio del trattamento per misurare la quantità di IgE nel sangue del bambino.

L'autosommonistrazione di Xolair non è prevista per i bambini (età compresa tra 6 e 11 anni). Tuttavia, se il medico lo ritiene opportuno, l'iniezione di Xolair può essere eseguita da una persona che si prende cura di loro, dopo avere ricevuto un'adeguata istruzione.

Xolair 300 mg siringa preriempita non deve essere usata nei bambini di età inferiore a 12 anni. Nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con asma allergico possono essere usati Xolair 75 mg siringa preriempita e Xolair 150 mg siringa preriempita o Xolair polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Xolair non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Orticaria cronica spontanea (CSU)
Xolair può essere usato negli adolescenti di età dai 12 anni in poi, che stanno già assumendo antistaminici ma i cui sintomi di CSU non sono bene controllati da questi medicinali. La dose per gli adolescenti di età dai12 anni in poi è la stessa degli adulti.

Se non ha preso una dose di Xolair
Se ha saltato un appuntamento, contatti il medico o l'ospedale al più presto per fissarne uno nuovo.

Se ha dimenticato di somministrarsi una dose di Xolair, si inietti la dose non appena se ne accorge. Poi contatti il medico per sapere quando si deve iniettare la dose successiva.

Se interrompe il trattamento con Xolair
Non interrompa il trattamento con Xolair, a meno che non lo dica il medico. L'interruzione o la cessazione del trattamento con Xolair possono far ricomparire i sintomi.

Tuttavia, se è in trattamento per la CSU, il medico può interrompere il trattamento di Xolair di volta in volta per poter valutare i sintomi. Segua le istruzioni del medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati causati da Xolair sono di solito di lieve o moderata entità ma occasionalmente possono essere gravi.

Effetti indesiderati gravi:
Se nota uno qualsiasi dei sintomi dei seguenti effetti indesiderati, chieda immediatamente assistenza medica:
Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)

- Reazioni allergiche gravi (compresa l'anafilassi.) I sintomi possono comprendere: eruzione cutanea, prurito o orticaria sulla pelle, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua, della laringe (corde vocali), della trachea o di altre parti del corpo, battito cardiaco accelerato, capogiri e stordimento, confusione, respiro corto, sibilo respiratorio o difficoltà di respirazione, pelle o labbra blu, svenimento o perdita di coscienza. Se ha una storia di gravi reazioni allergiche (anafilassi) non correlate a Xolair, può avere un rischio maggiore di sviluppare una grave reazione allergica in seguito all'uso di Xolair.
- Lupus eritematoso sistemico (LES). I sintomi possono comprendere dolore muscolare, dolore e gonfiore delle articolazioni, eruzione cutanea, febbre, perdita di peso e affaticamento.

Non noto (la fequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Sindrome di Churg-Strauss o sindrome ipereosinofila. Possono comparire uno o più dei seguenti sintomi: gonfiore, dolore o eruzione cutanea intorno ai vasi sanguigni o linfatici, livello elevato di un tipo specifico di globuli bianchi (eosinofilia marcata), peggioramento dei problemi di respirazione, congestione nasale, problemi cardiaci, dolore, intorpidimento, formicolio a braccia, gambe.
- Ridotta conta piastrinica nel sangue con sintomi quali sanguinamento o contusioni più facili del solito.
- Malattia da siero. Possono comparire uno o più dei seguenti sintomi: dolore alle articolazioni con o senza gonfiore o rigidità, eruzioni cutanee, febbre, linfonodi ingrossati, dolore ai muscoli.

Altri effetti indesiderati comprendono:
Molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- febbre (nei bambini)

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- reazioni al sito di iniezione quali dolore, gonfiore, prurito e arrossamento
- dolore nella parte alta della pancia
- mal di testa (molto comune nei bambini)
- infezione delle vie respiratorie superiori come infiammazione della faringe e raffreddore comune
- sensazione di pressione o dolore alle guance e alla fronte (sinusite, mal di testa sinusale)
- dolore articolare (artralgia)
- sensazione di capogiro

Non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- sensazione di sonnolenza o stanchezza
- formicolio o intorpidimento delle mani o dei piedi
- svenimento, pressione bassa in posizione seduta o in piedi (ipotensione posturale), rossore
- mal di gola, tosse, problemi respiratori acuti
- sensazione di malessere (nausea), diarrea, indigestione
- prurito, orticaria, eruzione cutanea, maggiore sensibilità della pelle al sole
- aumento di peso
- sintomi di tipo influenzale
- braccia gonfie

Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)
- infezione da parassiti

Non noti (la fequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- dolore muscolare e gonfiore alle articolazioni
- perdita di capelli

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xolair

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese. Prima dell'uso, l'astuccio contenente la siringa preriempita può essere conservato per un periodo complessivo di 48 ore a temperatura ambiente (25°C).
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
- Non utilizzare se la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xolair
- Il principio attivo è omalizumab.
  - Una siringa da 1 mL di soluzione contiene 150 mg di omalizumab.
  - Una siringa da 2 mL di soluzione contiene 300 mg di omalizumab.
- Gli altri componenti sono arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Xolair e contenuto della confezione
Xolair soluzione iniettabile è una soluzione limpida o leggermente opalescente, da incolore a giallo-brunastro pallido, contenuta in una siringa preriempita.

Xolair 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita con ago presaldato calibro 27 e stantuffo viola è disponibile in confezioni contenenti 1 siringa preriempita e in confezioni multiple contenenti 3 (3 x 1) o 6 (6 x 1) siringhe preriempite.

Xolair 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita è fornita in confezioni contenenti 1 siringa preriempita e in confezioni multiple contenenti 3 (3 x 1) o 6 (6 x 1) siringhe preriempite.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Produttore
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Lubiana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu/

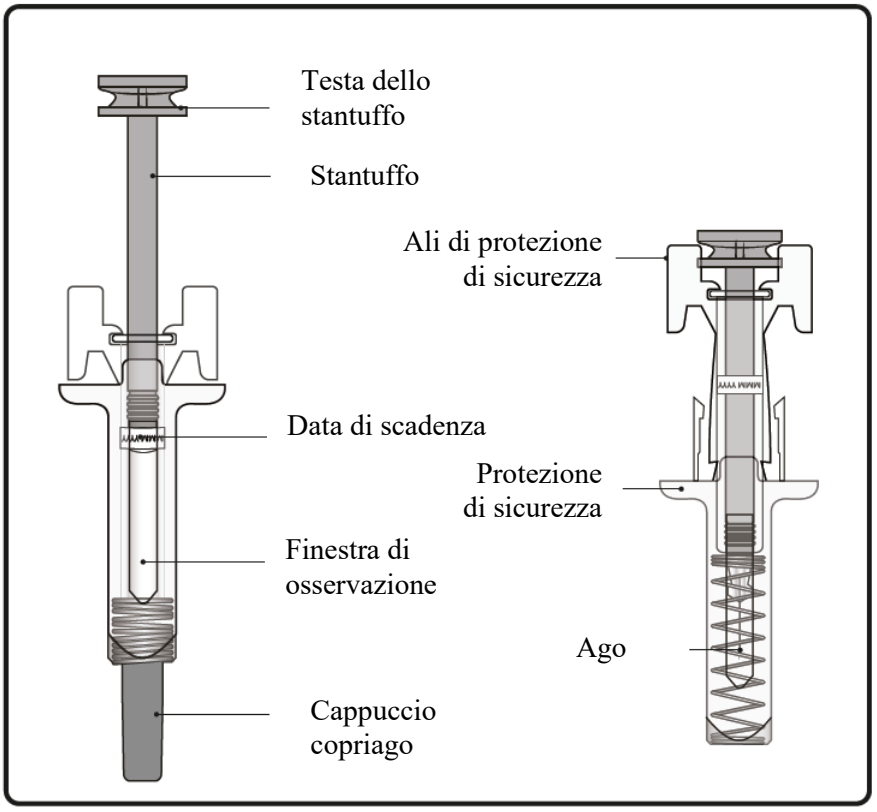
ISTRUZIONI PER L'USO DI XOLAIR SIRINGA PRERIEMPITA

Queste "Istruzioni per l'uso" contengono informazioni su come iniettare Xolair.

Se il medico decide che lei o una persona che si prende cura di lei può effettuare l'iniezione di Xolair a casa, si assicuri che il medico o l'infermiere mostrino a lei o alla persona che si prende cura di lei come preparare ed effettuare l'iniezione con Xolair siringa preriempita prima di utilizzarla per la prima volta.

Non è previsto che i bambini di età inferiore a 12 anni si iniettino Xolair da soli, tuttavia, se il medico lo ritiene appropriato, una persona che si prende cura di loro può eseguire l'iniezione di Xolair dopo avere ricevuto adeguate istruzioni.

Si assicuri di avere letto e compreso queste "Istruzioni per l'uso" prima di effettuare l'iniezione con Xolair siringa preriempita. Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.



Informazioni importanti che deve sapere prima di iniettare Xolair

- Xolair è solo per iniezione sottocutanea (iniezione direttamente nello strato adiposo sotto la pelle).
- **Non** usare la siringa preriempita se il sigillo sull'astuccio è rotto. Se la siringa preriempita è fornita in un vassoio di plastica, **non** usare la siringa preriempita se la pellicola protettiva del vassoio di plastica non è intatta.
- **Non** usare se la siringa preriempita è caduta su una superficie dura o se è caduta dopo avere tolto il cappuccio copriago.
- **Non** iniettare se la siringa preriempita è rimasta fuori dal frigorifero per un periodo complessivo superiore a 48 ore. Smaltire la siringa (vedere Fase 12) e usare per l'iniezione una nuova siringa preriempita.
- La siringa preriempita ha una protezione di sicurezza che si attiva per coprire l'ago al temine dell'iniezione. La protezione di sicurezza aiuta a prevenire ferite da puntura d'ago a chi maneggia la siringa preriempita dopo l'iniezione.
- **Non** cercare di riutilizzare o smontare la siringa preriempita

- **Non** tirare indietro lo stantuffo.

Come conservare Xolair

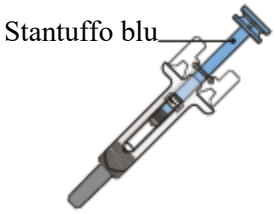
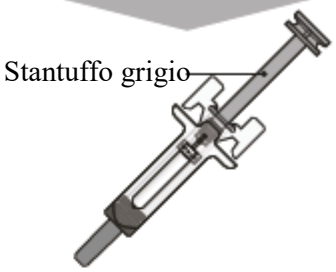
- Conservare in frigorifero (da 2°C a 8°C). Prima dell'uso, l'astuccio contenente la siringa preriempita può essere conservato a temperatura ambiente (25°C) per un periodo complessivo di 48 ore.
- **Non** congelare.
- Conservare la siringa preriempita nella confezione originale fino al momento dell'uso per proteggerla dalla luce.
- Tenere la siringa preriempita fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

- **TABELLA DI DOSAGGIO**

Xolair siringa preriempita è disponibile in 3 dosaggi (una siringa preriempita in ciascun astuccio). Queste istruzioni si applicano a tutti i 3 dosaggi.
In base alla dose che le è stata prescritta dal medico, dovrà selezionare una o più siringhe preriempite e iniettare tutto il loro contenuto per la somministrazione dell'intera dose. La Tabella di dosaggio che segue riporta le combinazioni di siringhe preriempite necessarie per somministrare l'intera dose.

Importante: se la dose è per un bambino di età inferiore a 12 anni, si raccomanda di usare solo siringhe preriempite blu (75 mg) o viola (150 mg). Fare riferimento alla Tabella di dosaggio che segue per la combinazione raccomandata di siringhe preriempite per bambini di età inferiore a 12 anni.

Se ha qualsiasi dubbio sulla Tabella di dosaggio, si rivolga al medico.

Xolair 75 mg siringa preriempita con stantuffo blu	Xolair 150 mg siringa preriempita con stantuffo viola	Xolair 300 mg siringa preriempita con stantuffo grigio
		

DOSE		Blu 75 mg	Viola 150 mg	Grigio 300 mg
75 mg	1 blu			
150 mg	1 viola			
225 mg	1 blu + 1 viola			
300 mg (età superiore a 12 anni)	1 grigia			
300 mg (bambini di età inferiore a 12 anni)	2 viola			
375 mg (età superiore a 12 anni)	1 blu + 1 grigia			
375 mg (bambini di età inferiore a 12 anni)	1 blu + 2 viola			
450 mg (età superiore a 12 anni)	1 viola + 1 grigia			
450 mg (bambini di età inferiore a 12 anni)	3 viola			
525 mg (età superiore a 12 anni)	1 blu + 1 viola + 1 grigia			
525 mg (bambini di età inferiore a 12 anni	1 blue + 3 viola			
600 mg (età superiore a 12 anni)	2 grigie			
600 mg (bambini di età inferiore a 12 anni)	4 viola			

Preparazione dell'iniezione di Xolair

Fase 1. Portare a temperatura ambiente

Togliere dal frigorifero l'astuccio contenente la siringa preriempita, **non aprirlo e lasciare che raggiunga temperatura ambiente (minimo 30 minuti).**

Nota: se è necessaria più di una siringa preriempita (ciascun astuccio contiene una siringa preriempita) per somministrare l'intera dose (vedere Tabella di dosaggio), togliere contemporaneamente tutti gli astucci dal frigorifero.

Fase 2. Preparare quanto serve per l'iniezione

Avrà bisogno di quanto segue (non incluso nell'astuccio):

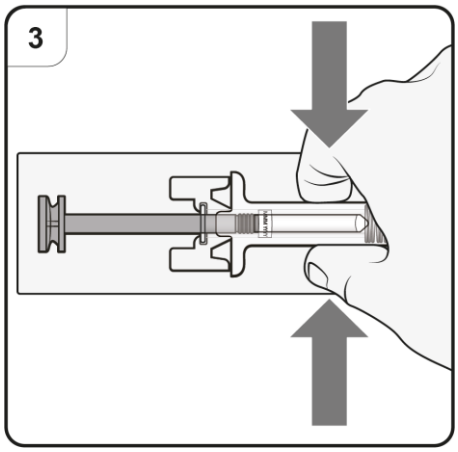
- tampone imbevuto di alcool
- batuffolo di cotone o tampone di garza
- contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti
- cerotto

Fase 3. Estrarre la siringa

Se la siringa preriempita è fornita in un vassoio di plastica, aprire il vassoio di plastica sollevando la pellicola protettiva.

Estrarre la siringa preriempita dal confezionamento afferrandola nel centro, come mostrato.

Non rimuovere il cappuccio copriago fino al momento dell'iniezione.

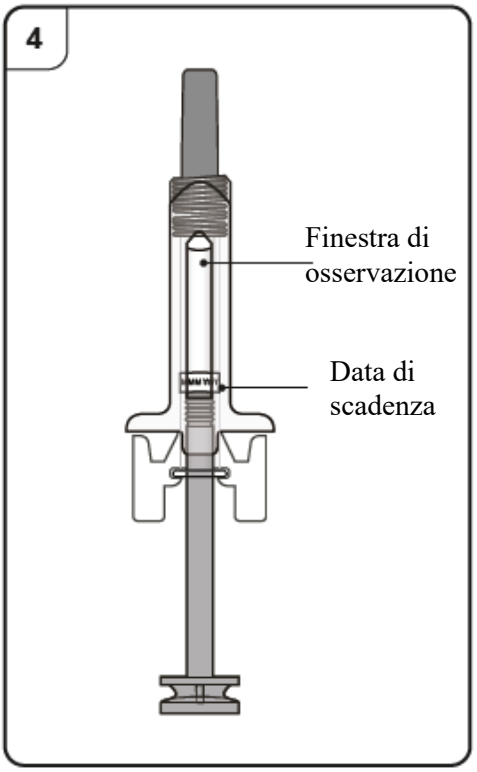


Fase 4. Esaminare la siringa preriempita

Guardare attraverso la finestra di osservazione della siringa preriempita. Il liquido all'interno deve essere da limpido a leggermante torbido. Il colore può variare da incolore a giallo-bruno pallido. Si possono vedere bolle d'aria nel liquido, ma è normale. **Non** cercare di eliminare le bolle d'aria.

- **Non** usare la siringa preriempita se il liquido contiene particelle o se il liquido è nettamente torbido o nettamente bruno.
- **Non** usare la siringa preriempita se sembra danneggiata o ha avuto perdite.
- **Non** usare la siringa preriempita dopo la data di scadenza che è stampata sull'etichetta della siringa preriempita (EXP) e sull'astuccio (Scad.).

In tutti questi casi, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

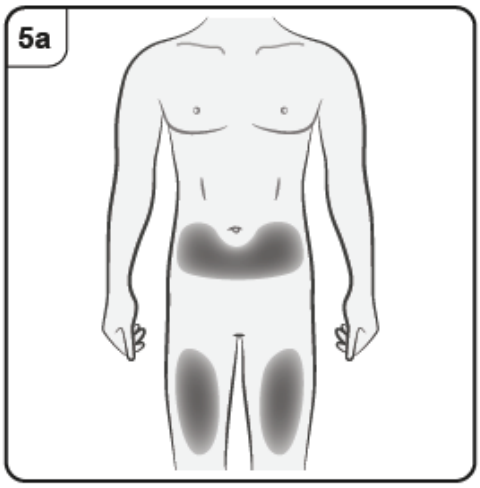


Fase 5. Scegliere il sito d'iniezione

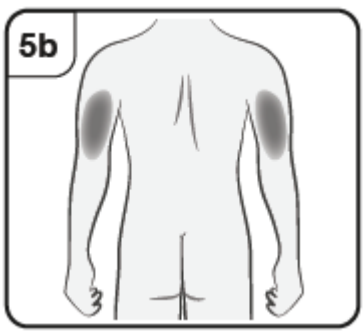
L'iniezione deve essere praticata nella parte frontale delle cosce o nella parte bassa dell'addome, ma non nell'area di 5 centimetri attorno all'ombelico

Non iniettare dove la pelle è delicata, danneggiata, arrossata, desquamata o dura o in zone con cicatrici o smagliature.

Nota: se è necessaria più di una siringa preriempita per somministrare l'intera dose, praticare le iniezioni ad almeno 2 cm di distanza l'una dall'altra.



Se l'iniezione è eseguita da chi si prende cura di lei, dal medico o dall'infermiere, può essere utilizzata anche la parte superiore esterna delle braccia.



Iniettare Xolair

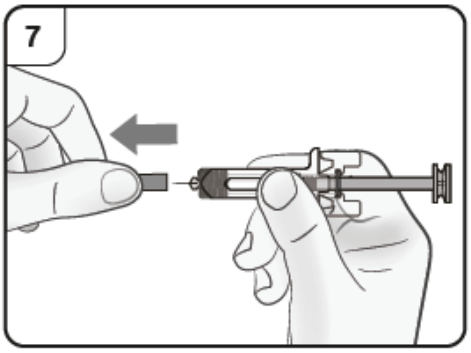
Fase 6. Pulire il sito di iniezione

Pulirsi le mani.

Pulire il sito di iniezione scelto con un tampone imbevuto di alcool. Lasciare asciugare prima dell'iniezione.

Non toccare o soffiare sulla pelle pulita prima dell'iniezione.

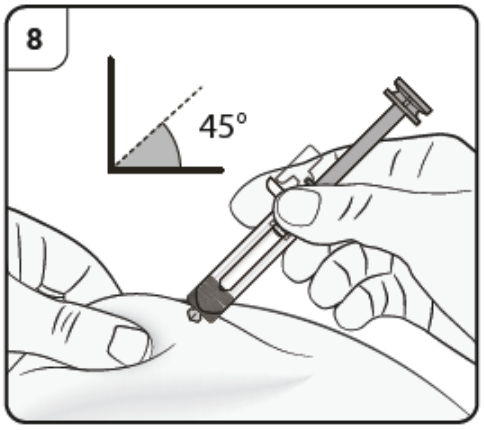
Fase 7. Togliere il cappuccio copriago



Tirare con fermezza per togliere il cappuccio copriago dalla siringa preriempita. Potrebbe vedersi una goccia di liquido alla fine dell'ago. Questo è normale.

Non rimettere il cappuccio copriago. Gettare il cappuccio copriago.

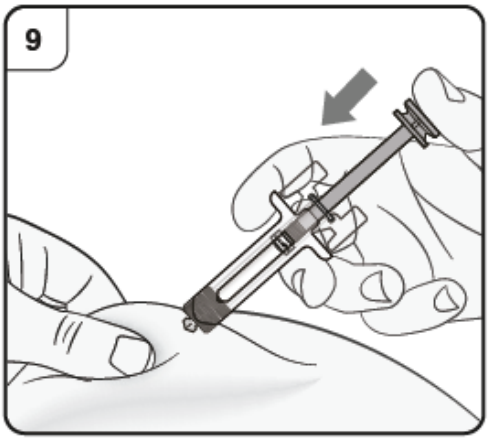
Fase 8. Inserire l'ago



Pizzicare gentilmente la pelle del sito di iniezione e mantenere il pizzicotto per l'intera durata dell'iniezione. Con l'altra mano inserire l'ago nella pelle a un angolo di circa 45 gradi, come mostrato.

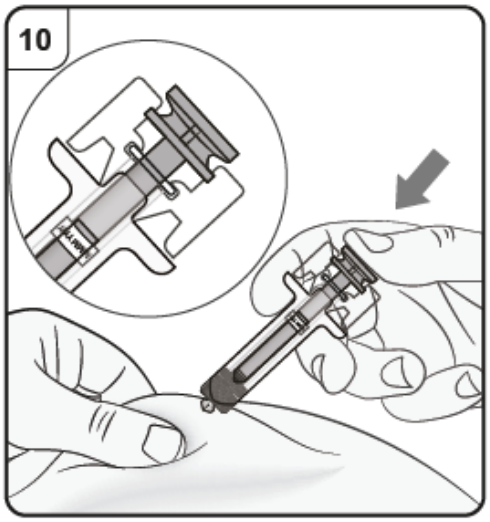
Non premere lo stantuffo mentre si inserisce l'ago.

Fase 9. Iniziare l'iniezione



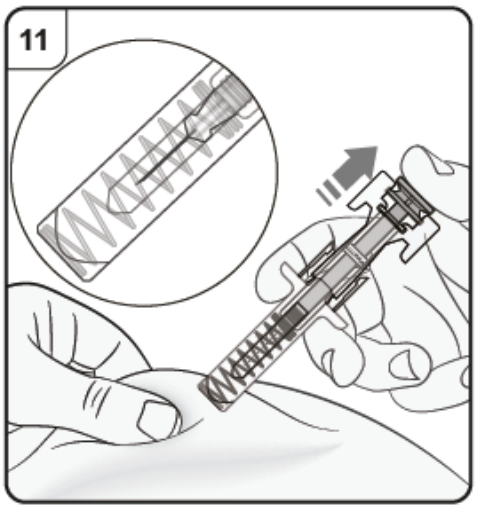
Continuare a pizzicare le pelle. Premere lentamente lo stantuffo fino alla fine. Questo consente l'iniezione dell'intera dose.

Fase 10. Terminare l’iniezione



Accertarsi che la testa dello stantuffo sia tra le ali di protezione di sicurezza, come mostrato. Questo consentirà alla protezione di sicurezza di attivarsi e coprirà l’ago dopo la fine dell’iniezione.

Fase 11. Rilasciare lo stantuffo



Mantenendo la siringa preriempita nel sito di iniezione, rilasciare lentamente lo stantuffo fino a quando l’ago è automaticamente coperto dalla protezione di sicurezza. Rimuovere la siringa dal sito di iniezione e rilasciare il pizzicotto.

Potrebbe esserci una piccola quantità di sange al sito di iniezione. Si può premere un batuffolo di cotone o un tampone di garza sul sito di iniezione, fino a quando cessa il sanguinamento. **Non** massaggiare il sito di iniezione. Se necessario coprire il sito di iniezione con un piccolo cerotto.

Nota: se è necessaria più di una siringa preriempita per somministrare l’intera dose, gettare la siringa preriempita come descritto nella Fase 12.

Ripetere nuovamente i passaggi dalla Fase 2 alla Fase 12 per tutte le siringe preriempite necessarie per la somministrazione dell’intera dose.

Eseguire le iniezioni immediatamente una dopo l’altra.

Assicurarsi che le iniezioni siano distanti almeno 2 cm l’una dall’altra.

Dopo l’iniezione

Fase 12. Smaltire la siringa preriempita

Mettere la siringa preriempita in un contenitore per oggetti taglienti (cioè un contenitore richiudibile non perforabile) immediatamente dopo l’uso.

Non cercare di rimettere il cappuccio copriago sulla siringa.

Chieda al medico o al farmacista come smaltire in modo adeguato il contenitore per oggetti taglienti. Potrebbero esserci delle direttive locali per lo smaltimento.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Xolair 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Xolair 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
omalizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xolair e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Xolair
3. Come usare Xolair
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xolair
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xolair e a cosa serve

Xolair contiene il principio attivo omalizumab. Omalizumab è una proteina sintetica simile alle proteine naturali prodotte dall'organismo. Appartiene alla classe di medicinali chiamati anticorpi monoclonali.

Xolair è usato per il trattamento di:
- asma allergico
- rinosinusite cronica (infiammazione del naso e delle cavità nasali) con polipi nasali
- orticaria cronica spontanea (CSU)

Asma allergico
Questo medicinale è usato per prevenire il peggioramento dell'asma controllando i sintomi dell'asma allergico grave negli adulti, negli adolescenti e nei bambini (da 6 anni in poi) che stanno già ricevendo medicinali per l'asma, ma nei quali i sintomi dell'asma non sono ben controllati da medicinali come steroidi ad alto dosaggio per inalazione e beta-agonisti per inalazione.

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Questo medicinale è usato per trattare la rinosinusite cronica con polipi nasali negli adulti (da 18 anni in poi) che stanno già ricevendo corticosteroidi intranasali (spray nasale con corticosteroide), ma nei quali i sintomi non sono ben controllati da questi medicinali. I polipi nasali sono piccole escrescenze sulla mucosa del naso. Xolair aiuta a ridurre le dimensioni dei polipi e migliora i sintomi, compresa la congestione nasale, la perdita del senso dell'olfatto, il muco nel retro della gola e il naso che cola.

Orticaria cronica spontanea (CSU)
Questo medicinale è usato per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea negli adulti e negli adolescenti (da 12 anni in poi) che stanno già assumendo antistaminici, ma i cui sintomi di CSU non sono ben controllati da questi medicinali.

Xolair agisce bloccando una sostanza chiamata mmunoglobulina E (IgE), che è prodotta dall'organismo. Le IgE contribuiscono a un tipo di infiammazione che svolge un ruolo fondamentale nel causare asma allergico, rinosinusite cronica con polipi nasali eCSU.

2. Cosa deve sapere prima di usare Xolair

Non deve usare Xolair
- se è allergico a omalizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se pensa di essere allergico ad uno qualsiasi dei componenti, informi il medico in quanto non deve usare Xolair.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima di usare Xolair:
- se ha problemi ai reni o al fegato
- se ha un disturbo nel quale il suo sistema immunitario attacca una parte del suo organismo (malattia autoimmune)
- se ha intenzione di viaggiare in regioni dove sono comuni le infezioni causate da parassiti perché Xolair può diminuire la resistenza a queste infezioni.
- se ha avuto in passato una grave reazione allergica (anafilassi), per esempio in seguito a un medicinale, una puntura di insetto o un cibo.

Xolair non cura i sintomi acuti dell'asma, quali un improvviso attacco d'asma. Pertanto Xolair non deve essere usato per trattare questi sintomi.

Non usi Xolair per prevenire o trattare altri disturbi di tipo allergico come le reazioni allergiche improvvise, la sindrome da iperimmunoglobulina E (un disturbo immunitario ereditario), l'aspergillosi (una malattia polmonare da funghi), l'allergia alimentare, l'eczema o la febbre da fieno perché Xolair non è stato studiato in queste condizioni.

Faccia attenzione ai segni di reazioni allergiche e di altri effetti indesiderati gravi
Xolair può potenzialmente causare gravi effetti indesiderati. Deve fare attenzione ai segni di queste condizioni mentre usa Xolair. Chieda immediatamente l'aiuto di un medico se nota un qualsiasi segno di una reazione allergica grave o di altri effetti indesiderati gravi. Questi segni sono elencati al paragrafo 4, sotto "Effetti indesiderati gravi".

Prima che lei si inietti Xolair da solo o prima che l'iniezione le sia fatta da una persona che non è un operatore sanitario, è importante che lei riceva dal medico istruzioni su come riconoscere i sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi e come affrontare queste reazioni se si verificano (vedere paragrafo 3, "Come usare Xolair"). La maggior parte delle reazioni allergiche gravi si verifica entro le prime 3 dosi di Xolair.

Bambini e adolescenti
Asma allergico
Xolair non è raccomandato neir bambini di età inferiore a 6 anni. L'uso nei bambini di età inferiore a 6 anni non è stato studiato.

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Xolair non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. L'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stato studiato.

Orticaria cronica spontanea (CSU)
Xolair non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 12 anni. L'uso nei bambini di età inferiore a 12 anni non è stato studiato.

Altri medicinali e Xolair
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Questo è importante soprattutto se sta prendendo:
- medicinali per il trattamento di una infezione causata da un parassita, in quanto Xolair può ridurre l'effetto di questi medicinali,
- corticosteroidi per inalazione e altri medicinali per l'asma allergico.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale. Il medico discuterà con lei i benefici e i potenziali rischi dell'uso di questo medicinale durante la gravidanza.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Xolair, informi immediatamente il medico.

Xolair può passare nel latte materno. Se sta allattando con latte materno o se pianifica di allattare con latte materno, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È poco probabile che Xolair possa influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

3. Come usare Xolair

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, o l'infermiere o il farmacista.

Come si usa Xolair
Xolair si usa come iniezione sotto la pelle (conosciuta come iniezione sottocutanea).

Iniezione di Xolair
- Deciderà con il medico se può iniettarsi Xolair da solo/a. Le prime 3 dosi sono sempre somministrate da un operatore sanitario o sotto la sua supervisione (vedere paragrafo 2).
- É importante essere adeguatamente istruiti su come iniettare il medicinale, prima di farsi l'iniezione.
- Anche una persona che l'assiste (per esempio un parente) può farle l'iniezione di Xolair dopo essere stata adeguatamente istruita.

Per istruzioni dettagliate su come iniettare Xolair, vedere "Istruzioni per l'uso di Xolair penna preriempita" alla fine di questo foglio illustrativo.

Istruzioni su come riconoscere reazioni allergiche gravi
E' inoltre importante che lei non si inietti Xolair da solo fino a quando non è stato istruito dal medico o dall'infermiere su:
- come riconoscere i segni e sintomi precoci di una reazione allergica grave;
- cosa fare se i sintomi si verificano.

Per ulteriori informazioni sui segni e sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi, vedere il paragrafo 4.

Quantità da usare
Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali
Il medico deciderà la dose di Xolair per lei necessaria e la frequenza con cui lo deve usare. Ciò dipende dal suo peso corporeo e dai risultati dell'esame del sangue effettuato prima di iniziare il trattamento per misurare il livello di IgE nel sangue.

Saranno necessarie da 1 a 3 iniezioni alla volta. Avrà bisogno delle iniezioni ogni due settimane, oppure ogni quattro settimane.

Continui a prendere il suo attuale medicinale per l'asma e/o per i polipi nasali durante il trattamento con Xolair. Non smetta di prendere i medicinali per l'asma e/o per i polipi nasali senza avere prima consultato il medico.

Può non notare un miglioramento immediato dopo l'inizio della terapia con Xolair. Nei pazienti con polipi nasali, gli effetti si vedono dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento. Nei pazienti asmatici di solito l'effetto pieno si raggiunge dopo 12-16 settimane.

Orticaria cronica spontanea (CSU)
Saranno necessarie due iniezioni da 150 mg alla volta o una iniezione da 300 mg ogni quattro settimane.

Continui a prendere il medicinale attuale per la CSU durante il trattamento con Xolair. Non smetta di prendere medicinali senza avere consultato il medico.

Uso nei bambini e negli adolescenti
Asma allergico
Xolair può essere usato nei bambini e negli adolescenti di età dai 6 anni in poi, che stanno già assumendo medicinali per l'asma ma i cui sintomi asmatici non sono bene controllati da medicinali come steroidi per inalazione ad alte dosi e beta agonisti per inalazione. Il medico saprà individuare la quantità di Xolair di cui il bambino ha bisogno e quanto spesso avrà bisogno di prenderlo. Questo dipenderà dal peso del bambino e dai risultati dell'esame del sangue effettuato prima dell'inizio del trattamento per misurare la quantità di IgE nel sangue del bambino.

L'autosommonistrazione di Xolair non è prevista per i bambini (età compresa tra 6 e 11 anni). Tuttavia, se il medico lo ritiene opportuno, l'iniezione di Xolair può essere eseguita da una persona che si prende cura di loro, dopo avere ricevuto un'adeguata istruzione.

Le penne preriempite di Xolair non devono essere usate nei bambini di età inferiore a 12 anni. Nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con asma allergico possono essere usati Xolair 75 mg siringa preriempita e Xolair 150 mg siringa preriempita o Xolair polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Xolair non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Orticaria cronica spontanea (CSU)
Xolair può essere usato negli adolescenti di età dai 12 anni in poi, che stanno già assumendo antistaminici ma i cui sintomi di CSU non sono bene controllati da questi medicinali. La dose per gli adolescenti di età dai12 anni in poi è la stessa degli adulti.

Se non ha preso una dose di Xolair
Se ha saltato un appuntamento, contatti il medico o l'ospedale al più presto per fissarne uno nuovo.

Se ha dimenticato di somministrarsi una dose di Xolair, si inietti la dose non appena se ne accorge. Poi contatti il medico per sapere quando si deve iniettare la dose successiva.

Se interrompe il trattamento con Xolair
Non interrompa il trattamento con Xolair, a meno che non lo dica il medico. L'interruzione o la cessazione del trattamento con Xolair possono far ricomparire i sintomi.

Tuttavia, se è in trattamento per la CSU, il medico può interrompere il trattamento di Xolair di volta in volta per poter valutare i sintomi. Segua le istruzioni del medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati causati da Xolair sono di solito di lieve o moderata entità ma occasionalmente possono essere gravi.

Effetti indesiderati gravi:
Se nota uno qualsiasi dei sintomi dei seguenti effetti indesiderati, chieda immediatamente assistenza medica:
Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)

- Reazioni allergiche gravi (compresa l'anafilassi.) I sintomi possono comprendere: eruzione cutanea, prurito o orticaria sulla pelle, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua, della laringe (corde vocali), della trachea o di altre parti del corpo, battito cardiaco accelerato, capogiri e stordimento, confusione, respiro corto, sibilo respiratorio o difficoltà di respirazione, pelle o labbra blu, svenimento o perdita di coscienza. Se ha una storia di gravi reazioni allergiche (anafilassi) non correlate a Xolair, può avere un rischio maggiore di sviluppare una grave reazione allergica in seguito all'uso di Xolair.
- Lupus eritematoso sistemico (LES). I sintomi possono comprendere dolore muscolare, dolore e gonfiore delle articolazioni, eruzione cutanea, febbre, perdita di peso e affaticamento.

Non noto (la fequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Sindrome di Churg-Strauss o sindrome ipereosinofila. Possono comparire uno o più dei seguenti sintomi: gonfiore, dolore o eruzione cutanea intorno ai vasi sanguigni o linfatici, livello elevato di un tipo specifico di globuli bianchi (eosinofilia marcata), peggioramento dei problemi di respirazione, congestione nasale, problemi cardiaci, dolore, intorpidimento, formicolio a braccia, gambe.
- Ridotta conta piastrinica nel sangue con sintomi quali sanguinamento o contusioni più facili del solito.
- Malattia da siero. Possono comparire uno o più dei seguenti sintomi: dolore alle articolazioni con o senza gonfiore o rigidità, eruzioni cutanee, febbre, linfonodi ingrossati, dolore ai muscoli.

Altri effetti indesiderati comprendono:
Molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- febbre (nei bambini)

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- reazioni al sito di iniezione quali dolore, gonfiore, prurito e arrossamento
- dolore nella parte alta della pancia
- mal di testa (molto comune nei bambini)
- infezione delle vie respiratorie superiori come infiammazione della faringe e raffreddore comune
- sensazione di pressione o dolore alle guance e alla fronte (sinusite, mal di testa sinusale)
- dolore articolare (artralgia)
- sensazione di capogiro

Non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- sensazione di sonnolenza o stanchezza
- formicolio o intorpidimento delle mani o dei piedi
- svenimento, pressione bassa in posizione seduta o in piedi (ipotensione posturale), rossore
- mal di gola, tosse, problemi respiratori acuti
- sensazione di malessere (nausea), diarrea, indigestione
- prurito, orticaria, eruzione cutanea, maggiore sensibilità della pelle al sole
- aumento di peso
- sintomi di tipo influenzale
- braccia gonfie

Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)
- infezione da parassiti

Non noti (la fequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- dolore muscolare e gonfiore alle articolazioni
- perdita di capelli

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xolair

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese. Prima dell'uso, l'astuccio contenente la penna preriempita può essere conservato per un periodo complessivo di 48 ore a temperatura ambiente (25°C).
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
- Non utilizzare se la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xolair
- Il principio attivo è omalizumab.
  - Una penna da 1 mL di soluzione contiene 150 mg di omalizumab.
  - Una penna da 2 mL di soluzione contiene 300 mg di omalizumab.
- Gli altri componenti sono arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, istidina, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Xolair e contenuto della confezione
Xolair soluzione iniettabile è una soluzione limpida o leggermente opalescente, da incolore a giallo-brunastro pallido, contenuta in una penna preriempita.

Xolair 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita è disponibile in confezioni contenenti 1 penna preriempita e in confezioni multiple contenenti 3 (3 x 1), 6 (6 x 1) o 10 (10 x 1) penne preriempite.

Xolair 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita è disponibile in confezioni contenenti 1 penna preriempita e in confezioni multiple contenenti 3 (3 x 1) o 6 (6 x 1) penne preriempite.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Produttore
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu/

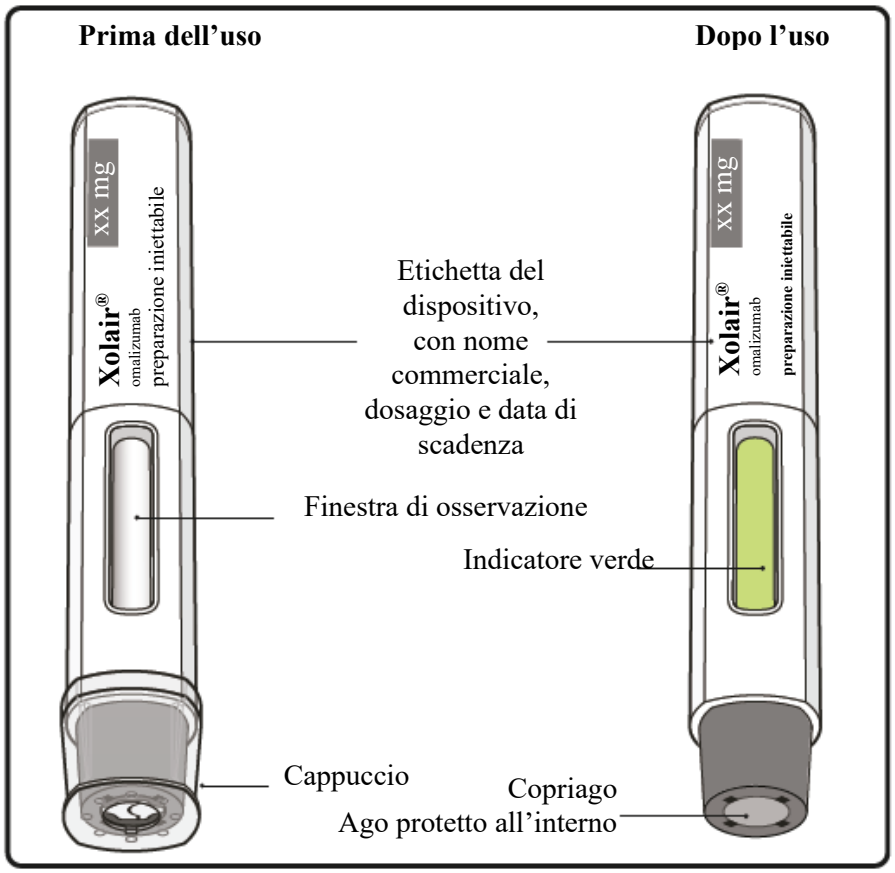
ISTRUZIONI PER L'USO DI XOLAIR PENNA PRERIEMPITA

Queste "Istruzioni per l'uso" contengono informazioni su come iniettare Xolair.

Se il medico decide che lei o una persona che si prende cura di lei può effettuare l'iniezione di Xolair a casa, si assicuri che il medico o l'infermiere mostrino a lei o alla persona che si prende cura di lei come preparare ed effettuare l'iniezione con Xolair penna preriempita prima di utilizzarla per la prima volta.

Xolair penna preriempita è destinata ai pazienti di età superiore a 12 anni.

Si assicuri di avere letto e compreso queste "Istruzioni per l'uso" prima di effettuare l'iniezione con Xolair penna preriempita. Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.



Informazioni importanti che deve sapere prima di iniettare Xolair

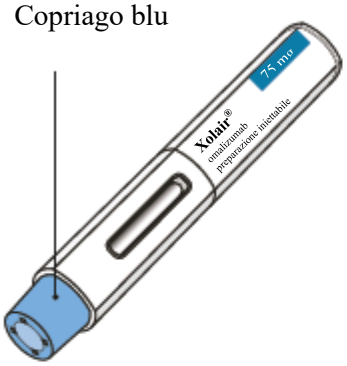
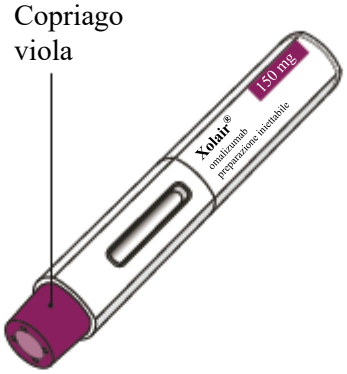
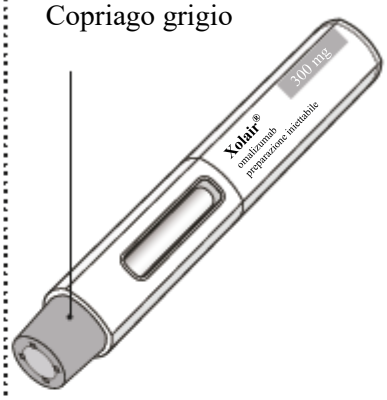
- Xolair è solo per iniezione sottocutanea (iniezione direttamente nello strato adiposo sotto la pelle).
- **Non** usare la penna se il sigillo sull'astuccio è rotto.
- **Non** usare se la penna è caduta dopo avere tolto il cappuccio
- **Non** usare se la penna è rimasta fuori dal frigorifero per un periodo complessivo superiore a 48 ore. Smaltirla (vedere Fase 13) e usare per l'iniezione una penna nuova.
- **Non** toccare o spingere il copriago perché potrebbe ferirsi. Toccare o spingere il copriago potrebbe causare ferite da puntura d'ago.
- **Non** cercare di riutilizzare o di smontare la penna.
- **Non** cercare di rimettere il cappuccio dopo averlo tolto.

Come conservare Xolair

- Conservare in frigorifero (da 2°C a 6°C). Prima dell'uso, l'astuccio contenente la penna può essere conservato a temperatura ambiente (25°C) per un periodo complessivo di 48 ore.
- **Non** congelare.
- Conservare la penna nella confezione originale fino al momento dell'uso per proteggerla dalla luce.
- Tenere la penna fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

TABELLA DI DOSAGGIO

Le penne di Xolair sono disponibili in 3 dosaggi (una penna in ciascun astuccio). Queste istruzioni si applicano a tutti i 3 dosaggi.
In base alla dose che le è stata prescritta dal medico, dovrà selezionare una o più penne e iniettare tutto il loro contenuto per la somministrazione dell'intera dose. La Tabella di dosaggio che segue riporta le combinazioni di penne necessarie per somministrare l'intera dose.
Se ha qualsiasi dubbio sulla Tabella di dosaggio, si rivolga al medico.

Xolair 75 mg penna con copriago blu	Xolair 150 mg penna con copriago viola	Xolair 300 mg penna con copriago grigio
Copriago blu  	Copriago viola  	Copriago grigio 

Dose	Numero di penne necessarie per la dose	Blu 75 mg	Viola 150 mg	Grigia 300 mg
75 mg	1 blu			
150 mg	1 viola			
225 mg	1 blu + 1 viola			
300 mg	1 grigia			
375 mg	1 blu + 1 grigia			
450 mg	1 viola + 1 grigia			
525 mg	1 blu + 1 viola + 1 grigia			
600 mg	1 grigia + 1 grigia			

Preparazione dell'inizione di Xolair

Fase 1. Portare a temperature ambiente

Togliere dal frigorifero l'astuccio contenente la penna, **non aprirlo e lasciare che raggiunga temperatura ambiente (minimo 30 minuti).**

Nota: se è necessaria più di una penna (ciascun astuccio contiene una penna) per somministrare l'intera dose (vedere Tabella di dosaggio), togliere contemporaneamente tutti gli astucci dal frigorifero.

Fase 2. Preparare quanto serve per l'iniezione

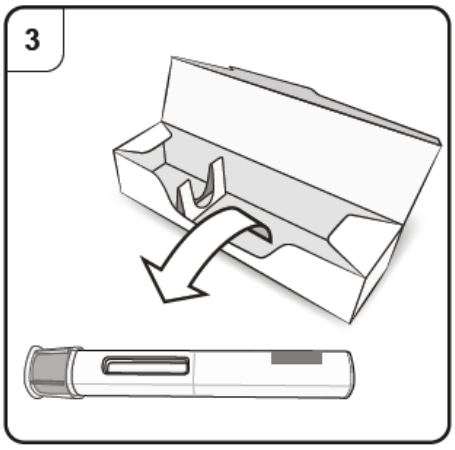
Avrà bisogno di quanto segue (non incluso nell'astuccio):

- tampone imbevuto di alcool
- batuffolo di cotone o tampone garza
- contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti
- cerotto

Fase 3. Estrarre la penna

Estrarre la penna dall'astuccio.

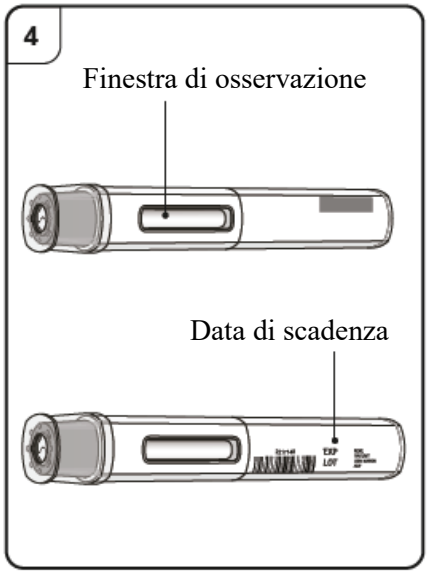
Non togliere il cappuccio fino al momento dell'iniezione.



Fase 4. Esaminare la penna

Guardare attraverso la finestra di osservazione della penna. Il liquido all'interno deve essere da limpido a leggermante torbido. Il colore può variare da incolore a giallo-bruno pallido. Si possono vedere bolle d'aria nel liquido, ma è normale.

- **Non** usare la penna se il liquido contiene particelle o se il liquido è nettamente torbido o nettamente bruno.
- **Non** usare la penna se sembra danneggiata.
- **Non** usare la penna dopo la data di scadenza stampata sull'etichetta (EXP) e sull'astuccio (Scad.).



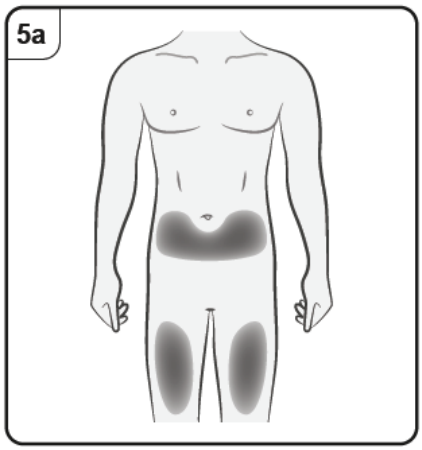
In tutti questi casi, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

Fase 5. Scegliere il sito d'iniezione

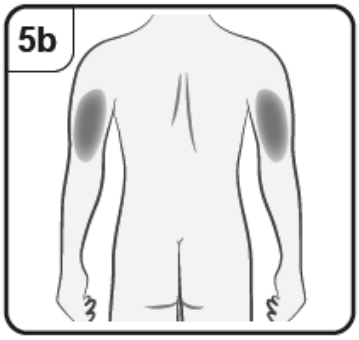
L'iniezione deve essere praticata nella parte frontale delle cosce o nella parte bassa dell'addome, ma non nell'area di 5 centimetri attorno all'ombelico

Non iniettare dove la pelle è delicata, danneggiata, arrossata, desquamata o dura o in zone con cicatrici o smagliature.

Nota: se è necessaria più di una penna preriempita per raggiungere la dose completa, praticare le iniezioni ad almeno 2 cm di distanza l'una dall'altra.



Se l'iniezione è eseguita da chi si prende cura di lei, dal medico o dall'infermiere, può essere utilizzata anche la parte superiore esterna delle braccia.



Iniettare Xolair

Fase 6. Pulire il sito di iniezione

Pulirsi le mani.

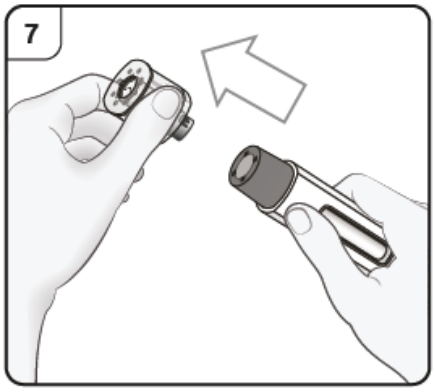
Pulire il sito di iniezione scelto con un tampone imbevuto di alcool. Lasciare asciugare prima dell'iniezione.

Non toccare o soffiare sulla pelle pulita prima dell'iniezione.

Fase 7. Togliere il cappuccio

Tirare il cappuccio con fermezza nella direzione della freccia.

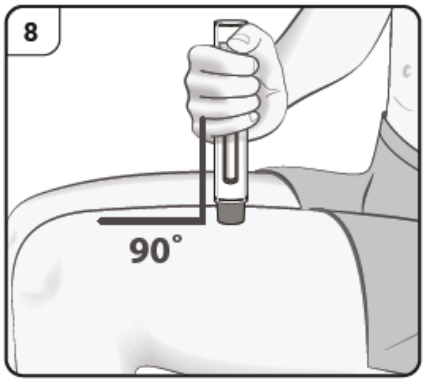
Non rimettere il cappuccio sulla penna. Gettare il cappuccio.



Fase 8. Posizionare la penna

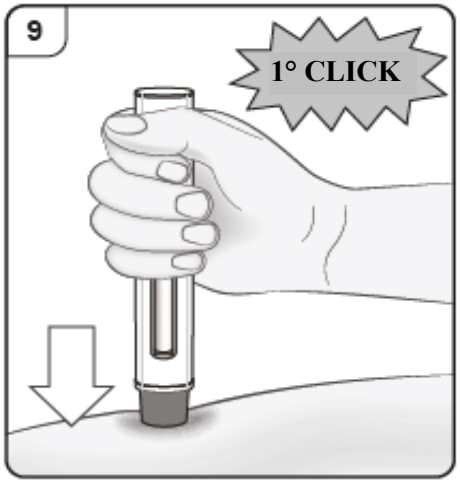
Tenere comodamente la penna **con il copriago direttamente contro la pelle**.

La penna deve essere a un angolo di 90°rispetto alla pelle, come mostrato.



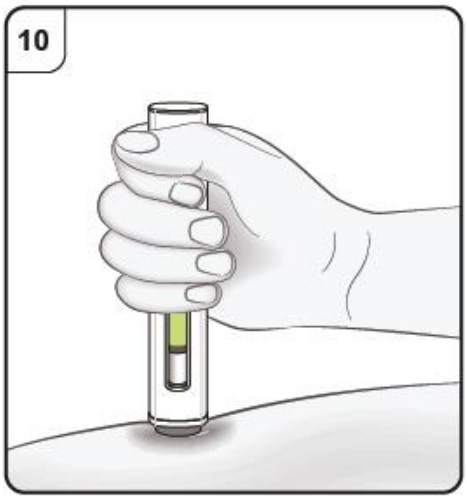
Fase 9. Iniziare l'iniezione

Premere e tenere con decisione la penna contro la pelle. Sentire il **1° click**, che indica l'inizio dell'iniezione.



Fase 10. Monitorare l'iniezione

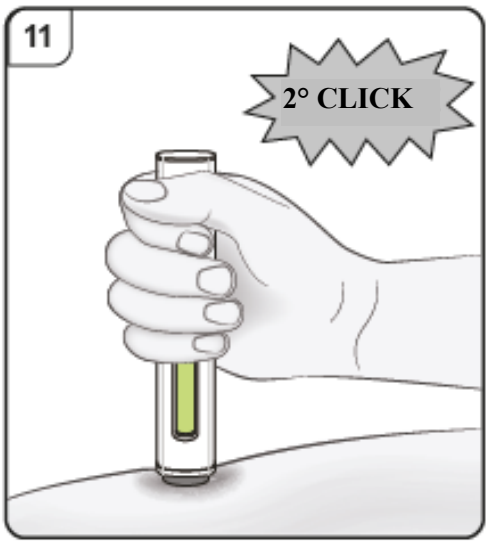
Continuare a tenere con fermezza la penna premuta contro la pelle. L'indicatore verde mostra il progredire dell'iniezione.



Fase 11. Completare l'iniezione

Sentire il **2°click**, il quale indica che l'iniezione è **quasi** completa.

Continuare a tenere la penna in posizione fino a quando l'indicatore verde ha smesso di muoversi, per essere sicuri che l'iniezione sia completa. Togliere la penna dalla pelle. L'ago viene automaticamente ricoperto dal copriago. L'iniezione è ora completa.



Dopo l'iniezione

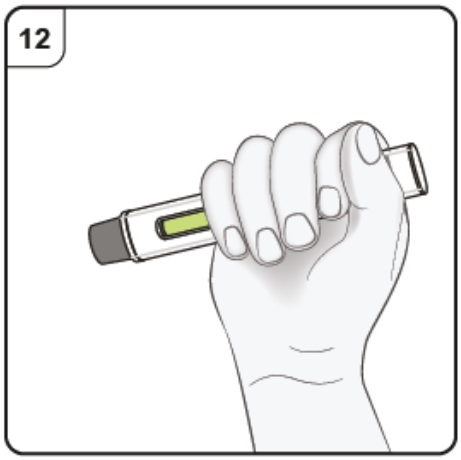
Fase 12. Controllare l'indicatore verde

Se l'indicatore verde non ha riempito completamente la finestra di osservazione, si rivolga la medico o all'infermiere.

Potrebbe esserci una piccola quantità di sangue al sito di iniezione.

Si può premere un batuffolo di cotone o un tampone di garza sul sito di iniezione, fino a quando cessa il sanguinamento.

Non massaggiare il sito di iniezione. Se necessario coprire il sito di iniezione con un piccolo cerotto.



Nota: se è necessaria più di una penna per somministrare l'intera dose, gettare la penna usata come descrito nella Fase 13.

Ripetere nuovamente i passaggi dalla Fase 2 alla Fase 13 per tutte le penne necessarie per la somministrazione dell'intera dose.

Eseguire le iniezioni immediatamente una dopo l'altra.

Assicurarsi che le iniezioni siano distanti almeno 2 cm l'una dall'altra.

Fase 13. Smaltire la penna

Mettere la penna usata in un contenitore per oggetti taglienti (cioè un contenitore richiudibile non perforabile) immediatamente dopo l'uso.

Chieda al medico o al farmacista come smaltire in modo adeguato il contenitore per oggetti taglienti. Potrebbero esserci delle direttive locali per lo smaltimento.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Xolair 75 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
omalizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xolair e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima della somministrazione di Xolair
3. Come viene somministrato Xolair
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xolair
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xolair e a cosa serve

Xolair contiene il principio attivo omalizumab. Omalizumab è una proteina sintetica simile alle proteine naturali prodotte dall'organismo. Appartiene alla classe di medicinali chiamati anticorpi monoclonali.

Xolair è usato per il trattamento di:
- asma allergico
- rinosinusite cronica (infiammazione del naso e delle cavità nasali) con polipi nasali

Asma allergico
Questo medicinale è usato per prevenire il peggioramento dell'asma controllando i sintomi dell'asma allergico grave negli adulti, negli adolescenti e nei bambini (da 6 anni in poi) che stanno già ricevendo medicinali per l'asma, ma nei quali i sintomi dell'asma non sono ben controllati da medicinali come steroidi ad alto dosaggio per inalazione e beta-agonisti per inalazione..

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Questo medicinale è usato per trattare la rinosinusite cronica con polipi nasali negli adulti (da 18 anni in poi) che stanno già ricevendo corticosteroidi intranasali (spray nasale con corticosteroide), ma nei quali i sintomi non sono ben controllati da questi medicinali. I polipi nasali sono piccole escrescenze sulla mucosa del naso. Xolair aiuta a ridurre le dimensioni dei polipi e migliora i sintomi, compresa la congestione nasale, la perdita del senso dell'olfatto, il muco nel retro della gola e il naso che cola.

Xolair agisce bloccando una sostanza nota come immunoglobulina E (IgE), che è prodotta dall'organismo. Le IgE contribuiscono a un tipo di infiammazione che svolge un ruolo chiave nel causare asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali.

2. Cosa deve sapere prima della somministrazione di Xolair

Non deve esserle somministrato Xolair
- se è allergico a omalizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se pensa di essere allergico ad uno qualsiasi degli ingredienti informi il medico perché Xolair non deve esserle somministrato.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Xolair:
- se ha problemi ai reni o al fegato;
- se ha un disturbo nel quale il suo sistema immunitario attacca una parte del suo organismo (malattia autoimmune);
- se ha intenzione di viaggiare in regioni dove sono comuni le infezioni causate da parassiti perché Xolair può diminuire la resistenza a queste infezioni;
- se ha avuto in passato una grave reazione allergica (anafilassi), per esempio in seguito a un medicinale, una puntura di insetto o un cibo.

Xolair non cura i sintomi acuti dell'asma, quali un improvviso attacco d'asma. Pertanto Xolair non deve essere usato per trattare questi sintomi.

Non usi Xolair per prevenire o trattare altri disturbi di tipo allergico come le reazioni allergiche improvvise, la sindrome da iperimmunoglobulina E (un disturbo immunitario ereditario), l'aspergillosi (una malattia polmonare da funghi), l'allergia alimentare, l'eczema o la febbre da fieno perché Xolair non è stato studiato in queste condizioni.

Faccia attenzione ai segni di reazioni allergiche e di altri effetti indesiderati gravi
Xolair può potenzialmente causare gravi effetti indesiderati. Deve fare attenzione ai segni di queste condizioni mentre usa Xolair. Chieda immediatamente l'aiuto di un medico se nota un qualsiasi segno di una possibile reazione allergica grave. Questi segni sono elencati al paragrafo 4, sotto "Effetti indesiderati gravi". La maggior parte delle reazioni allergiche gravi si verifica entro le prime 3 dosi di Xolair.

Bambini e adolescenti
Asma allergico
Xolair non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 anni. L'uso nei bambini di età inferiore a 6 anni non è stato studiato.

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Xolair non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. L'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stato studiato.

Altri medicinali e Xolair
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Questo è importante soprattutto se sta prendendo:
- medicinali per il trattamento di una infezione causata da un parassita, in quanto Xolair può ridurre l'effetto di questi medicinali,
- corticosteroidi per inalazione e altri medicinali per l'asma allergico.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale. Il medico discuterà con lei i benefici e i potenziali rischi della somministrazione di questo medicinale durante la gravidanza.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Xolair, informi immediatamente il medico.

Xolair può passare nel latte materno. Se sta allattando con latte materno o se pianifica di allattare con latte materno, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È poco probabile che Xolair possa influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

3. Come viene somministrato Xolair

Nel paragrafo “Informazioni per gli operatori sanitari” sono fornite istruzioni su come usare Xolair.

Xolair le viene somministrato da un medico o un infermiere come iniezione sottocutanea.

Segua attentamente le istruzioni del medico o dell’infermiere.

Quantità somministrata
Il medico deciderà la dose di Xolair per lei necessaria e la frequenza con cui le verrà somministrato. Ciò dipende dal suo peso corporeo e dai risultati dell’esame del sangue effettuato prima di iniziare il trattamento per misurare il livello di IgE nel sangue.

Le saranno somministrate da 1 a 4 iniezioni alla volta, ogni due settimane, oppure ogni quattro settimane.

Continui a prendere il suo attuale medicinale per l’asma e/o per i polipi nasali durante il trattamento con Xolair. Non smetta di prendere i medicinali per l’asma e/o per i polipi nasali senza avere consultato il medico.

Può non notare un miglioramento immediato dopo l’inizio della terapia con Xolair. Nei pazienti con polipi nasali, gli effetti si vedono dopo 4 settimane dall’inizio del trattamento. Nei pazienti asmatici di solito l’effetto pieno si raggiunge dopo 12-16 settimane.

Uso nei bambini e negli adolescenti
Asma allergico
Xolair può essere usato nei bambini e negli adolescenti di età dai 6 anni in poi, che stanno già assumendo medicinali per l’asma ma i cui sintomi asmatici non sono bene controllati da medicinali come steroidi per inalazione ad alte dosi e beta agonisti per inalazione. Il medico saprà individuare la quantità di Xolair di cui il bambino ha bisogno e quanto spesso avrà bisogno di prenderlo. Questo dipenderà dal peso del bambino e dai risultati dell’esame del sangue effettuato prima dell’inizio del trattamento per misurare la quantità di IgE nel sangue del bambino.

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Xolair non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Se non ha preso una dose di Xolair
Contatti il medico o l’ospedale non appena possibile per fissare un nuovo appuntamento

Se interrompe il trattamento con Xolair
Non interrompa il trattamento con Xolair, a meno che non lo dica il medico. L’interruzione o la cessazione del trattamento con Xolair possono far ricomparire i sintomi.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati causati da Xolair sono di solito di lieve o moderata entità ma occasionalmente possono essere gravi.

Effetti indesiderati gravi:

Se nota uno qualsiasi dei sintomi dei seguenti effetti indesiderati, chieda immediatamente assistenza

medica:
Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)
- Gravi reazioni allergiche (compresa anafilassi). I sintomi possono comprendere: eruzione cutanea, prurito o orticaria sulla pelle, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua, della laringe (corde vocali), della trachea o di altre parti del corpo, battito cardiaco accelerato, capogiri e stordimento, confusione, respiro corto, sibilo respiratorio o difficoltà di respirazione, pelle o labbra blu, svenimento o perdita di coscienza. Se ha una storia di gravi reazioni allergiche (anafilassi) non correlate a Xolair, può avere un rischio maggiore di sviluppare una grave reazione allergica in seguito all'uso di Xolair.
- Lupus eritematoso sistemico (LES). I sintomi possono comprendere dolore muscolare, dolore e gonfiore delle articolazioni, eruzione cutanea, febbre, perdita di peso e affaticamento.

Non noto (la fequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- Sindrome di Churg-Strauss o sindrome ipereosinofila Possono comparire uno o più dei seguenti sintomi: gonfiore, dolore o eruzione cutanea intorno ai vasi sanguigni o linfatici, livello elevato di un tipo specifico di globuli bianchi (eosinofilia marcata), peggioramento dei problemi di respirazione, congestione nasale, problemi cardiaci, dolore, intorpidimento, formicolio a braccia,.
- Ridotta conta piastrinica nel sangue con sintomi quali sanguinamento o contusioni più facili del solito.
- Malattia da siero. Possono comparire uno o più dei seguenti sintomi: dolore alle articolazioni con o senza gonfiore o rigidità, eruzioni cutanee, febbre, linfonodi ingrossati, dolore ai muscoli.

Altri effetti indesiderati comprendono:
Molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)
- febbre (nei bambini)

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)
- reazioni al sito di iniezione quali dolore, gonfiore, prurito e arrossamento
- dolore nella parte alta della pancia
- mal di testa (molto comune nei bambini)
- sensazione di capogiro
- dolore alle articolazioni (artralgia)

Non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)
- sensazione di sonnolenza o stanchezza
- formicolio o intorpidimento delle mani o dei piedi
- svenimento, pressione bassa in posizione seduta o in piedi (ipotensione posturale), rossore
- mal di gola, tosse, problemi respiratori acuti
- sensazione di malessere (nausea), diarrea, indigestione
- prurito, orticaria, eruzione cutanea, maggiore sensibilità della pelle al sole
- aumento di peso
- sintomi di tipo influenzale
- braccia gonfie

Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)
- infezione da parassiti

Non noti: la fequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili
- dolore muscolare e gonfiore alle articolazioni
- perdita di capelli

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti

indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xolair

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xolair
- Il principio attivo è omalizumab. Un flaconcino contiene 75 mg di omalizumab. Dopo ricostituzione un flaconcino contiene 125 mg/mL di omalizumab (75 mg in 0,6 mL).
- Gli altri componenti sono saccarosio, istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 20.

Descrizione dell'aspetto di Xolair e contenuto della confezione
Xolair 75 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile è fornito come polvere da bianca a biancastra in un piccolo flaconcino di vetro insieme ad una fiala contenente 2 mL di acqua per preparazioni iniettabili. Prima di essere iniettata dal medico o dall'infermiere, la polvere viene ricostituita nell'acqua.

Xolair è disponibile in confezioni contenenti un flaconcino di polvere per soluzione iniettabile e una fiala con 2 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

Xolair è disponibile anche in flaconcini contenenti 150 mg di omalizumab.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Produttore
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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 filiaa
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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu/

INFORMAZIONI PER GLI OPERATORI SANITARI

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Il medicinale liofilizzato richiede 15-20 minuti per la dissoluzione, anche se in alcuni casi può essere necessario un tempo più lungo. Il medicinale completamente ricostituito appare da limpido a leggermente opalescente, da incolore a giallo-brunastro pallido e può presentare piccole bolle o schiuma intorno al bordo del flaconcino. A causa della viscosità del medicinale ricostituito occorre fare attenzione ad aspirare tutto il medicinale dal flaconcino prima di espellere dalla siringa l'eventuale aria o soluzione in eccesso, al fine di ottenere 0,6 mL.

Per preparare i flaconcini di Xolair 75 mg per somministrazione sottocutanea, attenersi alle seguenti istruzioni:

1. Aspirare dalla fiala 0,9 mL di acqua per preparazioni iniettabili in una siringa dotata di un grosso ago calibro 18.

2. Con il flaconcino tenuto dritto su una superficie piana, inserire l'ago e trasferire l'acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino contenente la polvere liofilizzata seguendo le normali tecniche sterili, indirizzando l'acqua per preparazioni iniettabili direttamente sulla polvere.

3. Tenendo il flaconcino in posizione dritta, capovolgere ripetutamente con forza (non agitare) per circa 1 minuto per inumidire uniformemente la polvere.

4. Per favorire la dissoluzione, dopo aver completato il punto 3, capovolgere delicatamente il flaconcino per 5-10 secondi, all'incirca ogni 5 minuti, per disciogliere le eventuali particelle solide rimanenti.

   Va notato che in alcuni casi possono essere necessari più di 20 minuti perché la polvere si dissolva completamente. In tale caso, ripetere il punto 4 fino a quando non saranno più visibili particelle simili a gel nella soluzione.

   Quando il medicinale è disciolto completamente, non devono essere visibili particelle simili a gel nella soluzione. Piccole bolle o schiuma intorno al bordo del flaconcino sono comuni. Il medicinale ricostituito apparirà da limpido a leggermente opalescente, da incolore a giallo-brunastro pallido. Non utilizzare se sono presenti particelle solide.

5. Capovolgere il flaconcino per almeno 15 secondi per far defluire la soluzione verso il tappo. Usando una nuova siringa da 3 mL, dotata di un grosso ago calibro 18, inserire l'ago nel flaconcino capovolto. Tenendo il flaconcino capovolto, posizionare la punta dell'ago al fondo della soluzione nel flaconcino quando si aspira la soluzione nella siringa. Prima di rimuovere l'ago dal flaconcino, tirare indietro completamente lo stantuffo, verso la fine del corpo della siringa, in modo da estrarre tutta la soluzione dal flaconcino capovolto.

6. Sostituire l'ago calibro 18 con un ago calibro 25 per iniezione sottocutanea.

7. Espellere l'aria, le bolle più grandi, e l'eventuale soluzione in eccesso al fine di ottenere la soluzione di 0,6 mL richiesta. È possibile che rimanga uno strato sottile di piccole bolle in cima alla soluzione nella siringa. Dato che la soluzione è leggermente viscosa, la somministrazione della soluzione per iniezione sottocutanea può richiedere 5-10 secondi.

   Il flaconcino fornisce 0,6 mL (75 mg) di Xolair.

8. Le iniezioni sono somministrate per via sottocutanea nella regione deltoidea del braccio, nella parte bassa dell'addome (ma non nell'area di 5 centimetri attorno all'ombelico) o nella coscia.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Xolair 150 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
omalizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xolair e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima della somministrazione di Xolair
3. Come viene somministrato Xolair
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xolair
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xolair e a cosa serve

Xolair contiene il principio attivo omalizumab. Omalizumab è una proteina sintetica simile alle proteine naturali prodotte dall'organismo. Appartiene alla classe di medicinali chiamati anticorpi monoclonali.

Xolair è usato per il trattamento di:
- asma allergico
- rinosinusite cronica (infiammazione del naso e delle cavità nasali) con polipi nasali
- orticaria cronica spontanea (CSU)

Asma allergico
Questo medicinale è usato per prevenire il peggioramento dell'asma controllando i sintomi dell'asma allergico grave negli adulti, negli adolescenti e nei bambini (da 6 anni in poi) che stanno già ricevendo medicinali per l'asma, ma nei quali i sintomi dell'asma non sono ben controllati da medicinali come steroidi ad alto dosaggio per inalazione e beta-agonisti per inalazione.

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Questo medicinale è usato per trattare la rinosinusite cronica con polipi nasali negli adulti (da 18 anni in poi) che stanno già ricevendo corticosteroidi intranasali (spray nasale con corticosteroide), ma nei quali i sintomi non sono ben controllati da questi medicinali. I polipi nasali sono piccole escrescenze sulla mucosa del naso. Xolair aiuta a ridurre le dimensioni dei polipi e migliora i sintomi, compresa la congestione nasale, la perdita del senso dell'olfatto, il muco nel retro della gola e il naso che cola.

Orticaria cronica spontanea (CSU)
Questo medicinale è usato per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea negli adulti e negli adolescenti (da 12 anni in poi) che stanno già assumendo antistaminici, ma i cui sintomi di CSU non sono ben controllati da questi medicinali.

Xolair agisce bloccando una sostanza nota come immunoglobulina E (IgE), che è prodotta dall'organismo. Le IgE contribuiscono a un tipo di infiammazione che svolge un ruolo chiave nel causare asma allergico, rinosinusite cronica con polipi nasali e CSU.

2. Cosa deve sapere prima della somministrazione di Xolair

Non deve esserle somministrato Xolair
- se è allergico a omalizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se pensa di essere allergico ad uno qualsiasi degli ingredienti informi il medico perché Xolair non deve esserle somministrato.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Xolair:
- se ha problemi ai reni o al fegato;
- se ha un disturbo nel quale il suo sistema immunitario attacca una parte del suo organismo (malattia autoimmune);
- se ha intenzione di viaggiare in regioni dove sono comuni le infezioni causate da parassiti perché Xolair può diminuire la resistenza a queste infezioni;
- se ha avuto in passato una grave reazione allergica (anafilassi), per esempio in seguito a un medicinale, una puntura di insetto o un cibo.

Xolair non cura i sintomi acuti dell'asma, quali un improvviso attacco d'asma. Pertanto Xolair non deve essere usato per trattare questi sintomi.

Non usi Xolair per prevenire o trattare altri disturbi di tipo allergico come le reazioni allergiche improvvise, la sindrome da iperimmunoglobulina E (un disturbo immunitario ereditario), l'aspergillosi (una malattia polmonare da funghi), l'allergia alimentare, l'eczema o la febbre da fieno perché Xolair non è stato studiato in queste condizioni.

Faccia attenzione ai segni di reazioni allergiche e di altri effetti indesiderati gravi
Xolair può potenzialmente causare gravi effetti indesiderati. Deve fare attenzione ai segni di queste condizioni mentre usa Xolair. Chieda immediatamente l'aiuto di un medico se nota un qualsiasi segno di una possibile reazione allergica grave. Questi segni sono elencati al paragrafo 4, sotto "Effetti indesiderati gravi". La maggior parte delle reazioni allergiche gravi si verifica entro le prime 3 dosi di Xolair.

Bambini e adolescenti
Asma allergico
Xolair non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 anni. L'uso nei bambini di età inferiore a 6 anni non è stato studiato.

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Xolair non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. L'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stato studiato.

Orticaria cronica spontanea (CSU)
Xolair non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 12 anni. L'uso nei bambini di età inferiore a 12 anni non è stato studiato.

Altri medicinali e Xolair
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Questo è importante soprattutto se sta prendendo:
- medicinali per il trattamento di una infezione causata da un parassita, in quanto Xolair può ridurre l'effetto di questi medicinali,
- corticosteroidi per inalazione e altri medicinali per l'asma allergico.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale. Il medico discuterà con lei i benefici e i potenziali rischi della somministrazione di questo medicinale durante la gravidanza.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Xolair, informi immediatamente il medico.

Xolair può passare nel latte materno. Se sta allattando con latte materno o se pianifica di allattare con latte materno, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È poco probabile che Xolair possa influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

3. Come viene somministrato Xolair

Nel paragrafo "Informazioni per gli operatori sanitari" sono fornite istruzioni su come usare Xolair.

Xolair le viene somministrato da un medico o un infermiere come iniezione sottocutanea.

Segua attentamente le istruzioni del medico o dell'infermiere.

Quantità somministrata
Asma allergico e rinosinusite cronica con polipi nasali
Il medico deciderà la dose di Xolair per lei necessaria e la frequenza con cui le verrà somministrato. Ciò dipende dal suo peso corporeo e dai risultati dell'esame del sangue effettuato prima di iniziare il trattamento per misurare il livello di IgE nel sangue.

Le saranno somministrate da 1 a 4 iniezioni alla volta, ogni due settimane, oppure ogni quattro settimane.

Continui a prendere il suo attuale medicinale per l'asma e/o per i polipi nasali durante il trattamento con Xolair. Non smetta di prendere i medicinali per l'asma e/o per i polipi nasali senza avere consultato il medico.

Può non notare un miglioramento immediato dopo l'inizio della terapia con Xolair. Nei pazienti con polipi nasali, gli effetti si vedono dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento. Nei pazienti asmatici di solito l'effetto pieno si raggiunge dopo 12-16 settimane.

Orticaria cronica spontanea (CSU)
Le saranno somministrate due iniezioni da 150 mg alla volta ogni quattro settimane.

Continui a prendere il medicinale attuale per la CSU durante il trattamento con Xolair. Non smetta di prendere medicinali senza avere consultato il medico.

Uso nei bambini e negli adolescenti
Asma allergico
Xolair può essere usato nei bambini e negli adolescenti di età dai 6 anni in poi, che stanno già assumendo medicinali per l'asma ma i cui sintomi asmatici non sono bene controllati da medicinali come steroidi per inalazione ad alte dosi e beta agonisti per inalazione. Il medico saprà individuare la quantità di Xolair di cui il bambino ha bisogno e quanto spesso avrà bisogno di prenderlo. Questo dipenderà dal peso del bambino e dai risultati dell'esame del sangue effettuato prima dell'inizio del trattamento per misurare la quantità di IgE nel sangue del bambino.

Rinosinusite cronica con polipi nasali
Xolair non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Orticaria cronica spontanea (CSU)
Xolair può essere usato negli adolescenti di età dai 12 anni in poi, che stanno già assumendo antistaminici ma i cui sintomi di CSU non sono bene controllati da questi medicinali. La dose per gli adolescenti di età dai 12 anni in poi è la stessa degli adulti.

Se non ha preso una dose di Xolair
Contatti il medico o l'ospedale non appena possibile per fissare un nuovo appuntamento

Se interrompe il trattamento con Xolair
Non interrompa il trattamento con Xolair, a meno che non lo dica il medico. L'interruzione o la cessazione del trattamento con Xolair possono far ricomparire i sintomi.

Tuttavia, se è in trattamento per la CSU, il medico può interrompere il trattamento di Xolair di volta in volta per poter valutare i sintomi. Segua le istruzioni del medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati causati da Xolair sono di solito di lieve o moderata entità ma occasionalmente possono essere gravi.

Effetti indesiderati gravi:

Se nota uno qualsiasi dei sintomi dei seguenti effetti indesiderati, chieda immediatamente assistenza medica:
Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)
- Gravi reazioni allergiche (compresa anafilassi). I sintomi possono comprendere: eruzione cutanea, prurito o orticaria sulla pelle, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua, della laringe (corde vocali), della trachea o di altre parti del corpo, battito cardiaco accelerato, capogiri e stordimento, cofusione, respiro corto, sibilo respiratorio o difficoltà di respirazione, pelle o labbra blu, svenimento o perdita di coscienza. Se ha una storia di gravi reazioni allergiche (anafilassi) non correlate a Xolair, può avere un rischio maggiore di sviluppare una grave reazione allergica in seguito all'uso di Xolair.
- Lupus eritematoso sistemico (LES). I sintomi possono comprendere dolore muscolare, dolore e gonfiore delle articolazioni, eruzione cutanea, febbre, perdita di peso e affaticamento.

Non noto (la fequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- Sindrome di Churg-Strauss o sindrome ipereosinofila. Possono comparire uno o più dei seguenti sintomi: gonfiore, dolore o eruzione cutanea intorno ai vasi sanguigni o linfatici, livello elevato di un tipo specifico di globuli bianchi (eosinofilia marcata), peggioramento dei problemi di respirazione, congestione nasale, problemi cardiaci, dolore, intorpidimento, formicolio a braccia e gambe.
- Ridotta conta piastrinica nel sangue con sintomi quali sanguinamento o contusioni più facili del solito.
- Malattia da siero. Possono comparire uno o più dei seguenti sintomi: dolore alle articolazioni con o senza gonfiore o rigidità, eruzioni cutanee, febbre, linfonodi ingrossati, dolore ai muscoli.

Altri effetti indesiderati comprendono:
Molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)
- febbre (nei bambini)

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)
- reazioni al sito di iniezione quali dolore, gonfiore, prurito e arrossamento

- dolore nella parte alta della pancia
- mal di testa (molto comune nei bambini)
- infezione delle vie respiratorie superiori come infiammazione della faringe e raffreddore comune
- sensazione di pressione o dolore alle guance e alla fronte (sinusite, mal di testa sinusale)
- dolore articolare (artralgia)
- sensazione di capogiro

Non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)
- sensazione di sonnolenza o stanchezza
- formicolio o intorpidimento delle mani o dei piedi
- svenimento, pressione bassa in posizione seduta o in piedi (ipotensione posturale), rossore
- mal di gola, tosse, problemi respiratori acuti
- sensazione di malessere (nausea), diarrea, indigestione
- prurito, orticaria, eruzione cutanea, maggiore sensibilità della pelle al sole
- aumento di peso
- sintomi di tipo influenzale
- braccia gonfie

Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)
- infezione da parassiti

Non noti: la fequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili
- dolore muscolare e gonfiore alle articolazioni
- perdita di capelli

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xolair

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xolair
- Il principio attivo è omalizumab. Un flaconcino contiene 150 mg di omalizumab. Dopo ricostituzione un flaconcino contiene 125 mg/mL di omalizumab (150 mg in 1,2 mL).
- Gli altri componenti sono saccarosio, istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 20.

Descrizione dell'aspetto di Xolair e contenuto della confezione
Xolair 150 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile è fornito come polvere da bianca a biancastra in un piccolo flaconcino di vetro insieme ad una fiala contenente 2 mL di acqua per preparazioni iniettabili. Prima di essere iniettata dal medico o dall'infermiere, la polvere viene ricostituita nell'acqua.

Xolair 150 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile e 1 fiala con 2 mL di acqua per preparazioni iniettabili

e in confezioni multiple contenenti 4 (4 x 1) flaconcini di polvere e 4 (4 x 1) fiale di acqua per preparazioni iniettabili o 10 (10 x 1) flaconcini di polvere e 10 (10 x 1) fiale di acqua per preparazioni iniettabili.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Xolair è disponibile anche in flaconcini contenenti 75 mg di omalizumab.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Produttore
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu/

INFORMAZIONI PER GLI OPERATORI SANITARI

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Il medicinale liofilizzato richiede 15-20 minuti per la dissoluzione, anche se in alcuni casi può essere necessario un tempo più lungo. Il medicinale completamente ricostituito appare da limpito a leggermente opalescente, da incolore a giallo-brunastro pallido e può presentare piccole bolle o schiuma intorno al bordo del flaconcino. A causa della viscosità del medicinale ricostituito occorre fare attenzione ad aspirare tutto il medicinale dal flaconcino prima di espellere dalla siringa l'eventuale aria o soluzione in eccesso, al fine di ottenere 1,2 mL.

Per preparare i flaconcini di Xolair 150 mg per somministrazione sottocutanea, attenersi alle seguenti istruzioni:

1. Aspirare dalla fiala 1,4 mL di acqua per preparazioni iniettabili in una siringa dotata di un grosso ago calibro 18.

2. Con il flaconcino tenuto dritto su una superficie piana, inserire l'ago e trasferire l'acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino contenente la polvere liofilizzata seguendo le normali tecniche sterili, indirizzando l'acqua per preparazioni iniettabili direttamente sulla polvere.

3. Tenendo il flaconcino in posizione dritta, capovolgere ripetutamente con forza (non agitare) per circa 1 minuto per inumidire uniformemente la polvere.

4. Per favorire la dissoluzione, dopo aver completato il punto 3, capovolgere delicatamente il flaconcino per 5-10 secondi, all'incirca ogni 5 minuti, per disciogliere le eventuali particelle solide rimanenti.

   Va notato che in alcuni casi possono essere necessari più di 20 minuti perché la polvere si dissolva completamente. In tale caso, ripetere il punto 4 fino a quando non saranno più visibili particelle simili a gel nella soluzione.

   Quando il medicinale è disciolto completamente, non devono essere visibili particelle simili a gel nella soluzione. Piccole bolle o schiuma intorno al bordo del flaconcino sono comuni. Il medicinale ricostituito apparirà da limpido a leggermente opalescente, da incolore a giallo-brunastro pallido. Non utilizzare se sono presenti particelle solide.

5. Capovolgere il flaconcino per almeno 15 secondi per far defluire la soluzione verso il tappo. Usando una nuova siringa da 3 mL, dotata di un grosso ago calibro 18, inserire l'ago nel flaconcino capovolto. Tenendo il flaconcino capovolto, posizionare la punta dell'ago al fondo della soluzione nel flaconcino quando si aspira la soluzione nella siringa. Prima di rimuovere l'ago dal flaconcino, tirare indietro completamente lo stantuffo, verso la fine del corpo della siringa, in modo da estrarre tutta la soluzione dal flaconcino capovolto.

6. Sostituire l'ago calibro 18 con un ago calibro 25 per iniezione sottocutanea.

7. Espellere l'aria, le bolle più grandi, e l'eventuale soluzione in eccesso al fine di ottenere la soluzione di 1,2 mL richiesta. È possibile che rimanga uno strato sottile di piccole bolle in cima alla soluzione nella siringa. Dato che la soluzione è leggermente viscosa, la somministrazione della soluzione per iniezione sottocutanea può richiedere 5-10 secondi.

   Il flaconcino fornisce 0,6 mL (75 mg) di Xolair. Per una dose da 75 mg, aspirare 0,6 mL in una siringa ed eliminare la soluzione rimanente.

8. Le iniezioni sono somministrate per via sottocutanea nella regione deltoidea del braccio, nella parte bassa dell'addome (ma non nell'area di 5 centimetri attorno all'ombelico) o nella coscia.