LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xolair 75 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 75 mg omalitsumabia*.

Käyttöönvalmistuksen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 125 mg/ml omalitsumabia (75 mg 0,6 ml:ssa).

*Omalitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjan (CHO) nisäkässolulinjasta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine: valkoinen tai kellertävä, kylmäkuivattu kuiva-aine.
Liuotin: kirkas ja väritön neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xolair on tarkoitettu aikuisten, nuorten ja lasten (6-12-vuotiaiden) hoitoon.

Xolair-hoitoa tulisi harkita vain potilaille, joilla on todistettavasti IgE (immunoglobuliini E) -välitteinen astma (ks. kohta 4.2).

Aikuiset ja nuoret (12-vuotiaat ja vanhemmat)

Xolair on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean, jatkuvan allergisen astman oirekontrollin parantamiseksi potilaille, joilla on positiivinen ihotesti tai *in vitro* -reaktiivisuus ympärivuotiselle aeroallergeenille, heikentynyt keuhkojen toiminta (FEV_1 <80 %), toistuvia päiväaikaisia oireita tai yöaikaisia heräämisiä, ja joilla on useita dokumentoituja vaikeita astman pahenemisvaiheita päivittäisestä suuriannoksisesta inhaloitavasta kortikosteroidihoidosta ja pitkävaikutteisesta inhaloitavasta beeta$_2$-agonistista huolimatta.

Lapset (6–12-vuotiaat)

Xolair on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean, jatkuvan allergisen astman oirekontrollin parantamiseksi potilaille, joilla on positiivinen ihotesti tai *in vitro* -reaktiivisuus ympärivuotiselle aeroallergeenille ja usein esiintyviä päiväaikaisia oireita tai heräilyä öisin ja joilla on useita dokumentoituja vaikeita astman pahenemisvaiheita päivittäisestä suuriannoksisesta inhaloitavasta kortikosteroidihoidosta ja pitkävaikutteisesta inhaloitavasta beeta$_2$-agonistista huolimatta.

4.2 Annostus ja antotapa

Xolair-hoidon saa aloittaa vain vaikean ja jatkuvan astman diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Xolairin sopiva annos ja antoväli määräytyvät ennen hoidon aloittamista mitatun lähtötason IgE-arvon (IU/ml) ja potilaan painon (kg) perusteella. Sopivan annoksen löytämiseksi tulee potilaan IgE-taso mitata millä tahansa kaupallisesti saatavana olevalla seerumin kokonais-IgE-testillä ennen ensimmäisen annoksen antoa. Näiden määritysten perusteella jokaisena antokertana voidaan tarvita 75–600 mg Xolairia 1–4 injektiona.

Potilaiden, joiden IgE on alle 76 IU/ml, todennäköisyys saada hoidosta hyötyä oli pienempi (ks. kohta 5.1). Jos aikuisen tai nuoren potilaan IgE on alle 76 IU/ml ja lapsen (6–12-vuotiaan) IgE alle 200 IU/ml, lääkettä määräävän lääkärin tulee varmistaa ennen hoidon aloittamista, että potilaalla on *in vitro* reaktiviteetti (RAST-testi) jollekin ympärivuotiselle allergeenille.

Muuntotaulukko, ks. taulukko 1. Annoksen määrittäminen aikuisille, nuorille ja lapsille (6–12-vuotiaille), ks. taulukot 2 ja 3.

Xolairia ei tule antaa potilaille, joiden lähtötason IgE-arvo tai paino ovat annostaulukossa annettujen arvojen ulkopuolella.

Suurin suositeltu annos on 600 mg omalitsumabia joka toinen viikko.

Taulukko 1 Annoksen muuntaminen injektiopullojen lukumääräksi, injektioiden lukumääräksi ja injektioiden kokonaistilavuudeksi yhtä antokertaa kohti

Annos (mg)	Injektiopullojen lukumäärä		Injektioiden lukumäärä	Injektioiden kokonaistilavuus (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 = suurin annettu tilavuus yhtä injektiopulloa kohti (Xolair 75 mg).
[b] 1,2 ml = suurin annettu tilavuus yhtä injektiopulloa kohti (Xolair 150 mg).
[c] tai käytä 0,6 ml yhdestä 150 mg injektiopullosta.

Taulukko 2 LÄÄKKEEN ANTO 4 VIIKON VÄLEIN. Ihonalaisena injektiona 4 viikon välein annettavat Xolair-annokset (milligrammoina yhtä annosta kohti)

	Potilaan paino (kg)									
IgE-lähtöarvo (IU/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					LÄÄKKEEN ANTO 2 VIIKON VÄLEIN KS. TAULUKKO 3					
>900-1000										
>1000-1100										

Taulukko 3 LÄÄKKEEN ANTO 2 VIIKON VÄLEIN. Ihonalaisena injektiona 2 viikon välein annettavat Xolair-annokset (milligrammoina yhtä annosta kohti)

	Potilaan paino (kg)									
IgE-lähtöarvo (IU/ml)	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125–150
≥30–100	LÄÄKKEEN ANTO 4 VIIKON VÄLEIN KS. TAULUKKO 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	VALMISTETTA EI SAA ANTAA - tietoa annossuosituksesta ei ole saatavilla				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Hoidon kesto, seuranta ja annoksen muuttaminen
Xolair on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että Xolair-hoidon tehon ilmenemiseen kuluu vähintään 12–16 viikkoa. Kun Xolair-hoitoa on jatkettu 16 viikkoa, lääkärin tulee arvioida hoidon tehokkuus ennen lisäinjektioiden antamista. Kun 16 viikkoa on kulunut, tai milloin tahansa myöhemmässä vaiheessa hoitoa, tulee Xolair-hoidon jatkamispäätöksen perustua siihen, onko potilaan astma pysynyt huomattavasti paremmin hallinnassa vai ei (ks. kohta 5.1; lääkärin yleisarvio hoidon tehokkuudesta).

Xolair-hoidon lopettaminen johtaa yleensä vapaana olevan IgE:n määrän suurenemiseen ja siihen liittyviin oireisiin. Kokonais-IgE-taso nousee hoidon aikana ja pysyy koholla jopa vuoden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi IgE-tason uudelleenmäärityksiä ei voida käyttää apuna annoksen määrittämisessä Xolair-hoidon aikana. Jos hoito aloitetaan uudelleen alle 1 vuoden tauon jälkeen, annos tulee määrittää ennen ensimmäistä hoitokertaa määritetyn seerumin IgE-arvon perusteella. Jos Xolair-hoito aloitetaan uudelleen vuoden tai pidemmän tauon jälkeen, annos voidaan määrittää seerumin kokonais-IgE-arvon uusintamäärityksen perusteella.

Annosta tulee sovittaa, jos potilaan painossa tapahtuu merkitseviä muutoksia (ks. taulukot 2 ja 3).

Erityispotilasryhmät
Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat tai vanhemmat)
Xolairin käytöstä yli 65-vuotiaiden potilaiden hoitoon on niukasti tietoa, mutta ei ole näyttöä siitä, että iäkkäät potilaat tarvitsisivat eri annoksen kuin nuoremmat aikuispotilaat.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat
Munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vaikutusta Xolairin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Koska kliinisinä annoksina annetun omalitsumabin puhdistumaa säätelee pääasiassa retikuloendoteliaalinen järjestelmä (RES), munuaisten tai maksan vajaatoiminta eivät todennäköisesti muuta sitä. Vaikka erityisiä suosituksia annoksen muuttamisesta ei ole annettu, tulee Xolair-valmistetta antaa varoen tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat
Xolairin turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Vain ihon alle tapahtuvaan antoon. Xolairia ei saa antaa laskimoon eikä lihakseen.

Yli 150 mg:n annokset (taulukko 1) jaetaan kahteen tai useampaan injektiokohtaan.

On vain vähän kokemusta siitä, että potilas itse pistäisi Xolair-valmisteen (injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten). Siksi tämä lääkemuoto on tarkoitettu vain hoitohenkilöstön annettavaksi.

Ks. kohdasta 6.6 sekä pakkausselosteen osasta ”Tietoa hoitoalan ammattilaisille” ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleiset

Xolairia ei ole tarkoitettu astman akuuttien pahenemisvaiheiden, akuutin bronkospasmin eikä status asthmaticuksen hoitoon.

Xolairia ei ole tutkittu potilailla, joilla on hyperimmunoglobuliini E -oireyhtymä tai allerginen bronkopulmonaalinen aspergilloosi. Sitä ei ole myöskään tutkittu anafylaktisten reaktioiden (mukaanlukien ruoka-aineallergioiden aiheuttamat) ehkäisyssä, atooppisessa ekseemassa tai allergisessa nuhassa. Xolairia ei ole tarkoitettu tällaisten tilojen hoitoon.

Xolair-hoitoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on autoimmuunisairaus, immuunikompleksivälitteinen tila tai munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Xolairia näille potilasryhmille.

Xolair-hoidon aloittamisen jälkeen ei suositeta äkillistä systeemisten tai inhaloitujen kortikosteroidihoitojen keskeyttämistä. Kortikosteroidien vähentäminen tulee tehdä lääkärin valvonnassa ja se voidaan joutua tekemään asteittain.

Immuunijärjestelmän häiriöt

Tyypin I allergiset reaktiot
Paikallisia tai systeemisiä tyypin I allergisia reaktioita (myös anafylaksia ja anafylaktinen shokki) voi esiintyä omalitsumabin käytön yhteydessä myös pitkään jatkuneen hoidon jälkeen. Useimmat reaktioista kuitenkin ilmenivät joko kahden tunnin kuluessa ensimmäisestä tai seuraavista Xolair-injektioista, mutta osa niistä esiintyi kahden tunnin jälkeen tai jopa yli 24 tunnin kuluttua. Valtaosa anafylaktisista reaktioista kehittyi ensimmäisten kolmen Xolair-annoksen yhteydessä. Aikaisempi, ei omalitsumabiin liittynyt anafylaksia saattaa olla riskitekijä Xolairin annostelun jälkeen ilmaantuvalle anafylaksialle. Siksi anafylaktisten reaktioiden hoitoon sopivia lääkkeitä on oltava aina saatavilla välittömästi Xolairin annon jälkeen. Jos anafylaktinen reaktio tai muu vakava allerginen reaktio kehittyy, Xolairin anto on lopetettava heti ja asianmukainen hoito on aloitettava. Potilaille tulee kertoa tällaisten reaktioiden mahdollisuudesta, ja heitä tulee neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin jos heille kehittyy allerginen reaktio.

Kliinisissä tutkimuksissa on pienellä potilasmäärällä todettu vasta-aineita omalitsumabille (ks. kohta 4.8). Anti-Xolair-vasta-aineiden kliinistä merkitystä ei tunneta kovin hyvin.

Seerumitauti
Humanisoiduilla, monoklonaalisilla vasta-aineilla (myös omalitsumabilla) hoidetuissa potilaissa on ilmennyt seerumitautia ja seerumitaudin tyyppisiä reaktioita, eli viivästyneitä tyypin III allergisia reaktioita. Taustalla olevaan, mahdolliseen patofysiologiseen mekanismiin kuuluu omalitsumabivasta-ainemuodostuksesta johtuva immunokompleksien muodostuminen ja kertyminen. Oireiden alkamisajankohta on useimmiten ollut 1–5 vuorokautta ensimmäisen tai myöhempien injektioiden antamisesta, ja reaktioita on ilmennyt myös pitkään jatkuneen hoidon jälkeen. Seerumitautiin viittaavia oireita ovat mm. artriitti/nivelkivut, ihottuma (nokkosihottuma tai muunlainen ihottuma), kuume ja lymfadenopatia. Antihistamiinit ja kortikosteroidit saattavat olla hyödyksi tällaisten häiriöiden ennaltaehkäisyssä ja hoidossa, ja potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista epäillyistä oireistaan.

Churg–Straussin oireyhtymä ja hypereosinofiilinen oireyhtymä
Vaikeaa astmaa sairastavilla potilailla esiintyy harvoin hypereosinofiilistä oireyhtymää tai allergista granulomatoottista verisuonitulehdusta (Churg–Straussin oireyhtymä), joita molempia hoidetaan tavallisesti systeemisellä kortikosteroidilla.

Joskus harvoin astmalääkevalmisteita (mukaan lukien omalitsumabi) käyttävälle potilaalle voi kehittyä systeeminen eosinofilia ja verisuonitulehdus. Nämä tapahtumat ovat tavallisesti liittyneet suun kautta otettavan kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen.

Näiden potilaiden hoidossa tulee lääkärin tarkkailla merkittävän eosinofilian, vaskuliittisen ihottuman, voimistuvien keuhko-oireiden, nenän sivuontelopoikkeavuuksien, sydänkomplikaatioiden ja/tai neuropatian kehittymistä.

Omalitsumabihoidon lopettamista olisi harkittava kaikissa edellä mainituissa tapauksissa, kun immuunijärjestelmän häiriö on vaikea-asteinen.

Parasiitti-infektiot (loisinfektiot)

IgE saattaa osallistua joidenkin loisinfektioiden aikaansaamaan immunologiseen vasteeseen. Plasebokontrolloitu tutkimus potilailla, joilla oli krooninen loisinfektioriski, osoitti, että tartuntojen määrä nousi omalitsumabihoidon yhteydessä hieman, mutta infektion kulku, vaikeusaste ja potilaan hoitovaste eivät muuttuneet. Loisinfektioiden esiintyvyys koko kliinisessä ohjelmassa, jota ei suunniteltu havaitsemaan kyseisiä infektioita, oli alle 1/1 000. Varovaisuus saattaa olla tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on suuri loisinfektioriski erityisesti matkustettaessa alueille, joilla esiintyy endeemisiä loisinfektioita. Xolair-hoidon lopettamista tulee harkita, jos suositusten mukainen loishäätöhoito ei tehoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska IgE saattaa osallistua joidenkin loisinfektioiden aikaansaamaan immunologiseen vasteeseen, Xolair voi heikentää epäsuorasti loismatojen tai muiden loisinfektioiden hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.4).

Sytokromi P450-entsyymit, efflux-pumput ja proteiiniinsitoutumismekanismit eivät osallistu omalitsumabin puhdistumaan, joten lääkeaineiden välisten interaktioiden todennäköisyys on pieni. Xolairilla ei ole tehty lääke- tai rokoteinteraktiotutkimuksia. Ei ole farmakologista syytä olettaa, että astman hoitoon yleisesti määrättävillä lääkkeillä olisi yhteisvaikutuksia omalitsumabin kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa Xolairia käytettiin yleisesti yhdessä inhaloitavien ja suun kautta otettavien kortikosteroidien, inhaloitavien lyhytvaikutteisten ja pitkävaikutteisten beeta-agonistien, leukotrieeninsalpaajien, teofylliinien ja suun kautta otettavien antihistamiinien kanssa. Mikään ei viitannut siihen, että nämä yleisesti käytettävät astmalääkevalmisteet heikentäisivät Xolairin turvallisuutta. Xolairin käytöstä samanaikaisesti spesifisen immunoterapian (siedätyshoidon) kanssa on niukasti tietoa. Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa Xolairia annettiin yhdessä immunoterapian kanssa, Xolairin ja spesifisen immunoterapian yhteiskäytön turvallisuudessa ja tehossa ei todettu eroja verrattuna Xolair-hoitoon yksinään.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja omalitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Omalitsumabi läpäisee istukan, eikä sikiölle mahdollisesti koituvaa riskiä tunneta. Omalitsumabi on aiheuttanut ikäriippuvaista verihiutaleiden määrän vähenemistä kädellisille, ja suhteellinen herkkyys oli nuorilla eläimillä suurempi (ks. kohta 5.3). Xolairia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö omalitsumabi ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat tiedot ovat osoittaneet omalitsumabin erittyvän kädellisten maitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Omalitsumabia ei saa antaa imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ihmisten fertiliteettiä koskevia tietoja omalitsumabista ei ole. Erityisissä prekliinisissä kädellisillä tehdyissä fertiliteettitutkimuksissa, parittelututkimukset mukaanlukien, ei naarailla tai uroksilla todettu fertiliteettiä heikentäviä vaikutuksia kun annettiin toistuvia annoksia omalitsumabia 75 mg/kg annoksiin asti. Lisäksi erillisessä prekliinisessä genotoksisuustutkimuksessa ei havaittu genotoksisia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Xolair-hoidolla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat päänsäryt ja pistokohdan reaktiot, kuten pistokohdan kipu, turvotus, punoitus ja kutina. 6–12-vuotiaille lapsille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat päänsärky, kuume ja ylävatsakipu. Useimmat vaikutukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 4 on esitetty kliinisissä tutkimuksissa koko Xolair-hoitoa saaneessa turvallisuuspopulaatiossa havaitut haittavaikutukset MedDRAn mukaisen elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokitukset ovat: hyvin yleinen (≥1/10), yleinen (≥1/100, <1/10), melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100), harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000) ja hyvin harvinainen (<1/10 000). Myyntiluvan saamisen jälkeiseen käyttökokemukseen liittyvät haittavaikutukset on ilmoitettu esiintymistiheydellä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 4 Haittavaikutukset

Infektiot	
Melko harvinaiset Harvinaiset	Faryngiitti Loisinfektio
Veri ja imukudos	
Tuntematon	Idiopaattinen trombosytopenia, vakavat tapaukset mukaanlukien
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen Tuntematon	Anafylaktinen reaktio, muut vakavat allergiset tilat, anti-omalitsumabivasta-aineiden muodostus Seerumitauti, johon voi kuulua kuumetta ja lymfadenopatiaa
Hermosto	
Yleinen Melko harvinainen	Päänsärky* Pyörtyminen, parestesiat, uneliaisuus, heitehuimaus
Verisuonisto	
Melko harvinainen	Posturaalinen hypotensio, kasvojen punoitus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen Harvinainen Tuntematon	Allerginen bronkospasmi, yskä Laryngoedeema Allerginen granulomatoottinen vaskuliitti (eli Churg–Straussin oireyhtymä)
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen Melko harvinainen	Ylävatsakipu** Ylävatsavaivat, ripuli, pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen Harvinainen Tuntematon	Valoyliherkkyys, nokkosihottuma, ihottuma, kutina Angioedeema Alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Harvinainen	Systeeminen lupus erythematosus (SLE/LED)
Tuntematon	Nivelkipu, lihaskipu, nivelturvotus

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Kuume**
Yleinen	Pistokohdan reaktiot, kuten turvotus, punoitus, kipu, kutina
Melko harvinainen	Influenssan kaltaiset oireet, käsivarsien turvotus, painonnousu, väsymys

*: Hyvin yleinen 6–12-vuotiailla lapsilla
**: 6–12-vuotiailla lapsilla

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Immuunijärjestelmä
Tarkemmat tiedot, ks. kohta 4.4.

Anafylaksia
Anafylaktiset reaktiot olivat kliinisissä tutkimuksissa harvinaisia. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisten tietojen osalta turvallisuustietokannasta tehdyllä kumulatiivisella haulla löytyi kuitenkin yhteensä 898 anafylaksiatapausta. Tämä tarkoittaa noin 0,2 % raportointitiheyttä, kun arvioitu altistuminen on 566 923 potilashoitovuotta.

Valtimotromboemboliset tapahtumat (ATE)
Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja ei-kokeellisen tutkimuksen välianalyysissä on havaittu numeerista epätasapainoa ATE:n suhteen. Seuraavien valtimotromboembolisten päätetapahtumien ilmaantuvuudesta kerättiin tietoa analyysia varten: aivohalvaukset, ohimenevät aivojen verenkiertohäiriöt, sydäninfarktit, epävakaa rasitusrintakipu ja kardiovaskulaarisista syistä johtuvat kuolemantapaukset (mukaan lukien tuntemattomasta syystä johtuvat kuolemantapaukset). Ei-kokeellisen tutkimuksen loppuanalyysissä, ATE:n ilmaantuvuus 1 000 potilasvuotta kohden oli 7,25 (115/15 286 potilasvuotta) Xolairilla saaneilla potilailla ja 5,12 (51/9 963 potilasvuotta) potilailla, jotka eivät saaneet Xolairia. Lähtötason kardiovaskulaaririskitekijöitä kontrolloivassa monimuuttuja-analyysissä riskisuhde oli 1,32 (95 % luottamusväli 0,91-1,91). Erillisessä yhdistettyjen tutkimusten analyysissä, johon otettiin mukaan kaikki vähintään 8 viikkoa kestäneet satunnaistetut, kaksoissokkoutetut ja lumekontrolloidut kliiniset tutkimukset, ATE:n ilmaantuvuus 1 000 potilasta kohden oli 2,69 (5/1 856 potilasvuotta) Xolairilla hoidettujen potilaiden ryhmässä ja 2,28 (4/1 680 potilasvuotta) lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmässä (esiintymissuhde 1,13, 95 % luottamusväli 0,24–5,71).

Trombosyytit
Kliinisissä tutkimuksissa joidenkin potilaiden trombosyyttiarvot olivat normaalien laboratorioarvojen vaihteluvälin alapuolella. Näihin muutoksiin ei liittynyt verenvuotoja eikä hemoglobiiniarvon laskua. Ihmiselle (yli 6-vuotiaille potilaille) ei ole raportoitu ilmenneen sitkeää trombosyyttiarvojen laskua, jota on havaittu kädellisissä (ks. kohta 5.3); tosin myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu idiopaattista trombosytopeniaa yksittäisinä tapauksina, vakavat tapaukset mukaan lukien.

Loisinfektiot
Lievä, mutta tilastollisesti ei-merkitsevä infektioriskin suureneminen osoitettiin plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, joka tehtiin omalitsumabilla potilaille, joilla oli krooninen loisinfektioriski. Infektioiden kulku, vaikeusaste ja potilaan infektion hoitovaste eivät muuttuneet (ks. kohta 4.4).

Systeeminen lupus erythematosus
Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu systeemistä lupus erythematosusta (SLE/LED) potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea astma tai krooninen spontaani urtikaria. SLE:n patogeneesia ei tunneta hyvin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurinta siedettyä Xolair-annosta ei ole määritetty. Potilaille on annettu kerta-annoksena laskimoon jopa 4 000 mg ilman merkkejä annosta rajoittavasta toksisuudesta. Suurin potilaille annettu kumulatiivinen annos oli 44 000 mg 20 viikon aikana, eikä tämä annos aiheuttanut odottamattomia akuutteja haittavaikutuksia.

Jos yliannostusta epäillään, on potilaan tilaa seurattava mahdollisten poikkeavien merkkien tai oireiden varalta. Potilaan on hakeuduttava lääkärin hoitoon, ja asianmukaisiin hoitotoimiin on ryhdyttävä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, muut systeemisesti käytettävät obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, ATC-koodi: R03DX05

Omalitsumabi on yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu selektiivisesti ihmisen immunoglobuliini E:hen (IgE). Kyseessä on IgG1-kappavasta-aine, jossa on ihmiseltä peräisin oleva kantaosa ja hiiriperäisestä, IgE:hen sitoutuvasta vasta-aineesta peräisin olevat täydennys- ja määriteosat.

Vaikutusmekanismi

Omalitsumabi sitoutuu IgE:hen ja estää IgE:tä sitoutumasta suuren affiniteetin IgE-reseptoreihin (FcεRI). Siten se vähentää vapaata IgE:tä, joka voisi laukaista allergisen reaktion. Omalitsumabihoito aiheutti atooppisissa henkilöissä basofiilien FcεRI-reseptorien huomattavaa vaimennussäätelyä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Histamiinin vapautuminen Xolair-hoitoa saaneilta henkilöiltä eristetyistä basofiileista *in vitro* allergeenistimulaation jälkeen väheni noin 90 % hoitoa edeltäneisiin lukuihin verrattuna.

Kliinisissä tutkimuksissa seerumin vapaan IgE:n pitoisuus väheni annosriippuvaisesti tunnin sisällä ensimmäisen annoksen antamisesta, ja vaikutus säilyi antojen välillä. Vuoden kuluttua Xolair-hoidon lopettamisesta IgE-pitoisuudet olivat palanneet hoitoa edeltäneelle tasolle, eikä niissä havaittu rebound-vaikutusta lääkityksen lopettamisvaiheen jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret
Xolairin tehokkuus ja turvallisuus osoitettiin 28 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimus 1), johon osallistui 419 potilasta, joilla oli vaikea allerginen astma. Potilaat olivat 12–79-vuotiaita, heillä oli heikentynyt keuhkojen toiminta (FEV_1-40–80 % normaalista) ja heidän astmaoireensa pysyivät huonosti hallinnassa siitä huolimatta, että he käyttivät suuria annoksia inhaloitavia kortikosteroideja ja pitkävaikutteista beeta2-agonistia. Tutkimukseen sopivilla potilailla oli ollut useita astman pahenemisvaiheita, jotka olivat vaatineet

systeemistä kortikosteroidihoitoa, tai he olivat joutuneet sairaalahoitoon tai ensiapuun vaikean astman pahenemisen takia edellisen vuoden aikana siitä huolimatta, että he saivat jatkuvasti suuria annoksia inhaloitavia kortikosteroideja ja pitkävaikutteista beeta2-agonistia. Xolairia tai plaseboa annettiin ihon alle lisälääkkeenä >1 000 mikrog beklometasonidipropionaatin (tai vastaavan) ja pitkävaikutteisen beeta2-agonistin kanssa. Sallittuja ylläpitohoitoja olivat suun kautta otettavat kortikosteroidit (22 % potilaista), teofylliini (27 % potilaista) ja leukotrieeninsalpaajat (35 % potilaista).

Ensisijainen päämuuttuja oli systeemistä kortikosteroidihoitoa vaativien astman pahenemisvaiheiden esiintyvyys. Omalitsumabi vähensi sitä 19 % (p = 0,153). Muita muuttujia, jotka osoittivat Xolairin tilastollisesti merkitsevästi paremmaksi (p<0,05), olivat vaikeiden pahenemisvaiheiden (joissa potilaan keuhkojen toiminta oli alle 60 % potilaan parhaasta arvosta ja vaati hoitoa systeemisillä kortikosteroideilla) väheneminen, astmaan liittyvien päivystyskäyntien (sairaalahoito, ensiapu ja lääkärikäynnit ilman ajanvarausta) väheneminen sekä lääkärin yleisarvion hoidon tehokkuudesta, astmaan liittyvän elämänlaadun (AQL), astman oireiden ja keuhkojen toiminnan paraneminen.

Alaryhmäanalyysissä Xolair-hoidosta oli enemmän kliinisesti merkitsevää hyötyä potilaille, joiden kokonais-IgE oli ennen hoidon aloittamista ≥76 IU/ml. Näissä potilaissa Xolair vähensi tutkimuksessa 1 astman pahenemisvaiheiden esiintymistä 40 % (p = 0,002). Sen lisäksi potilaille, joiden kokonais-IgE oli ≥76 IU/ml, saatiin useammin kliinisesti merkitsevä vaste Xolairille vaikean astman hoidossa. Taulukossa 5 on esitetty tutkimuksen 1 tulokset.

Taulukko 5 Tutkimuksen 1 tulokset

	Tutkimuksen 1 koko populaatio	
	Xolair n=209	Plasebo n=210
Astman pahenemisvaiheet		
28 viikon jaksoa kohti	0,74	0,92
vähenemisprosentti, esiintyvyyssuhde p-arvo	19,4 %, p = 0,153	
Vaikeat astman pahenemisvaiheet		
28 viikon jaksoa kohti	0,24	0,48
vähenemisprosentti, esiintyvyyssuhde p-arvo	50,1 %, p = 0,002	
Käynnit päivystyspoliklinikalla		
28 viikon jaksoa kohti	0,24	0,43
vähenemisprosentti, esiintyvyyssuhde p-arvo	43,9 %, p = 0,038	
Lääkärin yleisarvio		
Hoitoon vastanneet (%)	60,5 %	42,8 %
p-arvo**	<0,001	
AQL-pisteiden paraneminen		
Potilaat (%), joilla pisteet paranivat ≥0,5	60,8 %	47,8 %
p-value	0,008	

* oireet paranivat selvästi tai saatiin hallintaan täysin
** arvioinnin kokonaisjakauman p-arvo

Tutkimuksessa 2 arvioitiin Xolairin tehokkuutta ja turvallisuutta 312 potilaalla, joilla oli vaikea

allerginen astma ja jotka vastasivat tutkimuksessa 1 käytettyä populaatiota. Tässä avoimessa tutkimuksessa Xolair-hoito vähensi kliinisesti merkitsevien astman pahenemisvaiheiden määrää 61 % verrattuna tavanomaiseen astman hoitoon.

Xolairin tehokkuutta ja turvallisuutta arvioitiin lisäksi neljässä 28–52 viikkoa kestäneessä laajassa plasebokontrolloidussa supportiivisessa tutkimuksessa. Niissä oli 1 722 aikuista ja nuorta (tutkimukset 3, 4 5 ja 6), joilla oli vaikea ja jatkuva astma. Useimpien potilaiden oireet eivät olleet riittävästi hallinnassa, mutta he saivat vähemmän samanaikaisia astmahoitoja kuin tutkimuksiin 1 ja 2 osallistuneet potilaat. Tutkimuksissa 3–5 astman paheneminen oli ensisijainen muuttuja. Tutkimuksessa 6 arvioitiin pääasiassa muutosta inhaloitavien kortikosteroidien tarpeessa.

Tutkimuksissa 3, 4 ja 5 Xolairilla hoidetuilla potilailla oli 37,5 % ($p = 0,027$), 40,3 % ($p<0,001$) ja 57,6 % ($p<0,001$) vähemmän astman pahenemisvaiheita plaseboon verrattuna.

Tutkimuksessa 6 merkitsevästi useamman vaikeaa allergista astmaa sairastavan potilaan flutikasoniannos pystyttiin pienentämään tasolle ≤500 mikrog/vrk ilman astmaoireiden hallinnan heikkenemistä Xolair-ryhmässä (60,3 %) kuin plaseboryhmässä (45,8 %, $p<0,05$).

Elämänlaadun pisteet laskettiin Juniperin astmaan liittyvällä elämänlaatukyselylomakkeella. Kaikissa kuudessa tutkimuksessa Xolair-hoitoa saaneiden potilaiden elämänlaatu parani lähtötilanteesta tilastollisesti merkitsevästi plasebo- tai kontrolliryhmien potilaisiin verrattuna.

Lääkärin yleisarvio hoidon tehokkuudesta:
Lääkärin yleisarvio tehtiin viidessä edellä mainituista tutkimuksista. Kyseessä oli hoitavan lääkärin tekemä laaja arvio astmaoireiden hallinnasta. Lääkäri pystyi ottamaan huomioon seuraavat tekijät: uloshengityksen huippuvirtaus (PEF), päivällä ja yöllä esiintyvät oireet, lisälääkkeiden käyttö, spirometria ja pahenemisvaiheet. Kaikissa viidessä tutkimuksessa merkitsevästi suurempi osa Xolair-hoitoa kuin plaseboa saaneista potilaista sai joko astmaoireiden merkitsevän lievittymisen tai täydellisen hallinnan.

6–12-vuotiaat lapset
Pääasiallista tukea Xolair-valmisteen teholle ja turvallisuudelle 6–12-vuotiaiden potilasryhmässä on saatu yhdestä satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumelääkekontrolloidusta monikeskustutkimuksesta (tutkimus 7).

Tutkimus 7 oli lumelääkekontrolloitu tutkimus, jossa oli mukana tietty alaryhmä (n=235) tämänhetkisen käyttöaiheen mukaan valittuja potilaita, joita hoidettiin suuriannoksisella inhaloitavalla kortikosteroidilla (flutikasoni ≥500 mikrog/päivä) ja pitkävaikutteinen beeta-agonisti.

Kliinisesti merkitsevä paheneminen määriteltiin astmaoireiden pahenemisena, minkä tutkijalääkäri arvioi kliinisesti ja joka vaati alkutilanteen inhaloitavan kortikosteroidiannoksen kaksinkertaistamista vähintään 3 vuorokauden ajaksi tai akuuttihoitona annettavan systeemisen (suun kautta otettavan tai laskimoon annettavan) kortikoidilääkityksen käyttöä vähintään 3 päivän ajan.

Tietyssä alaryhmässä, jossa potilaita hoidettiin suuriannoksisella inhaloitavalla kortikosteroidilla, esiintyi astman pahenemisvaiheita tilastollisesti merkitsevästi vähemmän omalitsumabi-ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä. Viikolla 24 hoitoryhmien välinen ero esiintyvyydessä vastasi 34 %:n vähenemistä omalitsumabipotilailla suhteessa lumelääkkeeseen (esiintyvyyssuhde 0,662, $p = 0,047$). Toisen 28 viikon kaksoissokkoutetun jakson aikana hoitorymien välinen esiintyvyysero vastasi 63 %:n vähenemistä omalitsumabipotilailla suhteessa lumelääkkeeseen (esiintyvyyssuhde 0,37, $p<0,001$).

52 viikon mittaisen, kaksoisokkoutetun hoitojakson aikana (sisältäen 24 viikon kiinteäannoksisen steroidijakson ja 28 viikon sopeutetun annoksen steroidijakson) hoitoryhmien pahenemisvaiheiden esiintyvyydessä havaittiin 50 %:n suhteellinen väheneminen omalitsumabipotilailla (esiintyvyyssuhde 0,504, $p<0,001$).

52 viikon mittaisen hoitojakson lopussa todettiin beeta-agonisti-kohtauslääkityksen käytön vähentyneen enemmän omalitsumabiryhmässä verrattuna lumeryhmään, joskin ero hoitoryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kun 52 viikkoa kestäneen, kaksoissokkoutetun hoitojakson lopussa suoritettiin hoidon tehon kokonaisarviointi vaikeaa astmaa sairastavien potilaiden alaryhmässä, jotka olivat saaneet suuriannoksista inhaloitavaa kortikosteroidia yhdistettynä pitkävaikutteiseen beeta-agonistiin, oli ”erinomaisen” hoitotehon saavuttaneiden potilaiden lukumäärä suurempi, ja ”kohtuullisen” tai ”huonon” hoitotehon saavuttaneiden potilaiden lukumäärä pienempi omalitsumabiryhmässä verrattuna lumeryhmään. Ryhmien välinen ero oli tilastollisesti merkitsevä ($p<0,001$). Potilaiden omakohtaisessa elämänlaatuarvioinnissa ei puolestaan ollut eroa omalitsumabi- ja lumeryhmän välillä.

5.2 Farmakokinetiikka

Omalitsumabin farmakokinetiikkaa aikuisissa ja nuorissa potilaissa, joilla on allerginen astma, on tutkittu.

Imeytyminen

Ihon alle annon jälkeen omalitsumabi imeytyy siten, että sen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 62 %. Kun aikuisille ja nuorille annettiin ihon alle kerta-annos omalitsumabia, se imeytyi hitaasti, ja huippupitoisuudet seerumissa saavutettiin keskimäärin 7–8 vuorokaudessa. Omalitsumabin farmakokinetiikka on lineaarinen, kun annokset ovat yli 0,5 mg/kg. Toistuvasti annetun omalitsumabin AUC-arvot olivat vakaassa tilassa päivän 0 ja päivän 14 välillä jopa kuusinkertaiset verrattuna ensimmäisen annoksen jälkeen mitattuihin arvoihin.

Omalitsumabin seerumin pitoisuus/aika-kuvaajat olivat samanlaiset, kun annettiin kylmäkuivattuna tai injektionesteenä valmistettua Xolairia.

Jakautuminen

In vitro omalitsumabi muodostaa IgE:n kanssa pienehköjä komplekseja. *In vitro* tai *in vivo* ei ole havaittu sakkautuneita komplekseja eikä molekyylipainoltaan yli miljoonan daltonin komplekseja. Ihon alle annon jälkeen näennäinen jakautumistilavuus oli 78 ± 32 ml/kg.

Eliminaatio

Omalitsumabi eliminoituu IgG-puhdistumaprosessien kautta sekä sitoutumalla spesifisesti kohdeligandinsa IgE:hen ja muodostamalla komplekseja sen kanssa. IgG eliminoituu maksan kautta siten, että retikuloendoteliaalijärjestelmä ja endoteelisolut hajottavat sen. IgG erittyy myös sellaisenaan sappeen. Astmapotilaissa omalitsumabin eliminoitumisen puoliintumisaika seerumissa oli keskimäärin 26 vuorokautta, ja sen näennäinen puhdistuma oli keskimäärin 2,4 ± 1,1 ml/kg/vrk. Lisäksi painon kaksinkertaistuminen suurensi näennäisen puhdistuman noin kaksinkertaiseksi.

Potilasryhmiin liittyvät tekijät

Ikä, rotu/etninen alkuperä, sukupuoli, painoindeksi
Xolairin populaatiofarmakokinetiikka analysoitiin demografisten ominaisuuksien vaikutusten arvioimiseksi. Näiden niukkojen tietojen analyysit viittasivat siihen, ettei annoksen muuttaminen astmapotilaita hoidettaessa ole tarpeen iän (6-76 vuotta), rodun tai etnisen alkuperän, sukupuolen tai painoindeksin perusteella (ks. kohta 4.2).

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta
Munuaisten ja maksan vajaatoimintapotilaista ei ole farmakokineettisiä eikä farmakodynaamisia tietoja (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Omalitsumabin turvallisuutta on tutkittu cynomolgus-apinoilla, koska omalitsumabi sitoutuu cynomolgus-apinoiden ja ihmisen IgE:hen samankaltaisella affiniteetilla. Joistakin apinoista havaittiin omalitsumabivasta-aineita, kun lääkettä annettiin toistuvasti ihon alle tai laskimoon. Ilmeistä toksisuutta, kuten immuunikompleksivälitteisiä sairauksia tai komplementista riippuvaa sytotoksisuutta, ei kuitenkaan havaittu. Cynomolgus-apinoista ei havaittu viitteitä syöttösolujen degranulaation aiheuttamiin anafylaktisiin reaktioihin.

Pitkäaikaisesti annettu omalitsumabi aina annoksiin 250 mg/kg asti (vähintään 14-kertainen annos suhteessa suositusannostaulukon mukaiseen suurimpaan suositeltuun kliiniseen annokseen laskettuna milligrammoina/kg) oli hyvin siedettyä kädellisillä (aikuisilla ja nuorilla eläimillä). Poikkeus oli annoksesta ja iästä riippuva verihiutalearvojen lasku, jota havaittiin etenkin nuorissa eläimissä. Seerumin lääkeainepitoisuus, joka pienensi lähtötason verihiutalearvon puoleen aikuisissa cynomolgus-apinoissa, oli noin 4-20-kertainen suurimpiin odotettavissa oleviin kliinisiin seerumin pitoisuuksiin verrattuna. Lisäksi cynomolgus-apinoissa havaittiin pistoskohdan akuutteja verenvuotoja ja tulehduksia.

Omalitsumabilla ei ole tehty virallisia karsinogeenisuustutkimuksia.

Cynomolgus-apinoilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ihon alle annetut enintään 75 mg/kg:n annokset/viikko (vähintään 8-kertainen annos suhteessa suurimpaan suositeltuun kliiniseen annokseen laskettuna milligrammoina/kg neljän viikon aikana) eivät olleet toksisia emolle eivätkä sikiölle eikä niillä ollut teratogeenista vaikutusta, kun niitä annettiin koko organogeneesin ajan. Niillä ei myöskään ollut haittavaikutuksia sikiön tai vastasyntyneen kasvuun, kun niitä annettiin tiineyden myöhäisvaiheessa sekä synnytyksen ja imetyksen aikana.

Omalitsumabi erittyy rintamaitoon cynomolgus-apinoissa. Omalitsumabin pitoisuus maidossa oli 0,15 % emon seerumissa havaittavasta pitoisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

<u>Kuiva-aine</u>

Sakkaroosi
L-histidiini
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
Polysorbaatti 20

<u>Liuotin</u>

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

Käyttöönvalmistuksen jälkeen

Käyttövalmiin lääkevalmisteen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 8 tunnin ajalta 2°C – 8°C:n lämpötilassa ja 4 tunnin ajalta 30°C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta käyttövalmis lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat kuitenkin yleensä enintään 8 tuntia 2°C – 8°C:n lämpötilassa tai 2 tuntia 25°C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).
Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektiopullossa oleva kuiva-aine: Kirkas, väritön, tyypin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa butyylikumitulppa ja harmaa nostokorkki.

Liuotinampulli: Kirkas, väritön, tyypin I lasista valmistettu ampulli, joka sisältää 2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

Pakkauksessa on yksi injektiopullo kuiva-ainetta ja yksi ampulli injektionesteisiin käytettävää vettä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Xolair 75 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten toimitetaan yhteen käyttökertaan tarkoitetussa injektiopullossa.

Mikrobiologiselta kannalta käyttövalmis lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi (ks. kohta 6.3).

Kylmäkuivatun lääkevalmisteen liuottaminen kestää 15-20 minuuttia ja joissakin tapauksissa jopa kauemmin. Käyttövalmis lääkevalmiste on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai haalean ruskeankeltainen liuos. Injektiopullon reunoille voi muodostua hieman pieniä ilmakuplia tai vaahtoa. Käyttövalmiin lääkevalmisteen viskositeetin takia varmista, että vedät kaiken liuoksen injektiopullosta ennen kuin poistat ruiskusta ilmaa tai ylimääräistä liuosta, jotta ruiskuun jäisi 0,6 ml.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/319/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. lokakuuta 2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. kesäkuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xolair 150 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 150 mg omalitsumabia*.

Käyttöönvalmistuksen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 125 mg/ml omalitsumabia (150 mg 1,2 ml:ssa).

*Omalitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjan (CHO) nisäkässolulinjasta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine: valkoinen tai kellertävä, kylmäkuivattu kuiva-aine.
Liuotin: kirkas ja väritön neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Allerginen astma

Xolair on tarkoitettu aikuisten, nuorten ja lasten (6-12-vuotiaiden) hoitoon.

Xolair-hoitoa tulisi harkita vain potilaille, joilla on todistettavasti IgE (immunoglobuliini E) -välitteinen astma (ks. kohta 4.2).

Aikuiset ja nuoret (12-vuotiaat ja vanhemmat)
Xolair on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean, jatkuvan allergisen astman oirekontrollin parantamiseksi potilaille, joilla on positiivinen ihotesti tai *in vitro* -reaktiivisuus ympärivuotiselle aeroallergeenille, heikentynyt keuhkojen toiminta (FEV_1 <80 %), toistuvia päiväaikaisia oireita tai yöaikaisia heräämisiä, ja joilla on useita dokumentoituja vaikeita astman pahenemisvaiheita päivittäisestä suuriannoksisesta inhaloitavasta kortikosteroidihoidosta ja pitkävaikutteisesta inhaloitavasta $beeta_2$-agonistista huolimatta.

Lapset (6–12-vuotiaat)
Xolair on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean, jatkuvan allergisen astman oirekontrollin parantamiseksi potilaille, joilla on positiivinen ihotesti tai *in vitro* -reaktiivisuus ympärivuotiselle aeroallergeenille ja usein esiintyviä päiväaikaisia oireita tai heräilyä öisin ja joilla on useita dokumentoituja vaikeita astman pahenemisvaiheita päivittäisestä suuriannoksisesta inhaloitavasta kortikosteroidihoidosta ja pitkävaikutteisesta inhaloitavasta $beeta_2$-agonistista huolimatta.

Krooninen spontaani urtikaria

Xolair on tarkoitettu lisälääkkeeksi kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon aikuisille ja nuorille (vähintään 12-vuotiaille), kun vaste H1-antihistamiinihoidolle ei ole riittävä.

4.2 Annostus ja antotapa

Xolair-hoidon saa aloittaa vain vaikean ja jatkuvan astman tai kroonisen spontaanin urtikarian diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Allerginen astma

Annostus
Xolairin sopiva annos ja antoväli määräytyvät ennen hoidon aloittamista mitatun lähtötason IgE-arvon (IU/ml) ja potilaan painon (kg) perusteella. Sopivan annoksen löytämiseksi tulee potilaan IgE-taso mitata millä tahansa kaupallisesti saatavana olevalla seerumin kokonais-IgE-testillä ennen ensimmäisen annoksen antoa. Näiden määritysten perusteella jokaisena antokertana voidaan tarvita 75–600 mg Xolairia 1–4 injektiona.

Potilaiden, joiden IgE on alle 76 IU/ml, todennäköisyys saada hoidosta hyötyä oli pienempi (ks. kohta 5.1). Jos aikuisen tai nuoren potilaan IgE on alle 76 IU/ml ja lapsen (6–12-vuotiaan) IgE alle 200 IU/ml, lääkettä määräävän lääkärin tulee varmistaa ennen hoidon aloittamista, että potilaalla on *in vitro* reaktiviteetti (RAST-testi) jollekin ympärivuotiselle allergeenille.

Muuntotaulukko, ks. taulukko 1. Annoksen määrittäminen aikuisille, nuorille ja lapsille (6–12-vuotiaille), ks. taulukot 2 ja 3.

Xolairia ei tule antaa potilaille, joiden lähtötason IgE-arvo tai paino ovat annostaulukossa annettujen arvojen ulkopuolella.

Suurin suositeltu annos on 600 mg omalitsumabia joka toinen viikko.

Taulukko 1 Annoksen muuntaminen injektiopullojen lukumääräksi, injektioiden lukumääräksi ja injektioiden kokonaistilavuudeksi yhtä antokertaa kohti

Annos (mg)	Injektiopullojen lukumäärä		Injektioiden lukumäärä	Injektioiden kokonaistilavuus (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 = suurin annettu tilavuus yhtä injektiopulloa kohti (Xolair 75 mg).
[b] 1,2 ml = suurin annettu tilavuus yhtä injektiopulloa kohti (Xolair 150 mg).
[c] tai käytä 0,6 ml yhdestä 150 mg injektiopullosta.

Taulukko 2 LÄÄKKEEN ANTO 4 VIIKON VÄLEIN. Ihonalaisena injektiona 4 viikon välein annettavat Xolair-annokset (milligrammoina yhtä annosta kohti)

	Potilaan paino (kg)									
IgE-lähtöarvo (IU/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					LÄÄKKEEN ANTO 2 VIIKON VÄLEIN KS. TAULUKKO 3					
>900-1000										
>1000-1100										

Taulukko 3 LÄÄKKEEN ANTO 2 VIIKON VÄLEIN. Ihonalaisena injektiona 2 viikon välein annettavat Xolair-annokset (milligrammoina yhtä annosta kohti)

	Potilaan paino (kg)									
IgE-lähtöarvo (IU/ml)	≥20–25	>25–30	>30–40	>40–50	>50–60	>60–70	>70–80	>80–90	>90–125	>125–150
≥30–100	LÄÄKKEEN ANTO 4 VIIKON VÄLEIN KS. TAULUKKO 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	VALMISTETTA EI SAA ANTAA - tietoa annossuosituksesta ei ole saatavilla				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Hoidon kesto, seuranta ja annoksen muuttaminen
Xolair on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että Xolair-hoidon tehon ilmenemiseen kuluu vähintään 12–16 viikkoa. Kun Xolair-hoitoa on jatkettu 16 viikkoa, lääkärin tulee arvioida hoidon tehokkuus ennen lisäinjektioiden antamista. Kun 16 viikkoa on kulunut, tai milloin tahansa myöhemmässä vaiheessa hoitoa, tulee Xolair-hoidon jatkamispäätöksen perustua siihen, onko potilaan astma pysynyt huomattavasti paremmin hallinnassa vai ei (ks. kohta 5.1; lääkärin yleisarvio hoidon tehokkuudesta).

Xolair-hoidon lopettaminen johtaa yleensä vapaana olevan IgE:n määrän suurenemiseen ja siihen liittyviin oireisiin. Kokonais-IgE-taso nousee hoidon aikana ja pysyy koholla jopa vuoden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi IgE-tason uudelleenmäärityksiä ei voida käyttää apuna annoksen määrittämisessä Xolair-hoidon aikana. Jos hoito aloitetaan uudelleen alle 1 vuoden tauon jälkeen, annos tulee määrittää ennen ensimmäistä hoitokertaa määritetyn seerumin IgE-arvon perusteella. Jos Xolair-hoito aloitetaan uudelleen vuoden tai pidemmän tauon jälkeen, annos voidaan määrittää seerumin kokonais-IgE-arvon uusintamäärityksen perusteella.

Annosta tulee sovittaa, jos potilaan painossa tapahtuu merkitseviä muutoksia (ks. taulukot 2 ja 3).

Krooninen spontaani urtikaria

Annostus
Suositeltu annos on 300 mg ihonalaisena injektiona neljän viikon välein.

Lääkärin on arvioitava säännöllisesti hoidon jatkamisen tarve.

Kliinisistä tutkimuksista saatua kokemusta yli 6 kuukauden pitkäaikaishoidosta tässä käyttöaiheessa on vähän.

Erityispotilasryhmät
Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat tai vanhemmat)
Xolairin käytöstä yli 65-vuotiaiden potilaiden hoitoon on niukasti tietoa, mutta ei ole näyttöä siitä, että iäkkäät potilaat tarvitsisivat eri annoksen kuin nuoremmat aikuispotilaat.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat
Munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vaikutusta omalitsumabin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Koska kliinisinä annoksina annetun omalitsumabin puhdistumaa säätelee pääasiassa retikuloendoteliaalinen järjestelmä (RES), munuaisten tai maksan vajaatoiminta eivät todennäköisesti muuta sitä. Vaikka erityisiä suosituksia annoksen muuttamisesta ei ole annettu, tulee Xolair-valmistetta antaa varoen tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat
Xolairin turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden allergisen astman hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Xolairin turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden kroonisen spontaanin urtikarian hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Vain ihon alle tapahtuvaan antoon. Xolairia ei saa antaa laskimoon eikä lihakseen.

Yli 150 mg:n annokset (taulukko 1) jaetaan kahteen tai useampaan injektiokohtaan.

On vain vähän kokemusta siitä, että potilas itse pistäisi Xolair-valmisteen (injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten). Siksi tämä lääkemuoto on tarkoitettu vain hoitohenkilöstön annettavaksi.

Ks. kohdasta 6.6 sekä pakkausselosteen osasta ”Tietoa hoitoalan ammattilaisille” ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleiset

Xolairia ei ole tarkoitettu astman akuuttien pahenemisvaiheiden, akuutin bronkospasmin eikä status asthmaticuksen hoitoon.

Xolairia ei ole tutkittu potilailla, joilla on hyperimmunoglobuliini E -oireyhtymä tai allerginen

bronkopulmonaalinen aspergilloosi. Sitä ei ole myöskään tutkittu anafylaktisten reaktioiden (mukaanlukien ruoka-aineallergioiden aiheuttamat) ehkäisyssä, atooppisessa ekseemassa tai allergisessa nuhassa. Xolairia ei ole tarkoitettu tällaisten tilojen hoitoon.

Xolair-hoitoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on autoimmuunisairaus, immuunikompleksivälitteinen tila tai munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Xolairia näille potilasryhmille.

Xolair-hoidon aloittamisen jälkeen ei suositeta äkillistä systeemisten tai inhaloitujen kortikosteroidihoitojen keskeyttämistä. Kortikosteroidien vähentäminen tulee tehdä lääkärin valvonnassa ja se voidaan joutua tekemään asteittain.

Immuunijärjestelmän häiriöt

Tyypin I allergiset reaktiot
Paikallisia tai systeemisiä tyypin I allergisia reaktioita (myös anafylaksia ja anafylaktinen shokki) voi esiintyä omalitsumabin käytön yhteydessä myös pitkään jatkuneen hoidon jälkeen. Useimmat reaktioista kuitenkin ilmenivät joko kahden tunnin kuluessa ensimmäisestä tai seuraavista Xolair-injektioista, mutta osa niistä esiintyi kahden tunnin jälkeen tai jopa yli 24 tunnin kuluttua. Valtaosa anafylaktisista reaktioista kehittyi ensimmäisten kolmen Xolair-annoksen yhteydessä. Aikaisempi, ei omalitsumabiin liittynyt anafylaksia saattaa olla riskitekijä Xolairin annostelun jälkeen ilmaantuvalle anafylaksialle. Siksi anafylaktisten reaktioiden hoitoon sopivia lääkkeitä on oltava aina saatavilla välittömästi Xolairin annon jälkeen. Jos anafylaktinen reaktio tai muu vakava allerginen reaktio kehittyy, Xolairin anto on lopetettava heti ja asianmukainen hoito on aloitettava. Potilaille tulee kertoa tällaisten reaktioiden mahdollisuudesta, ja heitä tulee neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin jos heille kehittyy allerginen reaktio.

Kliinisissä tutkimuksissa on pienellä potilasmäärällä todettu vasta-aineita omalitsumabille (ks. kohta 4.8). Anti-Xolair-vasta-aineiden kliinistä merkitystä ei tunneta kovin hyvin.

Seerumitauti
Humanisoiduilla, monoklonaalisilla vasta-aineilla (myös omalitsumabilla) hoidetuissa potilaissa on ilmennyt seerumitautia ja seerumitaudin tyyppisiä reaktioita, eli viivästyneitä tyypin III allergisia reaktioita. Taustalla olevaan, mahdolliseen patofysiologiseen mekanismiin kuuluu omalitsumabivasta-ainemuodostuksesta johtuva immunokompleksien muodostuminen ja kertyminen. Oireiden alkamisajankohta on useimmiten ollut 1–5 vuorokautta ensimmäisen tai myöhempien injektioiden antamisesta, ja reaktioita on ilmennyt myös pitkään jatkuneen hoidon jälkeen. Seerumitautiin viittaavia oireita ovat mm. artriitti/nivelkivut, ihottuma (nokkosihottuma tai muunlainen ihottuma), kuume ja lymfadenopatia. Antihistamiinit ja kortikosteroidit saattavat olla hyödyksi tällaisten häiriöiden ennaltaehkäisyssä ja hoidossa, ja potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista epäillyistä oireistaan.

Churg–Straussin oireyhtymä ja hypereosinofiilinen oireyhtymä
Vaikeaa astmaa sairastavilla potilailla esiintyy harvoin hypereosinofiilistä oireyhtymää tai allergista granulomatoottista verisuonitulehdusta (Churg–Straussin oireyhtymä), joita molempia hoidetaan tavallisesti systeemisellä kortikosteroidilla.

Joskus harvoin astmalääkevalmisteita (mukaan lukien omalitsumabi) käyttävälle potilaalle voi kehittyä systeeminen eosinofilia ja verisuonitulehdus. Nämä tapahtumat ovat tavallisesti liittyneet suun kautta otettavan kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen.

Näiden potilaiden hoidossa tulee lääkärin tarkkailla merkittävän eosinofilian, vaskuliittisen ihottuman, voimistuvien keuhko-oireiden, nenän sivuontelopoikkeavuuksien, sydänkomplikaatioiden ja/tai neuropatian kehittymistä.

Omalitsumabihoidon lopettamista olisi harkittava kaikissa edellä mainituissa tapauksissa, kun immuunijärjestelmän häiriö on vaikea-asteinen.

Parasiitti-infektiot (loisinfektiot)

IgE saattaa osallistua joidenkin loisinfektioiden aikaansaamaan immunologiseen vasteeseen. Plasebokontrolloitu tutkimus allergiapotilailla, joilla oli krooninen loisinfektioriski, osoitti, että tartuntojen määrä nousi omalitsumabihoidon yhteydessä hieman, mutta infektion kulku, vaikeusaste ja potilaan hoitovaste eivät muuttuneet. Loisinfektioiden esiintyvyys koko kliinisessä ohjelmassa, jota ei suunniteltu havaitsemaan kyseisiä infektioita, oli alle 1/1 000. Varovaisuus saattaa olla tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on suuri loisinfektioriski erityisesti matkustettaessa alueille, joilla esiintyy endeemisiä loisinfektioita. Xolair-hoidon lopettamista tulee harkita, jos suositusten mukainen loishäätöhoito ei tehoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska IgE saattaa osallistua joidenkin loisinfektioiden aikaansaamaan immunologiseen vasteeseen, Xolair voi heikentää epäsuorasti loismatojen tai muiden loisinfektioiden hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.4).

Sytokromi P450-entsyymit, efflux-pumput ja proteiiniinsitoutumismekanismit eivät osallistu omalitsumabin puhdistumaan, joten lääkeaineiden välisten interaktioiden todennäköisyys on pieni. Xolairilla ei ole tehty lääke- tai rokoteinteraktiotutkimuksia. Ei ole farmakologista syytä olettaa, että astman tai kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon yleisesti määrättävillä lääkkeillä olisi yhteisvaikutuksia omalitsumabin kanssa.

Allerginen astma

Kliinisissä tutkimuksissa Xolairia käytettiin yleisesti yhdessä inhaloitavien ja suun kautta otettavien kortikosteroidien, inhaloitavien lyhytvaikutteisten ja pitkävaikutteisten beeta-agonistien, leukotrieeninsalpaajien, teofylliinien ja suun kautta otettavien antihistamiinien kanssa. Mikään ei viitannut siihen, että nämä yleisesti käytettävät astmalääkevalmisteet heikentäisivät Xolairin turvallisuutta. Xolairin käytöstä samanaikaisesti spesifisen immunoterapian (siedätyshoidon) kanssa on niukasti tietoa. Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa Xolairia annettiin yhdessä immunoterapian kanssa, Xolairin ja spesifisen immunoterapian yhteiskäytön turvallisuudessa ja tehossa ei todettu eroja verrattuna Xolair-hoitoon yksinään.

Krooninen spontaani urtikaria

Kliinisissä tutkimuksissa Xolairia käytettiin kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon yhdessä antihistamiinien (anti-H1, anti-H2) ja leukotrieenireseptorin salpaajien kanssa. Omalitsumabin turvallisuudessa ei havaittu muutoksia suhteessa sen tunnettuun turvallisuusprofiiliin allergisen astman hoidossa, kun omalitsumabia käytettiin yhdessä näiden lääkevalmisteiden kanssa. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella H2-antihistamiinit ja leukotrieenireseptorin salpaajat eivät myöskään vaikuttaneet merkittävästi omalitsumabin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Kroonisen spontaanin urtikarian kliinisiin tutkimuksiin osallistui myös 12–17-vuotiaita potilaita, jotka käyttivät omalitsumabia yhdessä antihistamiinien (anti-H1, anti-H2) ja leukotrieenireseptoriantagonistien kanssa. Alle 12-vuotiaille lapsille ei ole tehty tutkimuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja omalitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Omalitsumabi läpäisee istukan, eikä sikiölle mahdollisesti koituvaa riskiä tunneta. Omalitsumabi on aiheuttanut ikäriippuvaista verihiutaleiden määrän vähenemistä kädellisille, ja suhteellinen herkkyys oli nuorilla eläimillä suurempi (ks. kohta 5.3). Xolairia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö omalitsumabi ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat tiedot ovat osoittaneet omalitsumabin erittyvän kädellisten maitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Omalitsumabia ei saa antaa imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ihmisten fertiliteettiä koskevia tietoja omalitsumabista ei ole. Erityisissä prekliinisissä kädellisillä tehdyissä fertiliteettitutkimuksissa, parittelututkimukset mukaanlukien, ei naarailla tai uroksilla todettu fertiliteettiä heikentäviä vaikutuksia kun annettiin toistuvia annoksia omalitsumabia 75 mg/kg annoksiin asti. Lisäksi erillisessä prekliinisessä genotoksisuustutkimuksessa ei havaittu genotoksisia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Xolair-hoidolla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Allerginen astma

Yhteenveto turvallisuusprofiilista
Aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat päänsäryt ja pistokohdan reaktiot, kuten pistokohdan kipu, turvotus, punoitus, kutina. 6–12-vuotiaille lapsille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat päänsärky, kuume ja ylävatsakipu. Useimmat vaikutukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita.

Haittavaikutustaulukko
Taulukossa 4 on esitetty kliinisissä tutkimuksissa koko Xolair-hoitoa saaneessa turvallisuuspopulaatiossa havaitut haittavaikutukset MedDRAn mukaisen elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokitukset ovat: hyvin yleinen (≥1/10), yleinen (≥1/100, <1/10), melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100), harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000) ja hyvin harvinainen (<1/10 000). Myyntiluvan saamisen jälkeiseen käyttökokemukseen liittyvät haittavaikutukset on ilmoitettu esiintymistiheydellä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 4 Haittavaikutukset allergisen astman hoidossa

Infektiot	
Melko harvinaiset Harvinaiset	Faryngiitti Loisinfektio
Veri ja imukudos	
Tuntematon	Idiopaattinen trombosytopenia, vakavat tapaukset mukaanlukien

Immuunijärjestelmä	
Harvinainen	Anafylaktinen reaktio, muut vakavat allergiset tilat, anti-omalitsumabivasta-aineiden muodostus
Tuntematon	Seerumitauti, johon voi kuulua kuumetta ja lymfadenopatiaa
Hermosto	
Yleinen	Päänsärky*
Melko harvinainen	Pyörtyminen, parestesiat, uneliaisuus, heitehuimaus
Verisuonisto	
Melko harvinainen	Posturaalinen hypotensio, kasvojen punoitus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	Allerginen bronkospasmi, yskä
Harvinainen	Laryngoedeema
Tuntematon	Allerginen granulomatoottinen vaskuliitti (eli Churg–Straussin oireyhtymä)
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Ylävatsakipu**
Melko harvinainen	Ylävatsavaivat, ripuli, pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen	Valoyliherkkyys, nokkosihottuma, ihottuma, kutina
Harvinainen	Angioedeema
Tuntematon	Alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Harvinainen	Systeeminen lupus erythematosus (SLE/LED)
Tuntematon	Nivelkipu, lihaskipu, nivelturvotus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Kuume**
Yleinen	Pistokohdan reaktiot, kuten turvotus, punoitus, kipu, kutina
Melko harvinainen	Influenssan kaltaiset oireet, käsivarsien turvotus, painonnousu, uupumus

*: Hyvin yleinen 6–12-vuotiailla lapsilla
**: 6–12-vuotiailla lapsilla

Krooninen spontaani urtikaria

Yhteenveto turvallisuusprofiilista
Omalitsumabin (75 mg, 150 mg ja 300 mg neljän viikon välein) turvallisuutta ja siedettävyyttä tutkittiin 975:llä kroonista spontaania urtikariaa sairastavalla potilaalla, joista 242 sai lumelääkettä. Kaiken kaikkiaan 733 potilasta sai omalitsumabihoitoa enintään 12 viikon ajan ja 490 potilasta enintään 24 viikon ajan. Näistä 412 potilasta sai 300 mg annoksia enintään 12 viikon ajan ja 333 potilasta enintään 24 viikon ajan.

Haittavaikutustaulukko
Erillisessä taulukossa (taulukossa 5) ovat kroonisen spontaanin urtikarian hoitoa koskevat, eri annostusten ja hoitopopulaatioiden yhteydessä havaitut haittavaikutukset (merkitsevästi erilaiset riskitekijät, liitännäissairaudet, samanaikaiset lääkitykset ja iät [esim. astmatutkimuksiin osallistui 6–12-vuotiaita lapsia]).

Taulukossa 5 luetellaan haittavaikutukset (tapahtumat, joita esiintyi ≥1 %:lla potilaista hoitoryhmästä riippumatta ja ≥2 % useammin kaikissa omalitsumabihoitoryhmissä kuin lumehoidossa lääketieteellisen arvioinnin jälkeen), joita on ilmoitettu 300 mg annoksia käytettäessä kolmessa yhdistetyssä vaiheen III tutkimuksessa. Haittavaikutukset on jaettu kahteen ryhmään: 12 viikon hoitojakson aikana ilmenneisiin ja 24 viikon hoitojakson aikana ilmenneisiin.

Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokkien mukaisesti. Haittavaikutukset on luokiteltu kussakin elinjärjestelmäluokassa niiden yleisyyden mukaan yleisimmistä alkaen. Kunkin

haittavaikutuksen kohdalla mainittava yleisyysluokka perustuu seuraavaan käytäntöön: hyvin yleiset (≥1/10), yleiset (≥1/100, <1/10), melko harvinaiset (≥1/1 000, <1/100), harvinaiset (≥1/10 000, <1/1 000), hyvin harvinaiset (<1/10 000) ja yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 5 Haittavaikutukset kroonisen spontaanin urtikarian omalitsumabihoitoa (300 mg) koskevasta yhdistetystä turvallisuustietokannasta (päivä 1 – viikko 24)

12 viikkoa	**Omalitsumabitutkimukset 1, 2 ja 3, yhdistetty**		**Yleisyysluokka**
	Lume N=242	**300 mg N=412**	
Infektiot			
Sivuontelotulehdus	5 (2,1 %)	20 (4,9 %)	Yleiset
Hermosto			
Päänsärky	7 (2,9 %)	25 (6,1 %)	Yleiset
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Nivelkipu	1 (0,4 %)	12 (2,9 %)	Yleiset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Injektiokohdan reaktio*	2 (0,8 %)	11 (2,7 %)	Yleiset
24 viikkoa	**Omalitsumabitutkimukset 1 ja 3, poolattu**		**Yleisyysluokka**
	Lume N=163	300 mg N=333	
Infektiot			
Ylähengitystieinfektio	5 (3,1 %)	19 (5,7 %)	Yleiset

* Injektiokohdan reaktiot otettiin mukaan huolimatta siitä, että ero lumeeseen ei ollut 2 %, sillä kaikilla tapauksilla arvioitiin olevan syy-yhteys tutkimushoitoon.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus allergisen astman ja kroonisen spontaanin urtikarian hoidossa

Kroonista spontaania urtikariaa koskevista kliinisistä tutkimuksista ei saatu merkittävää tietoa, jonka perusteella jäljempänä olevia kohtia pitäisi muokata.

Immuunijärjestelmä
Tarkemmat tiedot, ks. kohta 4.4.

Anafylaksia
Anafylaktiset reaktiot olivat kliinisissä tutkimuksissa harvinaisia. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisten tietojen osalta turvallisuustietokannasta tehdyllä kumulatiivisella haulla löytyi kuitenkin yhteensä 898 anafylaksiatapausta. Tämä tarkoittaa noin 0,2 % raportointitiheyttä, kun arvioitu altistuminen on 566 923 potilashoitovuotta.

Valtimotromboemboliset tapahtumat (ATE)
Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja ei-kokeellisen tutkimuksen välianalyysissä on havaittu numeerista epätasapainoa ATE:n suhteen. Seuraavien valtimotromboembolisten päätetapahtumien ilmaantuvuudesta kerättiin tietoa analyysia varten: aivohalvaukset, ohimenevät aivojen verenkiertohäiriöt, sydäninfarktit, epävakaa rasitusrintakipu ja kardiovaskulaarisista syistä johtuvat kuolemantapaukset (mukaan lukien tuntemattomasta syystä johtuvat kuolemantapaukset). Ei-kokeellisen tutkimuksen loppuanalyysissä, ATE:n ilmaantuvuus 1 000 potilasvuotta kohden oli 7,25 (115/15 286 potilasvuotta) Xolairilla saaneilla potilailla ja 5,12 (51/9 963 potilasvuotta) potilailla, jotka eivät saaneet Xolairia. Lähtötason kardiovaskulaaririskitekijöitä kontrolloivassa monimuuttuja-analyysissä riskisuhde oli 1,32 (95 % luottamusväli 0,91-1,91). Erillisessä yhdistettyjen tutkimusten analyysissä, johon otettiin mukaan kaikki vähintään 8 viikkoa kestäneet satunnaistetut, kaksoissokkoutetut ja lumekontrolloidut kliiniset tutkimukset, ATE:n ilmaantuvuus 1 000 potilasta

kohden oli 2,69 (5/1 856 potilasvuotta) Xolairilla hoidettujen potilaiden ryhmässä ja 2,28 (4/1 680 potilasvuotta) lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmässä (esiintymissuhde 1,13, 95 % luottamusväli 0,24–5,71).

Trombosyytit
Kliinisissä tutkimuksissa joidenkin potilaiden trombosyyttiarvot olivat normaalien laboratorioarvojen vaihteluvälin alapuolella. Näihin muutoksiin ei liittynyt verenvuotoja eikä hemoglobiiniarvon laskua. Ihmiselle (yli 6-vuotiaille potilaille) ei ole raportoitu ilmenneen sitkeää trombosyyttiarvojen laskua, jota on havaittu kädellisissä (ks. kohta 5.3); tosin myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu idiopaattista trombosytopeniaa yksittäisinä tapauksina, vakavat tapaukset mukaan lukien.

Loisinfektiot
Lievä, mutta tilastollisesti ei-merkitsevä infektioriskin suureneminen osoitettiin plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, joka tehtiin omalitsumabilla allergiapotilaille, joilla oli krooninen loisinfektioriski. Infektioiden kulku, vaikeusaste ja potilaan infektion hoitovaste eivät muuttuneet (ks. kohta 4.4).

Systeeminen lupus erythematosus
Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu systeemistä lupus erythematosusta (SLE/LED) potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea astma tai krooninen spontaani urtikaria. SLE:n patogeneesia ei tunneta hyvin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurinta siedettyä Xolair-annosta ei ole määritetty. Potilaille on annettu kerta-annoksena laskimoon jopa 4 000 mg ilman merkkejä annosta rajoittavasta toksisuudesta. Suurin potilaille annettu kumulatiivinen annos oli 44 000 mg 20 viikon aikana, eikä tämä annos aiheuttanut odottamattomia akuutteja haittavaikutuksia.

Jos yliannostusta epäillään, on potilaan tilaa seurattava mahdollisten poikkeavien merkkien tai oireiden varalta. Potilaan on hakeuduttava lääkärin hoitoon, ja asianmukaisiin hoitotoimiin on ryhdyttävä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, muut systeemisesti käytettävät obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, ATC-koodi: R03DX05

Omalitsumabi on yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu selektiivisesti ihmisen immunoglobuliini E:hen (IgE). Kyseessä on IgG1-kappavasta-aine, jossa on ihmiseltä peräisin oleva kantaosa ja hiiriperäisestä, IgE:hen sitoutuvasta vasta-aineesta peräisin olevat täydennys- ja määriteosat.

Allerginen astma

Vaikutusmekanismi
Omalitsumabi sitoutuu IgE:hen ja estää IgE:tä sitoutumasta basofiilien ja syöttösolujen suuren affiniteetin IgE-reseptoreihin (FcεRI). Siten se vähentää vapaata IgE:tä, joka voisi laukaista allergisen reaktion. Omalitsumabihoito aiheutti atooppisissa henkilöissä basofiilien FcεRI-reseptorien huomattavaa vaimennussäätelyä.

Farmakodynaamiset vaikutukset
Histamiinin vapautuminen Xolair-hoitoa saaneilta henkilöiltä eristetyistä basofiileista *in vitro* allergeenistimulaation jälkeen väheni noin 90 % hoitoa edeltäneisiin lukuihin verrattuna.

Kliinisissä tutkimuksissa allergista astmaa sairastavilla potilailla seerumin vapaan IgE:n pitoisuus väheni annosriippuvaisesti tunnin sisällä ensimmäisen annoksen antamisesta, ja vaikutus säilyi antojen välillä. Vuoden kuluttua Xolair-hoidon lopettamisesta IgE-pitoisuudet olivat palanneet hoitoa edeltäneelle tasolle, eikä niissä havaittu rebound-vaikutusta lääkityksen lopettamisvaiheen jälkeen.

Krooninen spontaani urtikaria

Vaikutusmekanismi
Omalitsumabi sitoutuu IgE:hen ja pienentää vapaan IgE:n pitoisuutta, mikä johtaa solujen IgE-reseptorien (FcεRI) ilmenemisen vähenemiseen soluissa. Ei ole täysin tiedossa, miten tämä lievittää kroonisen spontaanin urtikarian oireita.

Farmakodynaamiset vaikutukset
Kliinisissä tutkimuksissa kroonista spontaania urtikariaa sairastavilla potilailla vapaan IgE:n maksimisuppressio havaittiin 3 päivän kuluttua ensimmäisestä ihon alle annetusta annoksesta. Kun valmistetta annettiin toistuvasti kerran 4 viikon välein, antoa edeltävä vapaan IgE:n pitoisuus seerumissa pysyi vakaana 12–24 hoitoviikon ajan. Omalitsumabin käytön lopettamisen jälkeen vapaan IgE:n pitoisuus suureni kohti hoitoa edeltävää tasoa 16 viikon hoidottoman seurantajakson aikana.

Kliininen teho ja turvallisuus astman hoidossa

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret
Xolairin tehokkuus ja turvallisuus osoitettiin 28 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimus 1), johon osallistui 419 potilasta, joilla oli vaikea allerginen astma. Potilaat olivat 12–79-vuotiaita, heillä oli heikentynyt keuhkojen toiminta (FEV_1 40–80 % normaalista) ja heidän astmaoireensa pysyivät huonosti hallinnassa siitä huolimatta, että he käyttivät suuria annoksia inhaloitavia kortikosteroideja ja pitkävaikutteista beeta2-agonistia. Tutkimukseen sopivilla potilailla oli ollut useita astman pahenemisvaiheita, jotka olivat vaatineet systeemistä kortikosteroidihoitoa, tai he olivat joutuneet sairaalahoitoon tai ensiapuun vaikean astman pahenemisen takia edellisen vuoden aikana siitä huolimatta, että he saivat jatkuvasti suuria annoksia inhaloitavia kortikosteroideja ja pitkävaikutteista beeta2-agonistia. Xolairia tai plaseboa annettiin ihon alle lisälääkkeenä >1 000 mikrog beklometasonidipropionaatin (tai vastaavan) ja pitkävaikutteisen beeta2-agonistin kanssa. Sallittuja ylläpitohoitoja olivat suun kautta otettavat kortikosteroidit (22 % potilaista), teofylliini (27 % potilaista) ja leukotrieeninsalpaajat (35 % potilaista).

Ensisijainen päämuuttuja oli systeemistä kortikosteroidihoitoa vaativien astman pahenemisvaiheiden esiintyvyys. Omalitsumabi vähensi sitä 19 % ($p = 0,153$). Muita muuttujia, jotka osoittivat Xolairin tilastollisesti merkitsevästi paremmaksi ($p<0,05$), olivat vaikeiden pahenemisvaiheiden (joissa potilaan keuhkojen toiminta oli alle 60 % potilaan parhaasta arvosta ja vaati hoitoa systeemisillä kortikosteroideilla) väheneminen, astmaan liittyvien päivystyskäyntien (sairaalahoito, ensiapu ja lääkärikäynnit ilman ajanvarausta) väheneminen sekä lääkärin yleisarvion hoidon tehokkuudesta, astmaan liittyvän elämänlaadun (AQL), astman oireiden ja keuhkojen toiminnan paraneminen.

Alaryhmäanalyysissä Xolair-hoidosta oli enemmän kliinisesti merkitsevää hyötyä potilaille, joiden

kokonais-IgE oli ennen hoidon aloittamista ≥76 IU/ml. Näissä potilaissa Xolair vähensi tutkimuksessa 1 astman pahenemisvaiheiden esiintymistä 40 % (p = 0,002). Sen lisäksi potilaille, joiden kokonais-IgE oli ≥76 IU/ml, saatiin useammin kliinisesti merkitsevä vaste Xolairille vaikean astman hoidossa. Taulukossa 6 on esitetty tutkimuksen 1 tulokset.

Taulukko 6 Tutkimuksen 1 tulokset

	Tutkimuksen 1 koko populaatio	
	Xolair n=209	Plasebo n=210
Astman pahenemisvaiheet		
28 viikon jaksoa kohti	0,74	0,92
vähenemisprosentti, esiintyvyyssuhde p-arvo	19,4 %, p = 0,153	
Vaikeat astman pahenemisvaiheet		
28 viikon jaksoa kohti	0,24	0,48
vähenemisprosentti, esiintyvyyssuhde p-arvo	50,1 %, p = 0,002	
Käynnit päivystyspoliklinikalla		
28 viikon jaksoa kohti	0,24	0,43
vähenemisprosentti, esiintyvyyssuhde p-arvo	43,9 %, p = 0,038	
Lääkärin yleisarvio		
Hoitoon vastanneet (%)	60,5 %	42,8 %
p-arvo**	<0,001	
AQL-pisteiden paraneminen		
Potilaat (%), joilla pisteet paranivat ≥0,5	60,8 %	47,8 %
p-value	0,008	

* oireet paranivat selvästi tai saatiin hallintaan täysin
** arvioinnin kokonaisjakauman p-arvo

Tutkimuksessa 2 arvioitiin Xolairin tehokkuutta ja turvallisuutta 312 potilaalla, joilla oli vaikea allerginen astma ja jotka vastasivat tutkimuksessa 1 käytettyä populaatiota. Tässä avoimessa tutkimuksessa Xolair-hoito vähensi kliinisesti merkitsevien astman pahenemisvaiheiden määrää 61 % verrattuna tavanomaiseen astman hoitoon.

Xolairin tehokkuutta ja turvallisuutta arvioitiin lisäksi neljässä 28–52 viikkoa kestäneessä laajassa plasebokontrolloidussa supportiivisessa tutkimuksessa. Niissä oli 1 722 aikuista ja nuorta (tutkimukset 3, 4 5 ja 6), joilla oli vaikea ja jatkuva astma. Useimpien potilaiden oireet eivät olleet riittävästi hallinnassa, mutta he saivat vähemmän samanaikaisia astmahoitoja kuin tutkimuksiin 1 ja 2 osallistuneet potilaat. Tutkimuksissa 3–5 astman paheneminen oli ensisijainen muuttuja. Tutkimuksessa 6 arvioitiin pääasiassa muutosta inhaloitavien kortikosteroidien tarpeessa.

Tutkimuksissa 3, 4 ja 5 Xolairilla hoidetuilla potilailla oli 37,5 % (p = 0,027), 40,3 % (p<0,001) ja 57,6 % (p<0,001) vähemmän astman pahenemisvaiheita plaseboon verrattuna.

Tutkimuksessa 6 merkitsevästi useamman vaikeaa allergista astmaa sairastavan potilaan flutikasoniannos pystyttiin pienentämään tasolle ≤500 mikrog/vrk ilman astmaoireiden hallinnan

heikkenemistä Xolair-ryhmässä (60,3 %) kuin plaseboryhmässä (45,8 %, p<0,05).

Elämänlaadun pisteet laskettiin Juniperin astmaan liittyvällä elämänlaatukyselylomakkeella. Kaikissa kuudessa tutkimuksessa Xolair-hoitoa saaneiden potilaiden elämänlaatu parani lähtötilanteesta tilastollisesti merkitsevästi plasebo- tai kontrolliryhmien potilaisiin verrattuna.

Lääkärin yleisarvio hoidon tehokkuudesta:
Lääkärin yleisarvio tehtiin viidessä edellä mainituista tutkimuksista. Kyseessä oli hoitavan lääkärin tekemä laaja arvio astmaoireiden hallinnasta. Lääkäri pystyi ottamaan huomioon seuraavat tekijät: uloshengityksen huippuvirtaus (PEF), päivällä ja yöllä esiintyvät oireet, lisälääkkeiden käyttö, spirometria ja pahenemisvaiheet. Kaikissa viidessä tutkimuksessa merkitsevästi suurempi osa Xolair-hoitoa kuin plaseboa saaneista potilaista sai joko astmaoireiden merkitsevän lievittymisen tai täydellisen hallinnan.

6–12-vuotiaat lapset
Pääasiallista tukea Xolair-valmisteen teholle ja turvallisuudelle 6-12-vuotiaiden potilasryhmässä on saatu yhdestä satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumelääkekontrolloidusta monikeskustutkimuksesta (tutkimus 7).

Tutkimus 7 oli lumelääkekontrolloitu tutkimus, jossa oli mukana tietty alaryhmä (n=235) tämänhetkisen käyttöaiheen mukaan valittuja potilaita, joita hoidettiin suuriannoksisella inhaloitavalla kortikosteroidilla (flutikasoni ≥500 mikrog/päivä) ja pitkävaikutteinen beeta-agonisti.

Kliinisesti merkitsevä paheneminen määriteltiin astmaoireiden pahenemisena, minkä tutkijalääkäri arvioi kliinisesti ja joka vaati alkutilanteen inhaloitavan kortikosteroidiannoksen kaksinkertaistamista vähintään 3 vuorokauden ajaksi tai akuuttihoitona annettavan systeemisen (suun kautta otettavan tai laskimoon annettavan) kortikoidilääkityksen käyttöä vähintään 3 päivän ajan.

Tietyssä alaryhmässä, jossa potilaita hoidettiin suuriannoksisella inhaloitavalla kortikosteroidilla, esiintyi astman pahenemisvaiheita tilastollisesti merkitsevästi vähemmän omalitsumabi-ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä. Viikolla 24 hoitoryhmien välinen ero esiintyvyydessä vastasi 34 %:n vähenemistä omalitsumabipotilailla suhteessa lumelääkkeeseen (esiintyvyyssuhde 0,662, p = 0,047). Toisen 28 viikon kaksoissokkoutetun jakson aikana hoitorymien välinen esiintyvyysero vastasi 63 %:n vähenemistä omalitsumabipotilailla suhteessa lumelääkkeeseen (esiintyvyyssuhde 0,37, p<0,001).

52 viikon mittaisen, kaksoisokkoutetun hoitojakson aikana (sisältäen 24 viikon kiinteäannoksisen steroidijakson ja 28 viikon sopeutetun annoksen steroidijakson) hoitoryhmien pahenemisvaiheiden esiintyvyydessä havaittiin 50 %:n suhteellinen väheneminen omalitsumabipotilailla (esiintyvyyssuhde 0,504, p<0,001).

52 viikon mittaisen hoitojakson lopussa todettiin beeta-agonisti-kohtauslääkityksen käytön vähentyneen enemmän omalitsumabiryhmässä verrattuna lumeryhmään, joskin ero hoitoryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kun 52 viikkoa kestäneen, kaksoissokkoutetun hoitojakson lopussa suoritettiin hoidon tehon kokonaisarviointi vaikeaa astmaa sairastavien potilaiden alaryhmässä, jotka olivat saaneet suuriannoksista inhaloitavaa kortikosteroidia yhdistettynä pitkävaikutteiseen beeta-agonistiin, oli ”erinomaisen” hoitotehon saavuttaneiden potilaiden lukumäärä suurempi, ja ”kohtuullisen” tai ”huonon” hoitotehon saavuttaneiden potilaiden lukumäärä pienempi omalitsumabiryhmässä verrattuna lumeryhmään. Ryhmien välinen ero oli tilastollisesti merkitsevä (p<0,001). Potilaiden omakohtaisessa elämänlaatuarvioinnissa ei puolestaan ollut eroa omalitsumabi- ja lumeryhmän välillä.

Kliininen teho ja turvallisuus kroonisen spontaanin urtikarian hoidossa

Omalitsumabin teho ja turvallisuus osoitettiin kahdessa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (tutkimukset 1 ja 2) kroonista spontaania urtikariaa sairastavilla potilailla,

joiden oireet eivät olleet hävinneet hyväksyttyjen H1-antihistamiiniannosten käytöstä huolimatta. Kolmannessa tutkimuksessa (tutkimus 3) arvioitiin pääasiassa omalitsumabin turvallisuutta kroonista spontaania urtikariaa sairastavilla potilailla, joiden oireet eivät olleet hävinneet H1-antihistamiinihoidosta (enintään nelinkertainen hyväksytty annos) ja H2-antihistamiinihoidosta ja/tai leukotrieenireseptoriantagonistihoidosta huolimatta. Kolmeen tutkimukseen otettiin 975 iältään 12–75-vuotiasta potilasta (ikäkeskiarvo 42,3 vuotta; 39 potilasta 12–17 vuotta, 54 potilasta ≥65 vuotta; 259 miestä ja 716 naista). Kaikilla potilailla oli oltava riittämätön oireiden hallinta viikoittaisilla urtikaria-aktiivisuuspisteillä eli UAS7-asteikolla mitattuna (≥16 asteikolla 0–42) ja kutinan viikoittainen vaikeusastepistemäärä ≥8 (asteikolla 0–21, UAS7-asteikon osa) seitsemän päivän ajan ennen satunnaistamista huolimatta siitä, että he olivat käyttäneet antihistamiinia jo vähintään kahden viikon ajan.

Tutkimuksissa 1 ja 2 kutinan viikoittaisten vaikeusastepisteiden keskiarvo oli lähtötilanteessa 13,7–14,5 ja UAS7-pistekeskiarvo 29,5 tutkimuksessa 1 ja 31,7 tutkimuksessa 2. Turvallisuustutkimuksessa 3 kutinan viikoittaisten vaikeusastepisteiden keskiarvo oli potilailla lähtötilanteessa 13,8 ja UAS7-pistekeskiarvo 31,2. Kaikissa kolmessa tutkimuksessa potilaat ilmoittivat käyttäneensä kroonisen spontaanin urtikarian oireisiin keskimäärin 4–6 lääkettä (myös H1-antihistamiineja) ennen tutkimukseen osallistumista. Potilaille annettiin 75 mg, 150 mg tai 300 mg omalitsumabiannoksia tai lumelääkettä injektiona ihon alle 4 viikon välein 24 viikon ajan tutkimuksessa 1 ja 12 viikon ajan tutkimuksessa 2 ja 300 mg omalitsumabia tai lumelääkettä injektiona ihon alle 4 viikon välein 24 viikon ajan tutkimuksessa 3. Kaikkiin tutkimuksiin kuului 16 viikon pituinen hoidoton seurantajakso.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kutinan viikoittaisten vaikeusastepisteiden muutos lähtötilanteesta viikolle 12. Omalitsumabi (300 mg) pienensi pistemäärää 8,55–9,77 pisteellä ($p<0,0001$) verrattuna 3,63–5,14 pisteen pienenemiseen lumeryhmässä (ks. taulukko 7). Tilastollisesti merkitseviä tuloksia havaittiin myös UAS7≤6 vasteprosenteissa (viikolla 12), jotka olivat suurempia 300 mg -hoitoryhmissä (52–66 %, $p<0,0001$) kuin lumeryhmissä (11–19 %). Täydellisen vasteen (UAS7=0) saavutti 34–44 % ($p<0,0001$) 300 mg annoksia saaneista potilaista verrattuna lumeryhmiin (5–9%). 300 mg -hoitoryhmien potilailla oli keskimäärin eniten angioedeemavapaita päiviä viikoilla 4–12 (91,0–96,1 %; $p<0,001$) verrattuna lumeryhmiin (88,1–89,2 %). DLQI (Dermatology Life Quality Index) -kokonaispistemäärän keskimuutos lähtötilanteesta viikolle 12 oli suurempi 300 mg -hoitoryhmissä ($p<0,001$) kuin lumeryhmissä. Pistemäärä kohentui 9,7–10,3 pisteellä verrattuna 5,1–6,1 pisteeseen vastaavissa lumeryhmissä.

Taulukko 7 Kutinan viikoittaisten vaikeusastepisteiden muutos lähtötilanteesta viikolle 12 tutkimuksissa 1, 2 ja 3 (korjattu hoitoaikomuspopulaatio*)

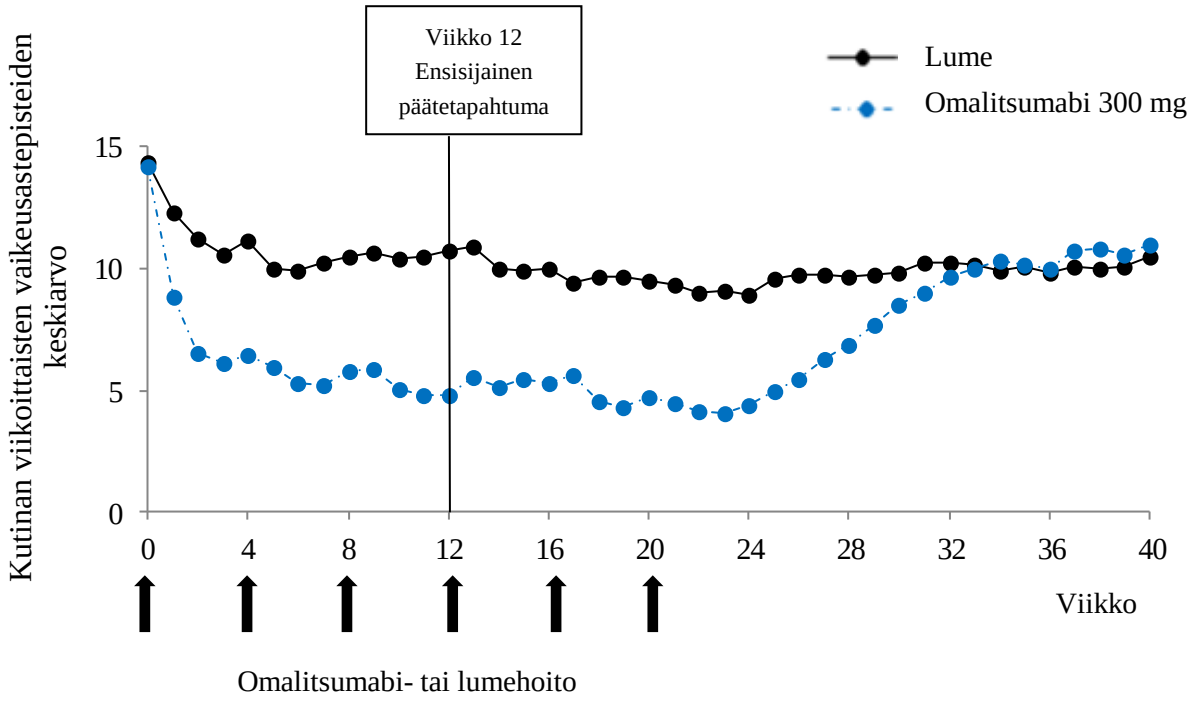
	Lume	Omalitsumabi 300 mg
Tutkimus 1		
N	80	81
Keskiarvo (keskihajonta)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Pienimmän neliösumman keskiarvojen ero vs. lume[1]	-	-5,80
Eron 95 % luottamusväli	-	-7,49, -4,10
P-arvo vs. lume[2]	-	< 0,0001
Tutkimus 2		
N	79	79
Keskiarvo (keskihajonta)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Pienimmän neliösumman keskiarvojen ero vs. lume[1]	-	-4,81
Eron 95 % luottamusväli	-	-6,49, -3,13
P-arvo vs. lume[2]	-	< 0,0001
Tutkimus 3		
N	83	252
Keskiarvo (keskihajonta)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Pienimmän neliösumman keskiarvojen ero vs. lume[1]	-	-4,52
Eron 95 % luottamusväli	-	-5,97, -3,08
P-arvo vs. lume[2]	-	< 0,0001

*Korjattuun hoitoaikomuspopulaatioon kuuluivat kaikki potilaat, jotka satunnaistettiin ja jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä.
Lähtötilanteen jälkeen mitattuja arvoja käytettiin korvaamaan myöhemmistä mittauskohdista puuttuvia tietoja.
[1] Pienimmän neliösumman keskiarvo arvioitiin ANCOVA-mallilla. Ositteet olivat kutinan viikoittaiset vaikeusastepisteet lähtötilanteessa (<13 vs. ≥13) ja paino lähtötilanteessa (<80 kg vs. ≥80 kg).
[2] p-arvo perustuu ANCOVA-t-testiin.

Kuvassa 1 esitetään kutinan viikoittaisten vaikeusastepisteiden keskiarvo suhteessa aikaan tutkimuksessa 1. Kutinan viikoittaisten vaikeusastepisteiden keskiarvo pieneni merkitsevästi. Noin viikolla 12 havaittu maksimivaikutus säilyi 24 viikon hoitojakson ajan. Tulokset olivat samaa luokkaa tutkimuksessa 3.

Kaikissa kolmessa tutkimuksessa kutinan viikoittaisten vaikeusastepisteiden keskiarvo suureni vaiheittain 16 viikon hoidottoman seurantajakson aikana samalla, kun oireet uusiutuivat. Seurantajakson lopussa keskiarvot olivat samaa luokkaa kuin lumeryhmässä mutta pienempiä kuin vastaavat lähtökeskiarvot.

Kuva 1 Kutinan viikoittaisten vaikeusastepisteiden keskiarvo suhteessa aikaan tutkimuksessa 1 (korjattu hoitoaikomuspopulaatio)



Teho 24 hoitoviikon jälkeen
Viikolla 24 havaittujen tehotulosten suuruusluokka oli verrattavissa viikolla 12 havaittuihin tuloksiin: Kutinan viikoittainen vaikeusastepistemäärä pieneni lähtötilanteesta 300 mg annoksilla keskimäärin 9,8 pistettä tutkimuksessa 1 ja keskimäärin 8,6 pistettä tutkimuksessa 3. Niiden potilaiden osuus, joiden UAS7 oli ≤6, oli 61,7 % tutkimuksessa 1 ja 55,6 % tutkimuksessa 3. Täydellinen vaste (UAS7=0) saatiin 48,1 %:lle potilaista tutkimuksessa 1 ja 42,5 %:lle potilaista tutkimuksessa 3. Kaikissa p oli <0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen.

Omalitsumabioihdon uudelleen aloittamisesta on kliinistä kokemustavähän.

Kliinisten tutkimusten tiedot nuorista (12–17-vuotiaita) koostuivat yhteensä 39 potilaasta, joista 11 sai 300 mg annoksia. Yhdeksän potilaan osalta on tulokset annoksella 300 mg viikon 12 kohdalla ja kuuden potilaan osalta viikon 24 kohdalla. Tulokset näyttävät omalitsumabihoitovasteen olevan samaa luokkaa kuin aikuispopulaatiossa. Kutinan viikottaisten vaikeusastepisteiden keskiarvon keskimääräinen muutos lähtötilanteesta osoitti 8,25 pisteen vähenemisen viikolla 12 ja 8,95 pisteen vähenemisen viikolla 24. Vastesuhteet olivat: 33 % viikolla 12 ja 67 % viikolla 24 (UAS7=0) ja 56 % viikolla 12 ja 67 % viikolla 24 (UAS7≤6).

5.2 Farmakokinetiikka

Omalitsumabin farmakokinetiikkaa on tutkittu aikuisilla ja nuorilla potilailla, joilla on allerginen astma, sekä kroonista spontaania urtikariaa sairastavissa aikuisissa ja nuorissa. Omalitsumabin yleinen farmakokinetiikka on samanlaista näissä populaatioissa.

Imeytyminen

Ihon alle annon jälkeen omalitsumabi imeytyy siten, että sen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 62 %. Kun astmaa tai kroonista spontaania urtikariaa sairastaville aikuisille ja nuorille annettiin ihon alle kerta-annos omalitsumabia, se imeytyi hitaasti, ja huippupitoisuudet seerumissa saavutettiin keskimäärin 6–8 vuorokaudessa. Astmapotilaista mitatuttoistuvasti annetun

omalitsumabin AUC-arvot olivat vakaassa tilassa päivän 0 ja päivän 14 välillä jopa kuusinkertaiset verrattuna ensimmäisen annoksen jälkeen mitattuihin arvoihin.

Omalitsumabin farmakokinetiikka on lineaarinen, kun annokset ovat yli 0,5 mg/kg. Neljän viikon välein annettujen 75 mg, 150 mg ja 300 mg annosten jälkeen omalitsumabin minimipitoisuudet seerumissa suurenivat suhteessa annokseen potilaissa, joilla oli krooninen spontaani urtikaria.

Omalitsumabin seerumin pitoisuus/aika-kuvaajat olivat samanlaiset, kun annettiin kylmäkuivattuna tai injektionesteenä valmistettua Xolairia.

Jakautuminen

In vitro omalitsumabi muodostaa IgE:n kanssa pienehköjä komplekseja. *In vitro* tai *in vivo* ei ole havaittu sakkautuneita komplekseja eikä molekyylipainoltaan yli miljoonan daltonin komplekseja. Populaatiofarmakokinetiikan perusteella omalitsumabin jakautuminen oli samanlaista allergista astmaa ja kroonista spontaania urtikariaa sairastavissa potilaissa. Ihon alle annon jälkeen näennäinen jakautumistilavuus oli astmapotilaissa 78 ± 32 ml/kg.

Eliminaatio

Omalitsumabi eliminoituu IgG-puhdistumaprosessien kautta sekä sitoutumalla spesifisesti kohdeligandinsa IgE:hen ja muodostamalla komplekseja sen kanssa. IgG eliminoituu maksan kautta siten, että retikuloendoteliaalijärjestelmä ja endoteelisolut hajottavat sen. IgG erittyy myös sellaisenaan sappeen. Astmapotilaissa omalitsumabin eliminoitumisen puoliintumisaika seerumissa oli keskimäärin 26 vuorokautta, ja sen näennäinen puhdistuma oli keskimäärin 2,4 ± 1,1 ml/kg/vrk. Painon kaksinkertaistuminen suurensi näennäisen puhdistuman noin kaksinkertaiseksi. Populaatiofarmakokineettisten simulaatioiden perusteella kroonista spontaania urtikariaa sairastavien potilaiden seerumissa omalitsumabin vakaan tilan eliminaation puoliintumisaika seerumissa oli keskimäärin 24 päivää ja vakaan tilan näennäinen puhdistuma 3,0 ml/kg/vrk, kun potilas painaa 80 kg.

Potilasryhmiin liittyvät tekijät

Astmapotilaat
Omalitsumabin populaatiofarmakokinetiikka analysoitiin demografisten ominaisuuksien vaikutusten arvioimiseksi. Näiden niukkojen tietojen analyysit viittasivat siihen, ettei annoksen muuttaminen astmapotilaita hoidettaessa ole tarpeen iän (6-76 vuotta), rodun tai etnisen alkuperän, sukupuolen tai painoindeksin perusteella (ks. kohta 4.2).

Kroonista spontaania urtikariaa sairastavat potilaat
Demografisten tekijöiden ja muiden tekijöiden vaikutuksia omalitsumabialtistukseen arvioitiin populaatiofarmakokinetiikan perusteella. Myös kovariaattivaikutuksia arvioitiin analysoimalla omalitsumabipitoisuuksien ja kliinisten vasteiden suhdetta. Analyysit viittaavat siihen, että annosmuutokset eivät ole tarpeen kroonista spontaania urtikariaa sairastaville potilaille iän (12-75 vuotta), rodun tai etnisen taustan, sukupuolen, painon, painoindeksin, lähtötilanteen IgE-pitoisuuden, FcεRI-autovasta-aineiden eikä H2-antihistamiinien tai leukotrieenireseptoriantagonistien samanaikaisen käytön perusteella.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta
Farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia tietoja ei ole allergista astmaa tai kroonista spontaania urtikariaa sairastavista potilaista, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Omalitsumabin turvallisuutta on tutkittu cynomolgus-apinoilla, koska omalitsumabi sitoutuu cynomolgus-apinoiden ja ihmisen IgE:hen samankaltaisella affiniteetilla. Joistakin apinoista havaittiin

omalitsumabivasta-aineita, kun lääkettä annettiin toistuvasti ihon alle tai laskimoon. Ilmeistä toksisuutta, kuten immuunikompleksivälitteisiä sairauksia tai komplementista riippuvaa sytotoksisuutta, ei kuitenkaan havaittu. Cynomolgus-apinoista ei havaittu viitteitä syöttösolujen degranulaation aiheuttamiin anafylaktisiin reaktioihin.

Pitkäaikaisesti annettu omalitsumabi aina annoksiin 250 mg/kg asti (vähintään 14-kertainen annos suhteessa suositusannostaulukon mukaiseen suurimpaan suositeltuun kliiniseen annokseen laskettuna milligrammoina/kg) oli hyvin siedettyä kädellisillä (aikuisilla ja nuorilla eläimillä). Poikkeus oli annoksesta ja iästä riippuva verihiutalearvojen lasku, jota havaittiin etenkin nuorissa eläimissä. Seerumin lääkeainepitoisuus, joka pienensi lähtötason verihiutalearvon puoleen aikuisissa cynomolgus-apinoissa, oli noin 4-20-kertainen suurimpiin odotettavissa oleviin kliinisiin seerumin pitoisuuksiin verrattuna. Lisäksi cynomolgus-apinoissa havaittiin pistoskohdan akuutteja verenvuotoja ja tulehduksia.

Omalitsumabilla ei ole tehty virallisia karsinogeenisuustutkimuksia.

Cynomolgus-apinoilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ihon alle annetut enintään 75 mg/kg:n annokset/viikko (vähintään 8-kertainen annos suhteessa suurimpaan suositeltuun kliiniseen annokseen laskettuna milligrammoina/kg neljän viikon aikana) eivät olleet toksisia emolle eivätkä sikiölle eikä niillä ollut teratogeenista vaikutusta, kun niitä annettiin koko organogeneesin ajan. Niillä ei myöskään ollut haittavaikutuksia sikiön tai vastasyntyneen kasvuun, kun niitä annettiin tiineyden myöhäisvaiheessa sekä synnytyksen ja imetyksen aikana.

Omalitsumabi erittyy rintamaitoon cynomolgus-apinoissa. Omalitsumabin pitoisuus maidossa oli 0,15 % emon seerumissa havaittavasta pitoisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Sakkaroosi
L-histidiini
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
Polysorbaatti 20

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

Käyttöönvalmistuksen jälkeen

Käyttövalmiin lääkevalmisteen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 8 tunnin ajalta 2°C – 8°C:n lämpötilassa ja 4 tunnin ajalta 30°C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta käyttövalmis lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat kuitenkin yleensä enintään 8 tuntia 2°C – 8°C:n lämpötilassa tai 2 tuntia 25°C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).
Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektiopullossa oleva kuiva-aine: Kirkas, väritön, tyypin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa butyylikumitulppa ja sininen nostokorkki.

Liuotinampulli: Kirkas, väritön, tyypin I lasista valmistettu ampulli, joka sisältää 2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

Pakkauksessa on yksi injektiopullo kuiva-ainetta ja yksi ampulli injektionesteisiin käytettävää vettä, ja kerrannaispakkaukset sisältävät 4 (neljä 1+1 pakkausta) tai 10 (kymmenen 1+1 pakkausta) injektiopulloa kuiva-ainetta ja ampullia injektionesteisiin käytettävää vettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Xolair 150 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten toimitetaan yhteen käyttökertaan tarkoitetussa injektiopullossa.

Mikrobiologiselta kannalta käyttövalmis lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi (ks. kohta 6.3).

Kylmäkuivatun lääkevalmisteen liuottaminen kestää 15-20 minuuttia ja joissakin tapauksissa jopa kauemmin. Käyttövalmis lääkevalmiste on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai haalean ruskeankeltainen liuos. Injektiopullon reunoille voi muodostua hieman pieniä ilmakuplia tai vaahtoa. Käyttövalmiin lääkevalmisteen viskositeetin takia varmista, että vedät kaiken liuoksen injektiopullosta ennen kuin poistat ruiskusta ilmaa tai ylimääräistä liuosta, jotta ruiskuun jäisi 1,2 ml.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. lokakuuta 2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. kesäkuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xolair 75 mg injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 0,5 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 75 mg omalitsumabia*.

*Omalitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjan (CHO) nisäkässolulinjassa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai haalean ruskeankeltainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xolair on tarkoitettu aikuisten, nuorten ja lasten (6-12-vuotiaiden) hoitoon.

Xolair-hoitoa tulisi harkita vain potilaille, joilla on todistettavasti IgE (immunoglobuliini E) -välitteinen astma (ks. kohta 4.2).

Aikuiset ja nuoret (12-vuotiaat ja vanhemmat)

Xolair on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean, jatkuvan allergisen astman oirekontrollin parantamiseksi potilaille, joilla on positiivinen ihotesti tai *in vitro* -reaktiivisuus ympärivuotiselle aeroallergeenille, heikentynyt keuhkojen toiminta (FEV_1 <80 %), toistuvia päiväaikaisia oireita tai yöaikaisia heräämisiä, ja joilla on useita dokumentoituja vaikeita astman pahenemisvaiheita päivittäisestä suuriannoksisesta inhaloitavasta kortikosteroidihoidosta ja pitkävaikutteisesta inhaloitavasta $beeta_2$-agonistista huolimatta.

Lapset (6-12-vuotiaat)

Xolair on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean, jatkuvan allergisen astman oirekontrollin parantamiseksi potilaille, joilla on positiivinen ihotesti tai *in vitro* -reaktiivisuus ympärivuotiselle aeroallergeenille ja usein esiintyviä päiväaikaisia oireita tai heräilyä öisin ja joilla on useita dokumentoituja vaikeita astman pahenemisvaiheita päivittäisestä suuriannoksisesta inhaloitavasta kortikosteroidihoidosta ja pitkävaikutteisesta inhaloitavasta $beeta_2$-agonistista huolimatta.

4.2 Annostus ja antotapa

Xolair-hoidon saa aloittaa vain vaikean ja jatkuvan astman diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Xolairin sopiva annos ja antoväli määräytyvät ennen hoidon aloittamista mitatun lähtötason IgE-arvon (IU/ml) ja potilaan painon (kg) perusteella. Sopivan annoksen löytämiseksi tulee potilaan IgE-taso mitata millä tahansa kaupallisesti saatavana olevalla seerumin kokonais-IgE-testillä ennen ensimmäisen annoksen antoa. Näiden määritysten perusteella jokaisena antokertana voidaan tarvita 75–600 mg Xolairia 1–4 injektiona.

Potilaiden, joiden IgE on alle 76 IU/ml, todennäköisyys saada hoidosta hyötyä oli pienempi (ks. kohta 5.1). Jos aikuisen tai nuoren potilaan IgE on alle 76 IU/ml ja lapsen (6–12-vuotiaan) IgE alle 200 IU/ml, lääkettä määräävän lääkärin tulee varmistaa ennen hoidon aloittamista, että potilaalla on *in vitro* -reaktiviteetti (RAST-testi) jollekin ympärivuotiselle allergeenille.

Muuntotaulukko, ks. taulukko 1. Annoksen määrittäminen aikuisille, nuorille ja lapsille (6–12-vuotiaille), ks. taulukot 2 ja 3.

Xolairia ei tule antaa potilaille, joiden lähtötason IgE-arvo tai paino ovat annostaulukossa annettujen arvojen ulkopuolella.

Suurin suositeltu annos on 600 mg omalitsumabia joka toinen viikko.

Taulukko 1 Annoksen muuntaminen ruiskujen lukumääräksi, injektioiden lukumääräksi ja injektioiden kokonaistilavuudeksi yhtä antokertaa kohti

Annos (mg)	Ruiskujen lukumäärä		Injektioiden lukumäärä	Injektioiden kokonaistilavuus (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Taulukko 2 LÄÄKKEEN ANTO 4 VIIKON VÄLEIN. Ihonalaisena injektiona 4 viikon välein annettavat Xolair-annokset (milligrammoina yhtä annosta kohti)

	Potilaan paino (kg)									
IgE-lähtöarvo (IU/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	LÄÄKKEEN ANTO 2 VIIKON VÄLEIN KS. TAULUKKO 3									
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

Taulukko 3 LÄÄKKEEN ANTO 2 VIIKON VÄLEIN. Ihonalaisena injektiona 2 viikon välein annettavat Xolair-annokset (milligrammoina yhtä annosta kohti)

	Potilaan paino (kg)									
IgE-lähtöarvo (IU/ml)	≥20–25	>25–30	>30–40	>40–50	>50–60	>60–70	>70–80	>80–90	>90–125	>125–150
≥30–100	LÄÄKKEEN ANTO 4 VIIKON VÄLEIN KS. TAULUKKO 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	VALMISTETTA EI SAA ANTAA - tietoa annossuosituksesta ei ole saatavilla				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Hoidon kesto, seuranta ja annoksen muuttaminen
Xolair on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että Xolair-hoidon tehon ilmenemiseen kuluu vähintään 12–16 viikkoa. Kun Xolair-hoitoa on jatkettu 16 viikkoa, lääkärin tulee arvioida hoidon tehokkuus ennen lisäinjektioiden antamista. Kun 16 viikkoa on kulunut, tai milloin tahansa myöhemmässä vaiheessa hoitoa, tulee Xolair-hoidon jatkamispäätöksen perustua siihen, onko potilaan astma pysynyt huomattavasti paremmin hallinnassa vai ei (ks. kohta 5.1; lääkärin yleisarvio hoidon tehokkuudesta).

Xolair-hoidon lopettaminen johtaa yleensä vapaana olevan IgE:n määrän suurenemiseen ja siihen liittyviin oireisiin. Kokonais-IgE-taso nousee hoidon aikana ja pysyy koholla jopa vuoden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi IgE-tason uudelleenmäärityksiä ei voida käyttää apuna annoksen määrittämisessä Xolair-hoidon aikana. Jos hoito aloitetaan uudelleen alle 1 vuoden tauon jälkeen, annos tulee määrittää ennen ensimmäistä hoitokertaa määritetyn seerumin IgE-arvon perusteella. Jos Xolair-hoito aloitetaan uudelleen vuoden tai pidemmän tauon jälkeen, annos voidaan määrittää seerumin kokonais-IgE-arvon uusintamäärityksen perusteella.

Annosta tulee sovittaa, jos potilaan painossa tapahtuu merkitseviä muutoksia (ks. taulukot 2 ja 3).

Erityispotilasryhmät
Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat tai vanhemmat)
Xolairin käytöstä yli 65-vuotiaiden potilaiden hoitoon on niukasti tietoa, mutta ei ole näyttöä siitä, että iäkkäät potilaat tarvitsisivat eri annoksen kuin nuoremmat aikuispotilaat.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat
Munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vaikutusta Xolairin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Koska kliinisinä annoksina annetun omalitsumabin puhdistumaa säätelee pääasiassa retikuloendoteliaalinen järjestelmä (RES), munuaisten tai maksan vajaatoiminta eivät todennäköisesti muuta sitä. Vaikka erityisiä suosituksia annoksen muuttamisesta ei ole annettu, tulee Xolair-valmistetta antaa varoen tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat
Xolairin turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Vain ihon alle tapahtuvaan antoon. Xolairia ei saa antaa laskimoon eikä lihakseen.

Yli 150 mg:n annokset (taulukko 1) jaetaan kahteen tai useampaan injektiokohtaan.

Jos potilaalla ei tiedetä esiintyneen aiemmin anafylaksiaa, potilas voi pistää Xolairin itse tai hänen hoitajansa voi pistää sen neljännestä annoksesta alkaen, mikäli lääkäri katsoo tämän olevan asianmukaista (ks. kohta 4.4). Potilaalle tai hänen hoitajalleen on opetettava oikea pistostekniikka, ja heidät on opetettava tunnistamaan vakavien allergisten reaktioiden varhaisoireet ja -löydökset.

Potilaita ja heidän hoitajiaan on kehotettava pistämään koko Xolair-määrä pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleiset

Xolairia ei ole tarkoitettu astman akuuttien pahenemisvaiheiden, akuutin bronkospasmin eikä status asthmaticuksen hoitoon.

Xolairia ei ole tutkittu potilailla, joilla on hyperimmunoglobuliini E -oireyhtymä tai allerginen bronkopulmonaalinen aspergilloosi. Sitä ei ole myöskään tutkittu anafylaktisten reaktioiden (mukaanlukien ruoka-aineallergioiden aiheuttamat) ehkäisyssä, atooppisessa ekseemassa tai allergisessa nuhassa. Xolairia ei ole tarkoitettu tällaisten tilojen hoitoon.

Xolair-hoitoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on autoimmuunisairaus, immuunikompleksivälitteinen tila tai munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Xolairia näille potilasryhmille.

Xolair-hoidon aloittamisen jälkeen ei suositeta äkillistä systeemisten tai inhaloitujen kortikosteroidihoitojen keskeyttämistä. Kortikosteroidien vähentäminen tulee tehdä lääkärin valvonnassa ja se voidaan joutua tekemään asteittain.

Immuunijärjestelmän häiriöt

Tyypin I allergiset reaktiot
Paikallisia tai systeemisiä tyypin I allergisia reaktioita (myös anafylaksia ja anafylaktinen shokki) voi esiintyä omalitsumabin käytön yhteydessä myös pitkään jatkuneen hoidon jälkeen. Useimmat reaktioista kuitenkin ilmenivät joko kahden tunnin kuluessa ensimmäisestä tai seuraavista Xolair-injektioista, mutta osa niistä esiintyi kahden tunnin jälkeen tai jopa yli 24 tunnin kuluttua. Valtaosa anafylaktisista reaktioista kehittyi ensimmäisten kolmen Xolair-annoksen yhteydessä. Tämän takia ensimmäiset kolme annosta on annettava terveydenhuollon ammattilaisen pistämänä tai terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Aikaisempi, ei omalitsumabiin liittynyt anafylaksia saattaa olla riskitekijä Xolairin annostelun jälkeen ilmaantuvalle anafylaksialle. Jos potilaalla on anamneesissa anafylaksi, terveydenhuollon ammattilaisen on aina pistettävä Xolair, ja anafylaktisten reaktioiden hoitoon sopivia lääkkeitä on oltava aina kyseisten ammattilaisten saatavilla välittömästi Xolairin annon jälkeen. Jos anafylaktinen reaktio tai muu vakava allerginen reaktio kehittyy, Xolairin anto on lopetettava heti ja asianmukainen hoito on aloitettava. Potilaille tulee kertoa tällaisten reaktioiden mahdollisuudesta, ja heitä tulee neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin jos heille kehittyy allerginen reaktio.

Kliinisissä tutkimuksissa on pienellä potilasmäärällä todettu vasta-aineita omalitsumabille (ks. kohta 4.8). Anti-Xolair-vasta-aineiden kliinistä merkitystä ei tunneta kovin hyvin.

Seerumitauti
Humanisoiduilla, monoklonaalisilla vasta-aineilla (myös omalitsumabilla) hoidetuissa potilaissa on ilmennyt seerumitautia ja seerumitaudin tyyppisiä reaktioita, eli viivästyneitä tyypin III allergisia reaktioita. Taustalla olevaan, mahdolliseen patofysiologiseen mekanismiin kuuluu omalitsumabivasta-ainemuodostuksesta johtuva immunokompleksien muodostuminen ja kertyminen. Oireiden alkamisajankohta on useimmiten ollut 1–5 vuorokautta ensimmäisen tai myöhempien injektioiden antamisesta, ja reaktioita on ilmennyt myös pitkään jatkuneen hoidon jälkeen. Seerumitautiin viittaavia oireita ovat mm. artriitti/nivelkivut, ihottuma (nokkosihottuma tai muunlainen ihottuma), kuume ja lymfadenopatia. Antihistamiinit ja kortikosteroidit saattavat olla hyödyksi tällaisten häiriöiden ennaltaehkäisyssä ja hoidossa, ja potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista epäillyistä oireistaan.

Churg–Straussin oireyhtymä ja hypereosinofiilinen oireyhtymä
Vaikeaa astmaa sairastavilla potilailla esiintyy harvoin hypereosinofiilistä oireyhtymää tai allergista granulomatoottista verisuonitulehdusta (Churg–Straussin oireyhtymä), joita molempia hoidetaan tavallisesti systeemisellä kortikosteroidilla.

Joskus harvoin astmalääkevalmisteita (mukaan lukien omalitsumabi) käyttävälle potilaalle voi kehittyä systeeminen eosinofilia ja verisuonitulehdus. Nämä tapahtumat ovat tavallisesti liittyneet suun kautta otettavan kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen.

Näiden potilaiden hoidossa tulee lääkärin tarkkailla merkittävän eosinofilian, vaskuliittisen ihottuman, voimistuvien keuhko-oireiden, nenän sivuontelopoikkeavuuksien, sydänkomplikaatioiden ja/tai neuropatian kehittymistä.

Omalitsumabihoidon lopettamista olisi harkittava kaikissa edellä mainituissa tapauksissa, kun immuunijärjestelmän häiriö on vaikea-asteinen.

Parasiitti-infektiot (loisinfektiot)

IgE saattaa osallistua joidenkin loisinfektioiden aikaansaamaan immunologiseen vasteeseen. Plasebokontrolloitu tutkimus potilailla, joilla oli krooninen loisinfektioriski, osoitti, että tartuntojen määrä nousi omalitsumabihoidon yhteydessä hieman, mutta infektion kulku, vaikeusaste ja potilaan hoitovaste eivät muuttuneet. Loisinfektioiden esiintyvyys koko kliinisessä ohjelmassa, jota ei

suunniteltu havaitsemaan kyseisiä infektioita, oli alle 1/1 000. Varovaisuus saattaa olla tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on suuri loisinfektioriski erityisesti matkustettaessa alueille, joilla esiintyy endeemisiä loisinfektioita. Xolair-hoidon lopettamista tulee harkita, jos suositusten mukainen loishäätöhoito ei tehoa.

Lateksille yliherkät henkilöt

Esitäytetyn ruiskun irrotettava neulansuojus sisältää luonnonkumilateksin johdannaista. Tähän mennessä luonnonkumilateksia ei ole todettu irrotettavassa neulansuojuksessa. Xolair injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa –valmisteen käyttöä ei ole kuitenkaan tutkittu lateksille yliherkillä henkilöillä ja siten yliherkkyysreaktioiden mahdollista riskiä ei voida täysin poissulkea.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska IgE saattaa osallistua joidenkin loisinfektioiden aikaansaamaan immunologiseen vasteeseen, Xolair voi heikentää epäsuorasti loismatojen tai muiden loisinfektioiden hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.4).

Sytokromi P450-entsyymit, efflux-pumput ja proteiiniinsitoutumismekanismit eivät osallistu omalitsumabin puhdistumaan, joten lääkeaineiden välisten interaktioiden todennäköisyys on pieni. Xolairilla ei ole tehty lääke- tai rokoteinteraktiotutkimuksia. Ei ole farmakologista syytä olettaa, että astman hoitoon yleisesti määrättävillä lääkkeillä olisi yhteisvaikutuksia omalitsumabin kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa Xolairia käytettiin yleisesti yhdessä inhaloitavien ja suun kautta otettavien kortikosteroidien, inhaloitavien lyhytvaikutteisten ja pitkävaikutteisten beeta-agonistien, leukotrieeninsalpaajien, teofylliinien ja suun kautta otettavien antihistamiinien kanssa. Mikään ei viitannut siihen, että nämä yleisesti käytettävät astmalääkevalmisteet heikentäisivät Xolairin turvallisuutta. Xolairin käytöstä samanaikaisesti spesifisen immunoterapian (siedätyshoidon) kanssa on niukasti tietoa. Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa Xolairia annettiin yhdessä immunoterapian kanssa, Xolairin ja spesifisen immunoterapian yhteiskäytön turvallisuudessa ja tehossa ei todettu eroja verrattuna Xolair-hoitoon yksinään.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja omalitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Omalitsumabi läpäisee istukan, eikä sikiölle mahdollisesti koituvaa riskiä tunneta. Omalitsumabi on aiheuttanut ikäriippuvaista verihiutaleiden määrän vähenemistä kädellisille, ja suhteellinen herkkyys oli nuorilla eläimillä suurempi (ks. kohta 5.3). Xolairia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö omalitsumabi ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat tiedot ovat osoittaneet omalitsumabin erittyvän kädellisten maitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Omalitsumabia ei saa antaa imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ihmisten fertiliteettiä koskevia tietoja omalitsumabista ei ole. Erityisissä prekliinisissä kädellisillä tehdyissä fertiliteettitutkimuksissa, parittelututkimukset mukaanlukien, ei naarailla tai uroksilla todettu fertiliteettiä heikentäviä vaikutuksia kun annettiin toistuvia annoksia omalitsumabia 75 mg/kg annoksiin asti. Lisäksi erillisessä prekliinisessä genotoksisuustutkimuksessa ei havaittu genotoksisia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Xolair-hoidolla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat päänsäryt ja pistokohdan reaktiot, kuten pistokohdan kipu, turvotus, punoitus ja kutina. 6–12-vuotiaille lapsille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat päänsärky, kuume ja ylävatsakipu. Useimmat vaikutukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 4 on esitetty kliinisissä tutkimuksissa koko Xolair-hoitoa saaneessa turvallisuuspopulaatiossa havaitut haittavaikutukset MedDRAn mukaisen elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokitukset ovat: hyvin yleinen (≥1/10), yleinen (≥1/100, <1/10), melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100), harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000) ja hyvin harvinainen (<1/10 000). Myyntiluvan saamisen jälkeiseen käyttökokemukseen liittyvät haittavaikutukset on ilmoitettu esiintymistiheydellä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 4 Haittavaikutukset

Infektiot	
Melko harvinaiset Harvinaiset	Faryngiitti Loisinfektio
Veri ja imukudos	
Tuntematon	Idiopaattinen trombosytopenia, vakavat tapaukset mukaanlukien
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen Tuntematon	Anafylaktinen reaktio, muut vakavat allergiset tilat, anti-omalitsumabivasta-aineiden muodostus Seerumitauti, johon voi kuulua kuumetta ja lymfadenopatiaa
Hermosto	
Yleinen Melko harvinainen	Päänsärky* Pyörtyminen, parestesiat, uneliaisuus, heitehuimaus
Verisuonisto	
Melko harvinainen	Posturaalinen hypotensio, kasvojen punoitus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen Harvinainen Tuntematon	Allerginen bronkospasmi, yskä Laryngoedeema Allerginen granulomatoottinen vaskuliitti (eli Churg–Straussin oireyhtymä)
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen Melko harvinainen	Ylävatsakipu** Ylävatsavaivat, ripuli, pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen Harvinainen Tuntematon	Valoyliherkkyys, nokkosihottuma, ihottuma, kutina Angioedeema Alopesia

Luusto, lihakset ja sidekudos	
Harvinainen	Systeeminen lupus erythematosus (SLE/LED)
Tuntematon	Nivelkipu, lihaskipu, nivelturvotus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen	Kuume** Pistokohdan reaktiot, kuten turvotus, punoitus, kipu, kutina Influenssan kaltaiset oireet, käsivarsien turvotus, painonnousu, väsymys

*: Hyvin yleinen 6–12-vuotiailla lapsilla
**: 6–12-vuotiailla lapsilla

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Immuunijärjestelmä
Tarkemmat tiedot, ks. kohta 4.4.

Anafylaksia
Anafylaktiset reaktiot olivat kliinisissä tutkimuksissa harvinaisia. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisten tietojen osalta turvallisuustietokannasta tehdyllä kumulatiivisella haulla löytyi kuitenkin yhteensä 898 anafylaksiatapausta. Tämä tarkoittaa noin 0,2 % raportointitiheyttä, kun arvioitu altistuminen on 566 923 potilashoitovuotta.

Valtimotromboemboliset tapahtumat (ATE)
Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja ei-kokeellisen tutkimuksen välianalyysissä on havaittu numeerista epätasapainoa ATE:n suhteen. Seuraavien valtimotromboembolisten päätetapahtumien ilmaantuvuudesta kerättiin tietoa analyysia varten: aivohalvaukset, ohimenevät aivojen verenkiertohäiriöt, sydäninfarktit, epävakaa rasitusrintakipu ja kardiovaskulaarisista syistä johtuvat kuolemantapaukset (mukaan lukien tuntemattomasta syystä johtuvat kuolemantapaukset). Ei-kokeellisen tutkimuksen loppuanalyysissä, ATE:n ilmaantuvuus 1 000 potilasvuotta kohden oli 7,25 (115/15 286 potilasvuotta) Xolairilla saaneilla potilailla ja 5,12 (51/9 963 potilasvuotta) potilailla, jotka eivät saaneet Xolairia. Lähtötason kardiovaskulaaririskitekijöitä kontrolloivassa monimuuttuja-analyysissä riskisuhde oli 1,32 (95 % luottamusväli 0,91-1,91). Erillisessä yhdistettyjen tutkimusten analyysissä, johon otettiin mukaan kaikki vähintään 8 viikkoa kestäneet satunnaistetut, kaksoissokkoutetut ja lumekontrolloidut kliiniset tutkimukset, ATE:n ilmaantuvuus 1 000 potilasta kohden oli 2,69 (5/1 856 potilasvuotta) Xolairilla hoidettujen potilaiden ryhmässä ja 2,28 (4/1 680 potilasvuotta) lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmässä (esiintymissuhde 1,13, 95 % luottamusväli 0,24–5,71).

Trombosyytit
Kliinisissä tutkimuksissa joidenkin potilaiden trombosyyttiarvot olivat normaalien laboratorioarvojen vaihteluvälin alapuolella. Näihin muutoksiin ei liittynyt verenvuotoja eikä hemoglobiiniarvon laskua. Ihmiselle (yli 6-vuotiaille potilaille) ei ole raportoitu ilmenneen sitkeää trombosyyttiarvojen laskua, jota on havaittu kädellisissä (ks. kohta 5.3); tosin myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu idiopaattista trombosytopeniaa yksittäisinä tapauksina, vakavat tapaukset mukaan lukien.

Loisinfektiot
Lievä, mutta tilastollisesti ei-merkitsevä infektioriskin suureneminen osoitettiin plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, joka tehtiin omalitsumabilla potilaille, joilla oli krooninen loisinfektioriski. Infektioiden kulku, vaikeusaste ja potilaan infektion hoitovaste eivät muuttuneet (ks. kohta 4.4).

Systeeminen lupus erythematosus
Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu systeemistä lupus erythematosusta (SLE/LED) potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea astma tai krooninen spontaani urtikaria. SLE:n patogeneesia ei tunneta hyvin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurinta siedettyä Xolair-annosta ei ole määritetty. Potilaille on annettu kerta-annoksena laskimoon jopa 4 000 mg ilman merkkejä annosta rajoittavasta toksisuudesta. Suurin potilaille annettu kumulatiivinen annos oli 44 000 mg 20 viikon aikana, eikä tämä annos aiheuttanut odottamattomia akuutteja haittavaikutuksia.

Jos yliannostusta epäillään, on potilaan tilaa seurattava mahdollisten poikkeavien merkkien tai oireiden varalta. Potilaan on hakeuduttava lääkärin hoitoon, ja asianmukaisiin hoitotoimiin on ryhdyttävä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, muut systeemisesti käytettävät obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, ATC-koodi: R03DX05

Omalitsumabi on yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu selektiivisesti ihmisen immunoglobuliini E:hen (IgE). Kyseessä on IgG1-kappavasta-aine, jossa on ihmiseltä peräisin oleva kantaosa ja hiiriperäisestä, IgE:hen sitoutuvasta vasta-aineesta peräisin olevat täydennys- ja määriteosat.

Vaikutusmekanismi

Omalitsumabi sitoutuu IgE:hen ja estää IgE:tä sitoutumasta suuren affiniteetin IgE-reseptoreihin (FcεRI). Siten se vähentää vapaata IgE:tä, joka voisi laukaista allergisen reaktion. Omalitsumabihoito aiheutti atooppisissa henkilöissä basofiilien FcεRI-reseptorien huomattavaa vaimennussäätelyä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Histamiinin vapautuminen Xolair-hoitoa saaneilta henkilöiltä eristetyistä basofiileista *in vitro* allergeenistimulaation jälkeen väheni noin 90 % hoitoa edeltäneisiin lukuihin verrattuna.

Kliinisissä tutkimuksissa seerumin vapaan IgE:n pitoisuus väheni annosriippuvaisesti tunnin sisällä ensimmäisen annoksen antamisesta, ja vaikutus säilyi antojen välillä. Vuoden kuluttua Xolair-hoidon lopettamisesta IgE-pitoisuudet olivat palanneet hoitoa edeltäneelle tasolle, eikä niissä havaittu rebound-vaikutusta lääkityksen lopettamisvaiheen jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret
Xolairin tehokkuus ja turvallisuus osoitettiin 28 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimus 1), johon osallistui 419 potilasta, joilla oli vaikea allerginen astma. Potilaat olivat 12–79-vuotiaita, heillä oli heikentynyt keuhkojen toiminta (FEV_1-40–80 % normaalista) ja heidän astmaoireensa pysyivät huonosti hallinnassa siitä huolimatta, että he käyttivät suuria annoksia inhaloitavia kortikosteroideja ja pitkävaikutteista beeta2-agonistia. Tutkimukseen sopivilla potilailla oli ollut useita astman pahenemisvaiheita, jotka olivat vaatineet

systeemistä kortikosteroidihoitoa, tai he olivat joutuneet sairaalahoitoon tai ensiapuun vaikean astman pahenemisen takia edellisen vuoden aikana siitä huolimatta, että he saivat jatkuvasti suuria annoksia inhaloitavia kortikosteroideja ja pitkävaikutteista beeta2-agonistia. Xolairia tai plaseboa annettiin ihon alle lisälääkkeenä >1 000 mikrog beklometasonidipropionaatin (tai vastaavan) ja pitkävaikutteisen beeta2-agonistin kanssa. Sallittuja ylläpitohoitoja olivat suun kautta otettavat kortikosteroidit (22 % potilaista), teofylliini (27 % potilaista) ja leukotrieeninsalpaajat (35 % potilaista).

Ensisijainen päämuuttuja oli systeemistä kortikosteroidihoitoa vaativien astman pahenemisvaiheiden esiintyvyys. Omalitsumabi vähensi sitä 19 % (p = 0,153). Muita muuttujia, jotka osoittivat Xolairin tilastollisesti merkitsevästi paremmaksi (p<0,05), olivat vaikeiden pahenemisvaiheiden (joissa potilaan keuhkojen toiminta oli alle 60 % potilaan parhaasta arvosta ja vaati hoitoa systeemisillä kortikosteroideilla) väheneminen, astmaan liittyvien päivystyskäyntien (sairaalahoito, ensiapu ja lääkärikäynnit ilman ajanvarausta) väheneminen sekä lääkärin yleisarvion hoidon tehokkuudesta, astmaan liittyvän elämänlaadun (AQL), astman oireiden ja keuhkojen toiminnan paraneminen.

Alaryhmäanalyysissä Xolair-hoidosta oli enemmän kliinisesti merkitsevää hyötyä potilaille, joiden kokonais-IgE oli ennen hoidon aloittamista ≥76 IU/ml. Näissä potilaissa Xolair vähensi tutkimuksessa 1 astman pahenemisvaiheiden esiintymistä 40 % (p = 0,002). Sen lisäksi potilaille, joiden kokonais-IgE oli ≥76 IU/ml, saatiin useammin kliinisesti merkitsevä vaste Xolairille vaikean astman hoidossa. Taulukossa 5 on esitetty tutkimuksen 1 tulokset.

Taulukko 5 Tutkimuksen 1 tulokset

	Tutkimuksen 1 koko populaatio	
	Xolair n=209	Plasebo n=210
Astman pahenemisvaiheet		
28 viikon jaksoa kohti	0,74	0,92
vähenemisprosentti, esiintyvyyssuhde p-arvo	19,4 %, p = 0,153	
Vaikeat astman pahenemisvaiheet		
28 viikon jaksoa kohti	0,24	0,48
vähenemisprosentti, esiintyvyyssuhde p-arvo	50,1 %, p = 0,002	
Käynnit päivystyspoliklinikalla		
28 viikon jaksoa kohti	0,24	0,43
vähenemisprosentti, esiintyvyyssuhde p-arvo	43,9 %, p = 0,038	
Lääkärin yleisarvio		
Hoitoon vastanneet (%)	60,5 %	42,8 %
p-arvo**	<0,001	
AQL-pisteiden paraneminen		
Potilaat (%), joilla pisteet paranivat ≥0,5	60,8 %	47,8 %
p-value	0,008	

* oireet paranivat selvästi tai saatiin hallintaan täysin
** arvioinnin kokonaisjakauman p-arvo

Tutkimuksessa 2 arvioitiin Xolairin tehokkuutta ja turvallisuutta 312 potilaalla, joilla oli vaikea

allerginen astma ja jotka vastasivat tutkimuksessa 1 käytettyä populaatiota. Tässä avoimessa tutkimuksessa Xolair-hoito vähensi kliinisesti merkitsevien astman pahenemisvaiheiden määrää 61 % verrattuna tavanomaiseen astman hoitoon.

Xolairin tehokkuutta ja turvallisuutta arvioitiin lisäksi neljässä 28–52 viikkoa kestäneessä laajassa plasebokontrolloidussa supportiivisessa tutkimuksessa. Niissä oli 1 722 aikuista ja nuorta (tutkimukset 3, 4 5 ja 6), joilla oli vaikea ja jatkuva astma. Useimpien potilaiden oireet eivät olleet riittävästi hallinnassa, mutta he saivat vähemmän samanaikaisia astmahoitoja kuin tutkimuksiin 1 ja 2 osallistuneet potilaat. Tutkimuksissa 3–5 astman paheneminen oli ensisijainen muuttuja. Tutkimuksessa 6 arvioitiin pääasiassa muutosta inhaloitavien kortikosteroidien tarpeessa.

Tutkimuksissa 3, 4 ja 5 Xolairilla hoidetuilla potilailla oli 37,5 % (p = 0,027), 40,3 % (p<0,001) ja 57,6 % (p<0,001) vähemmän astman pahenemisvaiheita plaseboon verrattuna.

Tutkimuksessa 6 merkitsevästi useamman vaikeaa allergista astmaa sairastavan potilaan flutikasoniannos pystyttiin pienentämään tasolle ≤500 mikrog/vrk ilman astmaoireiden hallinnan heikkenemistä Xolair-ryhmässä (60,3 %) kuin plaseboryhmässä (45,8 %, p<0,05).

Elämänlaadun pisteet laskettiin Juniperin astmaan liittyvällä elämänlaatukyselylomakkeella. Kaikissa kuudessa tutkimuksessa Xolair-hoitoa saaneiden potilaiden elämänlaatu parani lähtötilanteesta tilastollisesti merkitsevästi plasebo- tai kontrolliryhmien potilaisiin verrattuna.

Lääkärin yleisarvio hoidon tehokkuudesta:
Lääkärin yleisarvio tehtiin viidessä edellä mainituista tutkimuksista. Kyseessä oli hoitavan lääkärin tekemä laaja arvio astmaoireiden hallinnasta. Lääkäri pystyi ottamaan huomioon seuraavat tekijät: uloshengityksen huippuvirtaus (PEF), päivällä ja yöllä esiintyvät oireet, lisälääkkeiden käyttö, spirometria ja pahenemisvaiheet. Kaikissa viidessä tutkimuksessa merkitsevästi suurempi osa Xolair-hoitoa kuin plaseboa saaneista potilaista sai joko astmaoireiden merkitsevän lievittymisen tai täydellisen hallinnan.

6–12-vuotiaat lapset
Pääasiallista tukea Xolair-valmisteen teholle ja turvallisuudelle 6–12-vuotiaiden potilasryhmässä on saatu yhdestä satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumelääkekontrolloidusta monikeskustutkimuksesta (tutkimus 7).

Tutkimus 7 oli lumelääkekontrolloitu tutkimus, jossa oli mukana tietty alaryhmä (n=235) tämänhetkisen käyttöaiheen mukaan valittuja potilaita, joita hoidettiin suuriannoksisella inhaloitavalla kortikosteroidilla (flutikasoni ≥500 mikrog/päivä) ja pitkävaikutteinen beeta-agonisti.

Kliinisesti merkitsevä paheneminen määriteltiin astmaoireiden pahenemisena, minkä tutkijalääkäri arvioi kliinisesti ja joka vaati alkutilanteen inhaloitavan kortikosteroidiannoksen kaksinkertaistamista vähintään 3 vuorokauden ajaksi tai akuuttihoitona annettavan systeemisen (suun kautta otettavan tai laskimoon annettavan) kortikoidilääkityksen käyttöä vähintään 3 päivän ajan.

Tietyssä alaryhmässä, jossa potilaita hoidettiin suuriannoksisella inhaloitavalla kortikosteroidilla, esiintyi astman pahenemisvaiheita tilastollisesti merkitsevästi vähemmän omalitsumabi-ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä. Viikolla 24 hoitoryhmien välinen ero esiintyvyydessä vastasi 34 %:n vähenemistä omalitsumabipotilailla suhteessa lumelääkkeeseen (esiintyvyyssuhde 0,662, p = 0,047). Toisen 28 viikon kaksoissokkoutetun jakson aikana hoitorymien välinen esiintyvyysero vastasi 63 %:n vähenemistä omalitsumabipotilailla suhteessa lumelääkkeeseen (esiintyvyyssuhde 0,37, p<0,001).

52 viikon mittaisen, kaksoisokkoutetun hoitojakson aikana (sisältäen 24 viikon kiinteäannoksisen steroidijakson ja 28 viikon sopeutetun annoksen steroidijakson) hoitoryhmien pahenemisvaiheiden esiintyvyydessä havaittiin 50 %:n suhteellinen väheneminen omalitsumabipotilailla (esiintyvyyssuhde 0,504, p<0,001).

52 viikon mittaisen hoitojakson lopussa todettiin beeta-agonisti-kohtauslääkityksen käytön vähentyneen enemmän omalitsumabiryhmässä verrattuna lumeryhmään, joskin ero hoitoryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kun 52 viikkoa kestäneen, kaksoissokkoutetun hoitojakson lopussa suoritettiin hoidon tehon kokonaisarviointi vaikeaa astmaa sairastavien potilaiden alaryhmässä, jotka olivat saaneet suuriannoksista inhaloitavaa kortikosteroidia yhdistettynä pitkävaikutteiseen beeta-agonistiin, oli ”erinomaisen” hoitotehon saavuttaneiden potilaiden lukumäärä suurempi, ja ”kohtuullisen” tai ”huonon” hoitotehon saavuttaneiden potilaiden lukumäärä pienempi omalitsumabiryhmässä verrattuna lumeryhmään. Ryhmien välinen ero oli tilastollisesti merkitsevä ($p<0,001$). Potilaiden omakohtaisessa elämänlaatuarvioinnissa ei puolestaan ollut eroa omalitsumabi- ja lumeryhmän välillä.

5.2 Farmakokinetiikka

Omalitsumabin farmakokinetiikkaa aikuisissa ja nuorissa potilaissa, joilla on allerginen astma, on tutkittu.

Imeytyminen

Ihon alle annon jälkeen omalitsumabi imeytyy siten, että sen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 62 %. Kun aikuisille ja nuorille annettiin ihon alle kerta-annos omalitsumabia, se imeytyi hitaasti, ja huippupitoisuudet seerumissa saavutettiin keskimäärin 7–8 vuorokaudessa. Omalitsumabin farmakokinetiikka on lineaarinen, kun annokset ovat yli 0,5 mg/kg. Toistuvasti annetun omalitsumabin AUC-arvot olivat vakaassa tilassa päivän 0 ja päivän 14 välillä jopa kuusinkertaiset verrattuna ensimmäisen annoksen jälkeen mitattuihin arvoihin.

Omalitsumabin seerumin pitoisuus/aika-kuvaajat olivat samanlaiset, kun annettiin kylmäkuivattuna tai injektionesteenä valmistettua Xolairia.

Jakautuminen

In vitro omalitsumabi muodostaa IgE:n kanssa pienehköjä komplekseja. *In vitro* tai *in vivo* ei ole havaittu sakkautuneita komplekseja eikä molekyylipainoltaan yli miljoonan daltonin komplekseja. Ihon alle annon jälkeen näennäinen jakautumistilavuus oli 78 ± 32 ml/kg.

Eliminaatio

Omalitsumabi eliminoituu IgG-puhdistumaprosessien kautta sekä sitoutumalla spesifisesti kohdeligandinsa IgE:hen ja muodostamalla komplekseja sen kanssa. IgG eliminoituu maksan kautta siten, että retikuloendoteliaalijärjestelmä ja endoteelisolut hajottavat sen. IgG erittyy myös sellaisenaan sappeen. Astmapotilaissa omalitsumabin eliminoitumisen puoliintumisaika seerumissa oli keskimäärin 26 vuorokautta, ja sen näennäinen puhdistuma oli keskimäärin 2,4 ± 1,1 ml/kg/vrk. Lisäksi painon kaksinkertaistuminen suurensi näennäisen puhdistuman noin kaksinkertaiseksi.

Potilasryhmiin liittyvät tekijät

Ikä, rotu/etninen alkuperä, sukupuoli, painoindeksi
Xolairin populaatiofarmakokinetiikka analysoitiin demografisten ominaisuuksien vaikutusten arvioimiseksi. Näiden niukkojen tietojen analyysit viittasivat siihen, ettei annoksen muuttaminen astmapotilaita hoidettaessa ole tarpeen iän (6-76 vuotta), rodun/etnisen alkuperän, sukupuolen tai painoindeksin perusteella (ks. kohta 4.2).

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta
Munuaisten ja maksan vajaatoimintapotilaista ei ole farmakokineettisiä eikä farmakodynaamisia tietoja (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Omalitsumabin turvallisuutta on tutkittu cynomolgus-apinoilla, koska omalitsumabi sitoutuu cynomolgus-apinoiden ja ihmisen IgE:hen samankaltaisella affiniteetilla. Joistakin apinoista havaittiin omalitsumabivasta-aineita, kun lääkettä annettiin toistuvasti ihon alle tai laskimoon. Ilmeistä toksisuutta, kuten immuunikompleksivälitteisiä sairauksia tai komplementista riippuvaa sytotoksisuutta, ei kuitenkaan havaittu. Cynomolgus-apinoista ei havaittu viitteitä syöttösolujen degranulaation aiheuttamiin anafylaktisiin reaktioihin.

Pitkäaikaisesti annettu omalitsumabi aina annoksiin 250 mg/kg asti (vähintään 14-kertainen annos suhteessa suositusannostaulukon mukaiseen suurimpaan suositeltuun kliiniseen annokseen laskettuna milligrammoina/kg) oli hyvin siedettyä kädellisillä (aikuisilla ja nuorilla eläimillä). Poikkeus oli annoksesta ja iästä riippuva verihiutalearvojen lasku, jota havaittiin etenkin nuorissa eläimissä. Seerumin lääkeainepitoisuus, joka pienensi lähtötason verihiutalearvon puoleen aikuisissa cynomolgus-apinoissa, oli noin 4-20-kertainen suurimpiin odotettavissa oleviin kliinisiin seerumin pitoisuuksiin verrattuna. Lisäksi cynomolgus-apinoissa havaittiin pistoskohdan akuutteja verenvuotoja ja tulehduksia.

Omalitsumabilla ei ole tehty virallisia karsinogeenisuustutkimuksia.

Cynomolgus-apinoilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ihon alle annetut enintään 75 mg/kg:n annokset/viikko (vähintään 8-kertainen annos suhteessa suurimpaan suositeltuun kliiniseen annokseen laskettuna milligrammoina/kg neljän viikon aikana) eivät olleet toksisia emolle eivätkä sikiölle eikä niillä ollut teratogeenista vaikutusta, kun niitä annettiin koko organogeneesin ajan. Niillä ei myöskään ollut haittavaikutuksia sikiön tai vastasyntyneen kasvuun, kun niitä annettiin tiineyden myöhäisvaiheessa sekä synnytyksen ja imetyksen aikana.

Omalitsumabi erittyy nisämaitoon cynomolgus-apinoissa. Omalitsumabin pitoisuus maidossa oli 0,15 % emon seerumissa havaittavasta pitoisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-arginiinihydrokloridi
L-histidiinihydrokloridi
L-histidiini
Polysorbaatti 20
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

15 kuukautta.

Kestoajassa on huomioitu mahdolliset lämpötilapoikkeamat. Tuotetta voidaan säilyttää korkeintaan 4 tuntia 25°C:ssa. Tuotetta voidaan tarpeen mukaan palauttaa jääkaappiin myöhempää käyttöä varten, mutta tätä ei saa tehdä kuin kerran.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

0,5 ml liuosta esitäytetyn ruiskun kammiossa (tyypin I lasia), johon on kiinnitetty kiinteä neula (ruostumatonta terästä), (tyypin I) männän pysäytin sekä neulansuojus.

Pakkaus sisältää yhden esitäytetyn ruiskun.
Kerrannaispakkaukset sisältävät 4 (neljä yhden ruiskun pakkausta) tai 10 (10 yhden ruiskun pakkausta) esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Xolair 75 mg injektioneste, liuos toimitetaan yhteen käyttökertaan tarkoitetussa kertakäyttöisessä esitäytetyssä ruiskussa. Ruisku on otettava jääkaapista esille 20 minuuttia ennen lääkkeen pistämistä, jotta lääke ehtii lämmetä huoneenlämpöiseksi.

Hävittämisohjeet

Hävitä käytetty ruisku heti laittamalla se pistävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/319/005
EU/1/05/319/006
EU/1/05/319/007

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. lokakuuta 2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. kesäkuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xolair 150 mg injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 1 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 150 mg omalitsumabia*.

*Omalitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjan (CHO) nisäkässolulinjassa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai haalean ruskeankeltainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Allerginen astma

Xolair on tarkoitettu aikuisten, nuorten ja lasten (6-12-vuotiaiden) hoitoon.

Xolair-hoitoa tulisi harkita vain potilaille, joilla on todistettavasti IgE (immunoglobuliini E) -välitteinen astma (ks. kohta 4.2).

Aikuiset ja nuoret (12-vuotiaat ja vanhemmat)
Xolair on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean, jatkuvan allergisen astman oirekontrollin parantamiseksi potilaille, joilla on positiivinen ihotesti tai *in vitro* -reaktiivisuus ympärivuotiselle aeroallergeenille, heikentynyt keuhkojen toiminta (FEV_1 <80 %), toistuvia päiväaikaisia oireita tai yöaikaisia heräämisiä, ja joilla on useita dokumentoituja vaikeita astman pahenemisvaiheita päivittäisestä suuriannoksisesta inhaloitavasta kortikosteroidihoidosta ja pitkävaikutteisesta inhaloitavasta $beeta_2$-agonistista huolimatta.

Lapset (6-12-vuotiaat)
Xolair on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean, jatkuvan allergisen astman oirekontrollin parantamiseksi potilaille, joilla on positiivinen ihotesti tai *in vitro* -reaktiivisuus ympärivuotiselle aeroallergeenille ja usein esiintyviä päiväaikaisia oireita tai heräilyä öisin ja joilla on useita dokumentoituja vaikeita astman pahenemisvaiheita päivittäisestä suuriannoksisesta inhaloitavasta kortikosteroidihoidosta ja pitkävaikutteisesta inhaloitavasta $beeta_2$-agonistista huolimatta.

Krooninen spontaani urtikaria

Xolair on tarkoitettu lisälääkkeeksi kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon aikuisille ja nuorille (vähintään 12-vuotiaille), kun vaste H1-antihistamiinihoidolle ei ole riittävä.

4.2 Annostus ja antotapa

Xolair-hoidon saa aloittaa vain vaikean ja jatkuvan astman tai kroonisen spontaanin urtikarian diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Allerginen astma

Annostus
Xolairin sopiva annos ja antoväli määräytyvät ennen hoidon aloittamista mitatun lähtötason IgE-arvon (IU/ml) ja potilaan painon (kg) perusteella. Sopivan annoksen löytämiseksi tulee potilaan IgE-taso mitata millä tahansa kaupallisesti saatavana olevalla seerumin kokonais-IgE-testillä ennen ensimmäisen annoksen antoa. Näiden määritysten perusteella jokaisena antokertana voidaan tarvita 75–600 mg Xolairia 1–4 injektiona.

Potilaiden, joiden IgE on alle 76 IU/ml, todennäköisyys saada hoidosta hyötyä oli pienempi (ks. kohta 5.1). Jos aikuisen tai nuoren potilaan IgE on alle 76 IU/ml ja lapsen (6–12-vuotiaan) IgE alle 200 IU/ml, lääkettä määräävän lääkärin tulee varmistaa ennen hoidon aloittamista, että potilaalla on *in vitro* -reaktiviteetti (RAST-testi) jollekin ympärivuotiselle allergeenille.

Muuntotaulukko, ks. taulukko 1. Annoksen määrittäminen aikuisille, nuorille ja lapsille (6–12-vuotiaille), ks. taulukot 2 ja 3.

Xolairia ei tule antaa potilaille, joiden lähtötason IgE-arvo tai paino ovat annostaulukossa annettujen arvojen ulkopuolella.

Suurin suositeltu annos on 600 mg omalitsumabia joka toinen viikko.

Taulukko 1 Annoksen muuntaminen ruiskujen lukumääräksi, injektioiden lukumääräksi ja injektioiden kokonaistilavuudeksi yhtä antokertaa kohti

Annos (mg)	Ruiskujen lukumäärä		Injektioiden lukumäärä	Injektioiden kokonaistilavuus (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Taulukko 2 LÄÄKKEEN ANTO 4 VIIKON VÄLEIN. Ihonalaisena injektiona 4 viikon välein annettavat Xolair-annokset (milligrammoina yhtä annosta kohti)

	Potilaan paino (kg)									
IgE-lähtöarvo (IU/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	LÄÄKKEEN ANTO 2 VIIKON VÄLEIN KS. TAULUKKO 3									
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

Taulukko 3 LÄÄKKEEN ANTO 2 VIIKON VÄLEIN. Ihonalaisena injektiona 2 viikon välein annettavat Xolair-annokset (milligrammoina yhtä annosta kohti)

	Potilaan paino (kg)									
IgE-lähtöarvo (IU/ml)	≥20–25	>25–30	>30–40	>40–50	>50–60	>60–70	>70–80	>80–90	>90–125	>125–150
≥30–100	LÄÄKKEEN ANTO 4 VIIKON VÄLEIN KS. TAULUKKO 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	VALMISTETTA EI SAA ANTAA - tietoa annossuosituksesta ei ole saatavilla				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Hoidon kesto, seuranta ja annoksen muuttaminen
Xolair on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että Xolair-hoidon tehon ilmenemiseen kuluu vähintään 12–16 viikkoa. Kun Xolair-hoitoa on jatkettu 16 viikkoa, lääkärin tulee arvioida hoidon tehokkuus ennen lisäinjektioiden antamista. Kun 16 viikkoa on kulunut, tai milloin tahansa myöhemmässä vaiheessa hoitoa, tulee Xolair-hoidon jatkamispäätöksen perustua siihen, onko potilaan astma pysynyt huomattavasti paremmin hallinnassa vai ei (ks. kohta 5.1; lääkärin yleisarvio hoidon tehokkuudesta).

Xolair-hoidon lopettaminen johtaa yleensä vapaana olevan IgE:n määrän suurenemiseen ja siihen liittyviin oireisiin. Kokonais-IgE-taso nousee hoidon aikana ja pysyy koholla jopa vuoden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi IgE-tason uudelleenmäärityksiä ei voida käyttää apuna annoksen määrittämisessä Xolair-hoidon aikana. Jos hoito aloitetaan uudelleen alle 1 vuoden tauon jälkeen, annos tulee määrittää ennen ensimmäistä hoitokertaa määritetyn seerumin IgE-arvon perusteella. Jos Xolair-hoito aloitetaan uudelleen vuoden tai pidemmän tauon jälkeen, annos voidaan määrittää seerumin kokonais-IgE-arvon uusintamäärityksen perusteella.

Annosta tulee sovittaa, jos potilaan painossa tapahtuu merkitseviä muutoksia (ks. taulukot 2 ja 3).

Krooninen spontaani urtikaria

Annostus
Suositeltu annos on 300 mg ihonalaisena injektiona neljän viikon välein.

Lääkärin on arvioitava säännöllisesti hoidon jatkamisen tarve.

Kliinisistä tutkimuksista saatua kokemusta yli 6 kuukauden pitkäaikaishoidosta tässä käyttöaiheessa on vähän.

Erityispotilasryhmät
Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat tai vanhemmat)
Xolairin käytöstä yli 65-vuotiaiden potilaiden hoitoon on niukasti tietoa, mutta ei ole näyttöä siitä, että iäkkäät potilaat tarvitsisivat eri annoksen kuin nuoremmat aikuispotilaat.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat
Munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vaikutusta omalitsumabin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Koska kliinisinä annoksina annetun omalitsumabin puhdistumaa säätelee pääasiassa retikuloendoteliaalinen järjestelmä (RES), munuaisten tai maksan vajaatoiminta eivät todennäköisesti muuta sitä. Vaikka erityisiä suosituksia annoksen muuttamisesta ei ole annettu, tulee Xolair-valmistetta antaa varoen tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat
Xolairin turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden allergisen astman hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Xolairin turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden kroonisen spontaanin urtikarian hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Vain ihon alle tapahtuvaan antoon. Xolairia ei saa antaa laskimoon eikä lihakseen.

Yli 150 mg:n annokset (taulukko 1) jaetaan kahteen tai useampaan injektiokohtaan.

Jos potilaalla ei tiedetä esiintyneen aiemmin anafylaksiaa, potilas voi pistää Xolairin itse tai hänen hoitajansa voi pistää sen neljännestä annoksesta alkaen, mikäli lääkäri katsoo tämän olevan asianmukaista (ks. kohta 4.4). Potilaalle tai hänen hoitajalleen on opetettava oikea pistostekniikka, ja heidät on opetettava tunnistamaan vakavien allergisten reaktioiden varhaisoireet ja -löydökset.

Potilaita ja heidän hoitajiaan on kehotettava pistämään koko Xolair-määrä pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleiset

Xolairia ei ole tarkoitettu astman akuuttien pahenemisvaiheiden, akuutin bronkospasmin eikä status asthmaticuksen hoitoon.

Xolairia ei ole tutkittu potilailla, joilla on hyperimmunoglobuliini E -oireyhtymä tai allerginen bronkopulmonaalinen aspergilloosi. Sitä ei ole myöskään tutkittu anafylaktisten reaktioiden (mukaanlukien ruoka-aineallergioiden aiheuttamat) ehkäisyssä, atooppisessa ekseemassa tai allergisessa nuhassa. Xolairia ei ole tarkoitettu tällaisten tilojen hoitoon.

Xolair-hoitoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on autoimmuunisairaus, immuunikompleksivälitteinen tila tai munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Xolairia näille potilasryhmille.

Xolair-hoidon aloittamisen jälkeen ei suositeta äkillistä systeemisten tai inhaloitujen kortikosteroidihoitojen keskeyttämistä. Kortikosteroidien vähentäminen tulee tehdä lääkärin valvonnassa ja se voidaan joutua tekemään asteittain.

Immuunijärjestelmän häiriöt

Tyypin I allergiset reaktiot
Paikallisia tai systeemisiä tyypin I allergisia reaktioita (myös anafylaksia ja anafylaktinen shokki) voi esiintyä omalitsumabin käytön yhteydessä myös pitkään jatkuneen hoidon jälkeen. Useimmat reaktioista kuitenkin ilmenivät joko kahden tunnin kuluessa ensimmäisestä tai seuraavista Xolair-injektioista, mutta osa niistä esiintyi kahden tunnin jälkeen tai jopa yli 24 tunnin kuluttua. Valtaosa anafylaktisista reaktioista kehittyi ensimmäisten kolmen Xolair-annoksen yhteydessä. Tämän takia ensimmäiset kolme annosta on annettava terveydenhuollon ammattilaisen pistämänä tai terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Aikaisempi, ei omalitsumabiin liittynyt anafylaksia saattaa olla riskitekijä Xolairin annostelun jälkeen ilmaantuvalle anafylaksialle. Jos potilaalla on anamneesissa anafylaksi, terveydenhuollon ammattilaisen on aina pistettävä Xolair, ja anafylaktisten reaktioiden hoitoon sopivia lääkkeitä on oltava aina kyseisten ammattilaisten saatavilla välittömästi Xolairin annon jälkeen. Jos anafylaktinen reaktio tai muu vakava allerginen reaktio kehittyy, Xolairin anto on lopetettava heti ja asianmukainen hoito on aloitettava. Potilaille tulee kertoa tällaisten reaktioiden mahdollisuudesta, ja heitä tulee neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin jos heille kehittyy allerginen reaktio.

Kliinisissä tutkimuksissa on pienellä potilasmäärällä todettu vasta-aineita omalitsumabille (ks. kohta 4.8). Anti-Xolair-vasta-aineiden kliinistä merkitystä ei tunneta kovin hyvin.

Seerumitauti
Humanisoiduilla, monoklonaalisilla vasta-aineilla (myös omalitsumabilla) hoidetuissa potilaissa on ilmennyt seerumitautia ja seerumitaudin tyyppisiä reaktioita, eli viivästyneitä tyypin III allergisia reaktioita. Taustalla olevaan, mahdolliseen patofysiologiseen mekanismiin kuuluu omalitsumabivasta-ainemuodostuksesta johtuva immunokompleksien muodostuminen ja kertyminen. Oireiden alkamisajankohta on useimmiten ollut 1–5 vuorokautta ensimmäisen tai myöhempien injektioiden antamisesta, ja reaktioita on ilmennyt myös pitkään jatkuneen hoidon jälkeen. Seerumitautiin viittaavia oireita ovat mm. artriitti/nivelkivut, ihottuma (nokkosihottuma tai muunlainen ihottuma), kuume ja lymfadenopatia. Antihistamiinit ja kortikosteroidit saattavat olla hyödyksi tällaisten häiriöiden ennaltaehkäisyssä ja hoidossa, ja potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista epäillyistä oireistaan.

Churg–Straussin oireyhtymä ja hypereosinofiilinen oireyhtymä
Vaikeaa astmaa sairastavilla potilailla esiintyy harvoin hypereosinofiilistä oireyhtymää tai allergista granulomatoottista verisuonitulehdusta (Churg–Straussin oireyhtymä), joita molempia hoidetaan tavallisesti systeemisellä kortikosteroidilla.

Joskus harvoin astmalääkevalmisteita (mukaan lukien omalitsumabi) käyttävälle potilaalle voi kehittyä systeeminen eosinofilia ja verisuonitulehdus. Nämä tapahtumat ovat tavallisesti liittyneet suun kautta otettavan kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen.

Näiden potilaiden hoidossa tulee lääkärin tarkkailla merkittävän eosinofilian, vaskuliittisen ihottuman, voimistuvien keuhko-oireiden, nenän sivuontelopoikkeavuuksien, sydänkomplikaatioiden ja/tai neuropatian kehittymistä.

Omalitsumabihoidon lopettamista olisi harkittava kaikissa edellä mainituissa tapauksissa, kun immuunijärjestelmän häiriö on vaikea-asteinen.

Parasiitti-infektiot (loisinfektiot)

IgE saattaa osallistua joidenkin loisinfektioiden aikaansaamaan immunologiseen vasteeseen. Plasebokontrolloitu tutkimus allergiapotilailla, joilla oli krooninen loisinfektioriski, osoitti, että tartuntojen määrä nousi omalitsumabihoidon yhteydessä hieman, mutta infektion kulku, vaikeusaste ja potilaan hoitovaste eivät muuttuneet. Loisinfektioiden esiintyvyys koko kliinisessä ohjelmassa, jota ei suunniteltu havaitsemaan kyseisiä infektioita, oli alle 1/1 000. Varovaisuus saattaa olla tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on suuri loisinfektioriski erityisesti matkustettaessa alueille, joilla esiintyy endeemisiä loisinfektioita. Xolair-hoidon lopettamista tulee harkita, jos suositusten mukainen loishäätöhoito ei tehoa.

Lateksille yliherkät henkilöt

Esitäytetyn ruiskun irrotettava neulansuojus sisältää luonnonkumilateksin johdannaista. Tähän mennessä luonnonkumilateksia ei ole todettu irrotettavassa neulansuojuksessa. Xolair injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa –valmisteen käyttöä ei ole kuitenkaan tutkittu lateksille yliherkillä henkilöillä ja siten yliherkkyysreaktioiden mahdollista riskiä ei voida täysin poissulkea.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska IgE saattaa osallistua joidenkin loisinfektioiden aikaansaamaan immunologiseen vasteeseen, Xolair voi heikentää epäsuorasti loismatojen tai muiden loisinfektioiden hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.4).

Sytokromi P450-entsyymit, efflux-pumput ja proteiiniinsitoutumismekanismit eivät osallistu omalitsumabin puhdistumaan, joten lääkeaineiden välisten interaktioiden todennäköisyys on pieni. Xolairilla ei ole tehty lääke- tai rokoteinteraktiotutkimuksia. Ei ole farmakologista syytä olettaa, että astman tai kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon yleisesti määrättävillä lääkkeillä olisi yhteisvaikutuksia omalitsumabin kanssa.

Allerginen astma

Kliinisissä tutkimuksissa Xolairia käytettiin yleisesti yhdessä inhaloitavien ja suun kautta otettavien kortikosteroidien, inhaloitavien lyhytvaikutteisten ja pitkävaikutteisten beeta-agonistien, leukotrieeninsalpaajien, teofylliinien ja suun kautta otettavien antihistamiinien kanssa. Mikään ei viitannut siihen, että nämä yleisesti käytettävät astmalääkevalmisteet heikentäisivät Xolairin turvallisuutta. Xolairin käytöstä samanaikaisesti spesifisen immunoterapian (siedätyshoidon) kanssa on niukasti tietoa. Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa Xolairia annettiin yhdessä immunoterapian kanssa, Xolairin ja spesifisen immunoterapian yhteiskäytön turvallisuudessa ja tehossa ei todettu eroja verrattuna Xolair-hoitoon yksinään.

Krooninen spontaani urtikaria

Kliinisissä tutkimuksissa Xolairia käytettiin kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon yhdessä antihistamiinien (anti-H1, anti-H2) ja leukotrieenireseptorin salpaajien kanssa. Omalitsumabin turvallisuudessa ei havaittu muutoksia suhteessa sen tunnettuun turvallisuusprofiiliin allergisen astman hoidossa, kun omalitsumabia käytettiin yhdessä näiden lääkevalmisteiden kanssa. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella H2-antihistamiinit ja leukotrieenireseptorin

salpaajat eivät myöskään vaikuttaneet merkittävästi omalitsumabin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat
Kroonisen spontaanin urtikarian kliinisiin tutkimuksiin osallistui myös 12–17-vuotiaita potilaita, jotka käyttivät omalitsumabia yhdessä antihistamiinien (anti-H1, anti-H2) ja leukotrieenireseptoriantagonistien kanssa. Alle 12-vuotiaille lapsille ei ole tehty tutkimuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja omalitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Omalitsumabi läpäisee istukan, eikä sikiölle mahdollisesti koituvaa riskiä tunneta. Omalitsumabi on aiheuttanut ikäriippuvaista verihiutaleiden määrän vähenemistä kädellisille, ja suhteellinen herkkyys oli nuorilla eläimillä suurempi (ks. kohta 5.3). Xolairia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö omalitsumabi ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat tiedot ovat osoittaneet omalitsumabin erittyvän kädellisten maitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Omalitsumabia ei saa antaa imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ihmisten fertiliteettiä koskevia tietoja omalitsumabista ei ole. Erityisissä prekliinisissä kädellisillä tehdyissä fertiliteettitutkimuksissa, parittelututkimukset mukaanlukien, ei naarailla tai uroksilla todettu fertiliteettiä heikentäviä vaikutuksia kun annettiin toistuvia annoksia omalitsumabia 75 mg/kg annoksiin asti. Lisäksi erillisessä prekliinisessä genotoksisuustutkimuksessa ei havaittu genotoksisia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Xolair-hoidolla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Allerginen astma

Yhteenveto turvallisuusprofiilista
Aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat päänsäryt ja pistokohdan reaktiot, kuten pistokohdan kipu, turvotus, punoitus, kutina. 6–12-vuotiaille lapsille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat päänsärky, kuume ja ylävatsakipu. Useimmat vaikutukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita.

Haittavaikutustaulukko
Taulukossa 4 on esitetty kliinisissä tutkimuksissa koko Xolair-hoitoa saaneessa turvallisuuspopulaatiossa havaitut haittavaikutukset MedDRAn mukaisen elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokitukset ovat: hyvin yleinen (≥1/10), yleinen (≥1/100, <1/10), melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100), harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000) ja hyvin harvinainen (<1/10 000). Myyntiluvan saamisen jälkeiseen käyttökokemukseen liittyvät

haittavaikutukset on ilmoitettu esiintymistiheydellä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 4 Haittavaikutukset allergisen astman hoidossa

Infektiot	
Melko harvinaiset Harvinaiset	Faryngiitti Loisinfektio
Veri ja imukudos	
Tuntematon	Idiopaattinen trombosytopenia, vakavat tapaukset mukaanlukien
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen Tuntematon	Anafylaktinen reaktio, muut vakavat allergiset tilat, anti-omalitsumabivasta-aineiden muodostus Seerumitauti, johon voi kuulua kuumetta ja lymfadenopatiaa
Hermosto	
Yleinen Melko harvinainen	Päänsärky* Pyörtyminen, parestesiat, uneliaisuus, heitehuimaus
Verisuonisto	
Melko harvinainen	Posturaalinen hypotensio, kasvojen punoitus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen Harvinainen Tuntematon	Allerginen bronkospasmi, yskä Laryngoedeema Allerginen granulomatoottinen vaskuliitti (eli Churg–Straussin oireyhtymä)
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen Melko harvinainen	Ylävatsakipu** Ylävatsavaivat, ripuli, pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen Harvinainen Tuntematon	Valoyliherkkyys, nokkosihottuma, ihottuma, kutina Angioedeema Alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Harvinainen	Systeeminen lupus erythematosus (SLE/LED)
Tuntematon	Nivelkipu, lihaskipu, nivelturvotus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen	Kuume** Pistokohdan reaktiot, kuten turvotus, punoitus, kipu, kutina Influenssan kaltaiset oireet, käsivarsien turvotus, painonnousu, uupumus

*: Hyvin yleinen 6–12-vuotiailla lapsilla
**: 6–12-vuotiailla lapsilla

Krooninen spontaani urtikaria

Yhteenveto turvallisuusprofiilista
Omalitsumabin (75 mg, 150 mg ja 300 mg neljän viikon välein) turvallisuutta ja siedettävyyttä tutkittiin 975:llä kroonista spontaania urtikariaa sairastavalla potilaalla, joista 242 sai lumelääkettä. Kaiken kaikkiaan 733 potilasta sai omalitsumabihoitoa enintään 12 viikon ajan ja 490 potilasta enintään 24 viikon ajan. Näistä 412 potilasta sai 300 mg annoksia enintään 12 viikon ajan ja 333 potilasta enintään 24 viikon ajan.

Haittavaikutustaulukko
Erillisessä taulukossa (taulukossa 5) ovat kroonisen spontaanin urtikarian hoitoa koskevat, eri annostusten ja hoitopopulaatioiden yhteydessä havaitut haittavaikutukset (merkitsevästi erilaiset

riskitekijät, liitännäissairaudet, samanaikaiset lääkitykset ja iät [esim. astmatutkimuksiin osallistui 6–12-vuotiaita lapsia]).

Taulukossa 5 luetellaan haittavaikutukset (tapahtumat, joita esiintyi ≥1 %:lla potilaista hoitoryhmästä riippumatta ja ≥2 % useammin kaikissa omalitsumabihoitoryhmissä kuin lumehoidossa lääketieteellisen arvioinnin jälkeen), joita on ilmoitettu 300 mg annoksia käytettäessä kolmessa yhdistetyssä vaiheen III tutkimuksessa. Haittavaikutukset on jaettu kahteen ryhmään: 12 viikon hoitojakson aikana ilmenneisiin ja 24 viikon hoitojakson aikana ilmenneisiin.

Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokkien mukaisesti. Haittavaikutukset on luokiteltu kussakin elinjärjestelmäluokassa niiden yleisyyden mukaan yleisimmistä alkaen. Kunkin haittavaikutuksen kohdalla mainittava yleisyysluokka perustuu seuraavaan käytäntöön: hyvin yleiset (≥1/10), yleiset (≥1/100, <1/10), melko harvinaiset (≥1/1 000, <1/100), harvinaiset (≥1/10 000, <1/1 000), hyvin harvinaiset (<1/10 000) ja yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 5 Haittavaikutukset kroonisen spontaanin urtikarian omalitsumabihoitoa (300 mg) koskevasta yhdistetystä turvallisuustietokannasta (päivä 1 – viikko 24)

12 viikkoa	**Omalitsumabitutkimukset 1, 2 ja 3, yhdistetty**		**Yleisyysluokka**
	Lume N=242	**300 mg N=412**	
Infektiot			
Sivuontelotulehdus	5 (2,1 %)	20 (4,9 %)	Yleiset
Hermosto			
Päänsärky	7 (2,9 %)	25 (6,1 %)	Yleiset
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Nivelkipu	1 (0,4 %)	12 (2,9 %)	Yleiset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Injektiokohdan reaktio*	2 (0,8 %)	11 (2,7 %)	Yleiset
24 viikkoa	**Omalitsumabitutkimukset 1 ja 3, poolattu**		**Yleisyysluokka**
	Lume N=163	300 mg N=333	
Infektiot			
Ylähengitystieinfektio	5 (3,1 %)	19 (5,7 %)	Yleiset

* Injektiokohdan reaktiot otettiin mukaan huolimatta siitä, että ero lumeeseen ei ollut 2 %, sillä kaikilla tapauksilla arvioitiin olevan syy-yhteys tutkimushoitoon.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus allergisen astman ja kroonisen spontaanin urtikarian hoidossa
Kroonista spontaania urtikariaa koskevista kliinisistä tutkimuksista ei saatu merkittävää tietoa, jonka perusteella jäljempänä olevia kohtia pitäisi muokata.

Immuunijärjestelmä
Tarkemmat tiedot, ks. kohta 4.4.

Anafylaksia
Anafylaktiset reaktiot olivat kliinisissä tutkimuksissa harvinaisia. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisten tietojen osalta turvallisuustietokannasta tehdyllä kumulatiivisella haulla löytyi kuitenkin yhteensä 898 anafylaksiatapausta. Tämä tarkoittaa noin 0,2 % raportointitiheyttä, kun arvioitu altistuminen on 566 923 potilashoitovuotta.

Valtimotromboemboliset tapahtumat (ATE)
Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja ei-kokeellisen tutkimuksen välianalyysissä on havaittu numeerista epätasapainoa ATE:n suhteen. Seuraavien valtimotromboembolisten päätetapahtumien ilmaantuvuudesta kerättiin tietoa analyysia varten: aivohalvaukset, ohimenevät aivojen verenkiertohäiriöt, sydäninfarktit, epävakaa rasitusrintakipu ja kardiovaskulaarisista syistä johtuvat kuolemantapaukset (mukaan lukien tuntemattomasta syystä johtuvat kuolemantapaukset). Ei-kokeellisen tutkimuksen loppuanalyysissä, ATE:n ilmaantuvuus 1 000 potilasvuotta kohden oli 7,25 (115/15 286 potilasvuotta) Xolairilla saaneilla potilailla ja 5,12 (51/9 963 potilasvuotta) potilailla, jotka eivät saaneet Xolairia. Lähtötason kardiovaskulaaririskitekijöitä kontrolloivassa monimuuttuja-analyysissä riskisuhde oli 1,32 (95 % luottamusväli 0,91-1,91). Erillisessä yhdistettyjen tutkimusten analyysissä, johon otettiin mukaan kaikki vähintään 8 viikkoa kestäneet satunnaistetut, kaksoissokkoutetut ja lumekontrolloidut kliiniset tutkimukset, ATE:n ilmaantuvuus 1 000 potilasta kohden oli 2,69 (5/1 856 potilasvuotta) Xolairilla hoidettujen potilaiden ryhmässä ja 2,28 (4/1 680 potilasvuotta) lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmässä (esiintymissuhde 1,13, 95 % luottamusväli 0,24–5,71).

Trombosyytit
Kliinisissä tutkimuksissa joidenkin potilaiden trombosyyttiarvot olivat normaalien laboratorioarvojen vaihteluvälin alapuolella. Näihin muutoksiin ei liittynyt verenvuotoja eikä hemoglobiiniarvon laskua. Ihmiselle (yli 6-vuotiaille potilaille) ei ole raportoitu ilmenneen sitkeää trombosyyttiarvojen laskua, jota on havaittu kädellisissä (ks. kohta 5.3); tosin myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu idiopaattista trombosytopeniaa yksittäisinä tapauksina, vakavat tapaukset mukaan lukien.

Loisinfektiot
Lievä, mutta tilastollisesti ei-merkitsevä infektioriskin suureneminen osoitettiin plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, joka tehtiin omalitsumabilla allergiapotilaille, joilla oli krooninen loisinfektioriski. Infektioiden kulku, vaikeusaste ja potilaan infektion hoitovaste eivät muuttuneet (ks. kohta 4.4).

Systeeminen lupus erythematosus
Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu systeemistä lupus erythematosusta (SLE/LED) potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea astma tai krooninen spontaani urtikaria. SLE:n patogeneesia ei tunneta hyvin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurinta siedettyä Xolair-annosta ei ole määritetty. Potilaille on annettu kerta-annoksena laskimoon jopa 4 000 mg ilman merkkejä annosta rajoittavasta toksisuudesta. Suurin potilaille annettu kumulatiivinen annos oli 44 000 mg 20 viikon aikana, eikä tämä annos aiheuttanut odottamattomia akuutteja haittavaikutuksia.

Jos yliannostusta epäillään, on potilaan tilaa seurattava mahdollisten poikkeavien merkkien tai oireiden varalta. Potilaan on hakeuduttava lääkärin hoitoon, ja asianmukaisiin hoitotoimiin on ryhdyttävä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, muut systeemisesti käytettävät obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, ATC-koodi: R03DX05

Omalitsumabi on yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu selektiivisesti ihmisen immunoglobuliini E:hen (IgE). Kyseessä on IgG1-kappavasta-aine, jossa on ihmiseltä peräisin oleva kantaosa ja hiiriperäisestä, IgE:hen sitoutuvasta vasta-aineesta peräisin olevat täydennys- ja määriteosat.

Allerginen astma

Vaikutusmekanismi
Omalitsumabi sitoutuu IgE:hen ja estää IgE:tä sitoutumasta basofiilien ja syöttösolujen suuren affiniteetin IgE-reseptoreihin (FcεRI). Siten se vähentää vapaata IgE:tä, joka voisi laukaista allergisen reaktion. Omalitsumabihoito aiheutti atooppisissa henkilöissä basofiilien FcεRI-reseptorien huomattavaa vaimennussäätelyä.

Farmakodynaamiset vaikutukset
Histamiinin vapautuminen Xolair-hoitoa saaneilta henkilöiltä eristetyistä basofiileista *in vitro* allergeenistimulaation jälkeen väheni noin 90 % hoitoa edeltäneisiin lukuihin verrattuna.

Kliinisissä tutkimuksissa allergista astmaa sairastavilla potilailla seerumin vapaan IgE:n pitoisuus väheni annosriippuvaisesti tunnin sisällä ensimmäisen annoksen antamisesta, ja vaikutus säilyi antojen välillä. Vuoden kuluttua Xolair-hoidon lopettamisesta IgE-pitoisuudet olivat palanneet hoitoa edeltäneelle tasolle, eikä niissä havaittu rebound-vaikutusta lääkityksen lopettamisvaiheen jälkeen.

Krooninen spontaani urtikaria

Vaikutusmekanismi
Omalitsumabi sitoutuu IgE:hen ja pienentää vapaan IgE:n pitoisuutta, mikä johtaa solujen IgE-reseptorien (FcεRI) ilmenemisen vähenemiseen soluissa. Ei ole täysin tiedossa, miten tämä lievittää kroonisen spontaanin urtikarian oireita.

Farmakodynaamiset vaikutukset
Kliinisissä tutkimuksissa kroonista spontaania urtikariaa sairastavilla potilailla vapaan IgE:n maksimisuppressio havaittiin 3 päivän kuluttua ensimmäisestä ihon alle annetusta annoksesta. Kun valmistetta annettiin toistuvasti kerran 4 viikon välein, antoa edeltävä vapaan IgE:n pitoisuus seerumissa pysyi vakaana 12–24 hoitoviikon ajan. Omalitsumabin käytön lopettamisen jälkeen vapaan IgE:n pitoisuus suureni kohti hoitoa edeltävää tasoa 16 viikon hoidottoman seurantajakson aikana.

Kliininen teho ja turvallisuus allergisen astman hoidossa

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret
Xolairin tehokkuus ja turvallisuus osoitettiin 28 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimus 1), johon osallistui 419 potilasta, joilla oli vaikea allerginen astma. Potilaat olivat 12–79-vuotiaita, heillä oli heikentynyt keuhkojen toiminta (FEV_1 40–80 % normaalista) ja heidän astmaoireensa pysyivät huonosti hallinnassa siitä huolimatta, että he käyttivät suuria annoksia inhaloitavia kortikosteroideja ja pitkävaikutteista beeta2-agonistia. Tutkimukseen sopivilla potilailla oli ollut useita astman pahenemisvaiheita, jotka olivat vaatineet systeemistä kortikosteroidihoitoa, tai he olivat joutuneet sairaalahoitoon tai ensiapuun vaikean astman pahenemisen takia edellisen vuoden aikana siitä huolimatta, että he saivat jatkuvasti suuria annoksia inhaloitavia kortikosteroideja ja pitkävaikutteista beeta2-agonistia. Xolairia tai plaseboa annettiin ihon alle lisälääkkeenä >1 000 mikrog beklometasonidipropionaatin (tai vastaavan) ja pitkävaikutteisen

beeta2-agonistin kanssa. Sallittuja ylläpitohoitoja olivat suun kautta otettavat kortikosteroidit (22 % potilaista), teofylliini (27 % potilaista) ja leukotrieeninsalpaajat (35 % potilaista).

Ensisijainen päämuuttuja oli systeemistä kortikosteroidihoitoa vaativien astman pahenemisvaiheiden esiintyvyys. Omalitsumabi vähensi sitä 19 % (p = 0,153). Muita muuttujia, jotka osoittivat Xolairin tilastollisesti merkitsevästi paremmaksi (p<0,05), olivat vaikeiden pahenemisvaiheiden (joissa potilaan keuhkojen toiminta oli alle 60 % potilaan parhaasta arvosta ja vaati hoitoa systeemisillä kortikosteroideilla) väheneminen, astmaan liittyvien päivystyskäyntien (sairaalahoito, ensiapu ja lääkärikäynnit ilman ajanvarausta) väheneminen sekä lääkärin yleisarvion hoidon tehokkuudesta, astmaan liittyvän elämänlaadun (AQL), astman oireiden ja keuhkojen toiminnan paraneminen.

Alaryhmäanalyysissä Xolair-hoidosta oli enemmän kliinisesti merkitsevää hyötyä potilaille, joiden kokonais-IgE oli ennen hoidon aloittamista ≥76 IU/ml. Näissä potilaissa Xolair vähensi tutkimuksessa 1 astman pahenemisvaiheiden esiintymistä 40 % (p = 0,002). Sen lisäksi potilaille, joiden kokonais-IgE oli ≥76 IU/ml, saatiin useammin kliinisesti merkitsevä vaste Xolairille vaikean astman hoidossa. Taulukossa 6 on esitetty tutkimuksen 1 tulokset.

Taulukko 6 Tutkimuksen 1 tulokset

	Tutkimuksen 1 koko populaatio	
	Xolair n=209	Plasebo n=210
Astman pahenemisvaiheet		
28 viikon jaksoa kohti	0,74	0,92
vähenemisprosentti, esiintyvyyssuhde p-arvo	19,4 %, p = 0,153	
Vaikeat astman pahenemisvaiheet		
28 viikon jaksoa kohti	0,24	0,48
vähenemisprosentti, esiintyvyyssuhde p-arvo	50,1 %, p = 0,002	
Käynnit päivystyspoliklinikalla		
28 viikon jaksoa kohti	0,24	0,43
vähenemisprosentti, esiintyvyyssuhde p-arvo	43,9 %, p = 0,038	
Lääkärin yleisarvio		
Hoitoon vastanneet (%)	60,5 %	42,8 %
p-arvo**	<0,001	
AQL-pisteiden paraneminen		
Potilaat (%), joilla pisteet paranivat ≥0,5	60,8 %	47,8 %
p-value	0,008	

* oireet paranivat selvästi tai saatiin hallintaan täysin
** arvioinnin kokonaisjakauman p-arvo

Tutkimuksessa 2 arvioitiin Xolairin tehokkuutta ja turvallisuutta 312 potilaalla, joilla oli vaikea allerginen astma ja jotka vastasivat tutkimuksessa 1 käytettyä populaatiota. Tässä avoimessa tutkimuksessa Xolair-hoito vähensi kliinisesti merkitsevien astman pahenemisvaiheiden määrää 61 % verrattuna tavanomaiseen astman hoitoon.

Xolairin tehokkuutta ja turvallisuutta arvioitiin lisäksi neljässä 28–52 viikkoa kestäneessä laajassa plasebokontrolloidussa supportiivisessa tutkimuksessa. Niissä oli 1 722 aikuista ja nuorta (tutkimukset 3, 4 5 ja 6), joilla oli vaikea ja jatkuva astma. Useimpien potilaiden oireet eivät olleet riittävästi hallinnassa, mutta he saivat vähemmän samanaikaisia astmahoitoja kuin tutkimuksiin 1 ja 2 osallistuneet potilaat. Tutkimuksissa 3–5 astman paheneminen oli ensisijainen muuttuja. Tutkimuksessa 6 arvioitiin pääasiassa muutosta inhaloitavien kortikosteroidien tarpeessa.

Tutkimuksissa 3, 4 ja 5 Xolairilla hoidetuilla potilailla oli 37,5 % (p = 0,027), 40,3 % (p<0,001) ja 57,6 % (p<0,001) vähemmän astman pahenemisvaiheita plaseboon verrattuna.

Tutkimuksessa 6 merkitsevästi useamman vaikeaa allergista astmaa sairastavan potilaan flutikasoniannos pystyttiin pienentämään tasolle ≤500 mikrog/vrk ilman astmaoireiden hallinnan heikkenemistä Xolair-ryhmässä (60,3 %) kuin plaseboryhmässä (45,8 %, p<0,05).

Elämänlaadun pisteet laskettiin Juniperin astmaan liittyvällä elämänlaatukyselylomakkeella. Kaikissa kuudessa tutkimuksessa Xolair-hoitoa saaneiden potilaiden elämänlaatu parani lähtötilanteesta tilastollisesti merkitsevästi plasebo- tai kontrolliryhmien potilaisiin verrattuna.

Lääkärin yleisarvio hoidon tehokkuudesta:
Lääkärin yleisarvio tehtiin viidessä edellä mainituista tutkimuksista. Kyseessä oli hoitavan lääkärin tekemä laaja arvio astmaoireiden hallinnasta. Lääkäri pystyi ottamaan huomioon seuraavat tekijät: uloshengityksen huippuvirtaus (PEF), päivällä ja yöllä esiintyvät oireet, lisälääkkeiden käyttö, spirometria ja pahenemisvaiheet. Kaikissa viidessä tutkimuksessa merkitsevästi suurempi osa Xolair-hoitoa kuin plaseboa saaneista potilaista sai joko astmaoireiden merkitsevän lievittymisen tai täydellisen hallinnan.

6–12-vuotiaat lapset
Pääasiallista tukea Xolair-valmisteen teholle ja turvallisuudelle 6-12-vuotiaiden potilasryhmässä on saatu yhdestä satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumelääkekontrolloidusta monikeskustutkimuksesta (tutkimus 7).

Tutkimus 7 oli lumelääkekontrolloitu tutkimus, jossa oli mukana tietty alaryhmä (n=235) tämänhetkisen käyttöaiheen mukaan valittuja potilaita, joita hoidettiin suuriannoksisella inhaloitavalla kortikosteroidilla (flutikasoni ≥500 mikrog/päivä) ja pitkävaikutteinen beeta-agonisti.

Kliinisesti merkitsevä paheneminen määriteltiin astmaoireiden pahenemisena, minkä tutkijalääkäri arvioi kliinisesti ja joka vaati alkutilanteen inhaloitavan kortikosteroidiannoksen kaksinkertaistamista vähintään 3 vuorokauden ajaksi tai akuuttihoitona annettavan systeemisen (suun kautta otettavan tai laskimoon annettavan) kortikoidilääkityksen käyttöä vähintään 3 päivän ajan.

Tietyssä alaryhmässä, jossa potilaita hoidettiin suuriannoksisella inhaloitavalla kortikosteroidilla, esiintyi astman pahenemisvaiheita tilastollisesti merkitsevästi vähemmän omalitsumabi-ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä. Viikolla 24 hoitoryhmien välinen ero esiintyvyydessä vastasi 34 %:n vähenemistä omalitsumabipotilailla suhteessa lumelääkkeeseen (esiintyvyyssuhde 0,662, p = 0,047). Toisen 28 viikon kaksoissokkoutetun jakson aikana hoitorymien välinen esiintyvyysero vastasi 63 %:n vähenemistä omalitsumabipotilailla suhteessa lumelääkkeeseen (esiintyvyyssuhde 0,37, p<0,001).

52 viikon mittaisen, kaksoisokkoutetun hoitojakson aikana (sisältäen 24 viikon kiinteäannoksisen steroidijakson ja 28 viikon sopeutetun annoksen steroidijakson) hoitoryhmien pahenemisvaiheiden esiintyvyydessä havaittiin 50 %:n suhteellinen väheneminen omalitsumabipotilailla (esiintyvyyssuhde 0,504, p<0,001).

52 viikon mittaisen hoitojakson lopussa todettiin beeta-agonisti-kohtauslääkityksen käytön vähentyneen enemmän omalitsumabiryhmässä verrattuna lumeryhmään, joskin ero hoitoryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kun 52 viikkoa kestäneen, kaksoissokkoutetun hoitojakson

lopussa suoritettiin hoidon tehon kokonaisarviointi vaikeaa astmaa sairastavien potilaiden alaryhmässä, jotka olivat saaneet suuriannoksista inhaloitavaa kortikosteroidia yhdistettynä pitkävaikutteiseen beeta-agonistiin, oli ”erinomaisen” hoitotehon saavuttaneiden potilaiden lukumäärä suurempi, ja ”kohtuullisen” tai ”huonon” hoitotehon saavuttaneiden potilaiden lukumäärä pienempi omalitsumabiryhmässä verrattuna lumeryhmään. Ryhmien välinen ero oli tilastollisesti merkitsevä ($p<0,001$). Potilaiden omakohtaisessa elämänlaatuarvioinnissa ei puolestaan ollut eroa omalitsumabi- ja lumeryhmän välillä.

Kliininen teho ja turvallisuus kroonisen spontaanin urtikarian hoidossa

Omalitsumabin teho ja turvallisuus osoitettiin kahdessa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (tutkimukset 1 ja 2) kroonista spontaania urtikariaa sairastavilla potilailla, joiden oireet eivät olleet hävinneet hyväksyttyjen H1-antihistamiiniannosten käytöstä huolimatta. Kolmannessa tutkimuksessa (tutkimus 3) arvioitiin pääasiassa omalitsumabin turvallisuutta kroonista spontaania urtikariaa sairastavilla potilailla, joiden oireet eivät olleet hävinneet H1-antihistamiinihoidosta (enintään nelinkertainen hyväksytty annos) ja H2-antihistamiinihoidosta ja/tai leukotrieenireseptoriantagonistihoidosta huolimatta. Kolmeen tutkimukseen otettiin 975 iältään 12–75-vuotiasta potilasta (ikäkeskiarvo 42,3 vuotta; 39 potilasta 12–17 vuotta, 54 potilasta ≥65 vuotta; 259 miestä ja 716 naista). Kaikilla potilailla oli oltava riittämätön oireiden hallinta viikoittaisilla urtikaria-aktiivisuuspisteillä eli UAS7-asteikolla mitattuna (≥16 asteikolla 0–42) ja kutinan viikoittainen vaikeusastepistemäärä ≥8 (asteikolla 0–21, UAS7-asteikon osa) seitsemän päivän ajan ennen satunnaistamista huolimatta siitä, että he olivat käyttäneet antihistamiinia jo vähintään kahden viikon ajan.

Tutkimuksissa 1 ja 2 kutinan viikoittaisten vaikeusastepisteiden keskiarvo oli lähtötilanteessa 13,7–14,5 ja UAS7-pistekeskiarvo 29,5 tutkimuksessa 1 ja 31,7 tutkimuksessa 2. Turvallisuustutkimuksessa 3 kutinan viikoittaisten vaikeusastepisteiden keskiarvo oli potilailla lähtötilanteessa 13,8 ja UAS7-pistekeskiarvo 31,2. Kaikissa kolmessa tutkimuksessa potilaat ilmoittivat käyttäneensä kroonisen spontaanin urtikarian oireisiin keskimäärin 4–6 lääkettä (myös H1-antihistamiineja) ennen tutkimukseen osallistumista. Potilaille annettiin 75 mg, 150 mg tai 300 mg omalitsumabiannoksia tai lumelääkettä injektiona ihon alle 4 viikon välein 24 viikon ajan tutkimuksessa 1 ja 12 viikon ajan tutkimuksessa 2 ja 300 mg omalitsumabia tai lumelääkettä injektiona ihon alle 4 viikon välein 24 viikon ajan tutkimuksessa 3. Kaikkiin tutkimuksiin kuului 16 viikon pituinen hoidoton seurantajakso.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kutinan viikoittaisten vaikeusastepisteiden muutos lähtötilanteesta viikolle 12. Omalitsumabi (300 mg) pienensi pistemäärää 8,55–9,77 pisteellä ($p<0,0001$) verrattuna 3,63–5,14 pisteen pienenemiseen lumeryhmässä (ks. taulukko 7). Tilastollisesti merkitseviä tuloksia havaittiin myös UAS7≤6 vasteprosenteissa (viikolla 12), jotka olivat suurempia 300 mg -hoitoryhmissä (52–66 %, $p<0,0001$) kuin lumeryhmissä (11–19 %). Täydellisen vasteen (UAS7=0) saavutti 34–44 % ($p<0,0001$) 300 mg annoksia saaneista potilaista verrattuna lumeryhmiin (5–9%). 300 mg -hoitoryhmien potilailla oli keskimäärin eniten angioedeemavapaita päiviä viikoilla 4–12 (91,0–96,1 %; $p<0,001$) verrattuna lumeryhmiin (88,1–89,2 %). DLQI (Dermatology Life Quality Index) -kokonaispistemäärän keskimuutos lähtötilanteesta viikolle 12 oli suurempi 300 mg -hoitoryhmissä ($p<0,001$) kuin lumeryhmissä. Pistemäärä kohentui 9,7–10,3 pisteellä verrattuna 5,1–6,1 pisteeseen vastaavissa lumeryhmissä.

Taulukko 7 Kutinan viikoittaisten vaikeusastepisteiden muutos lähtötilanteesta viikolle 12 tutkimuksissa 1, 2 ja 3 (korjattu hoitoaikomuspopulaatio*)

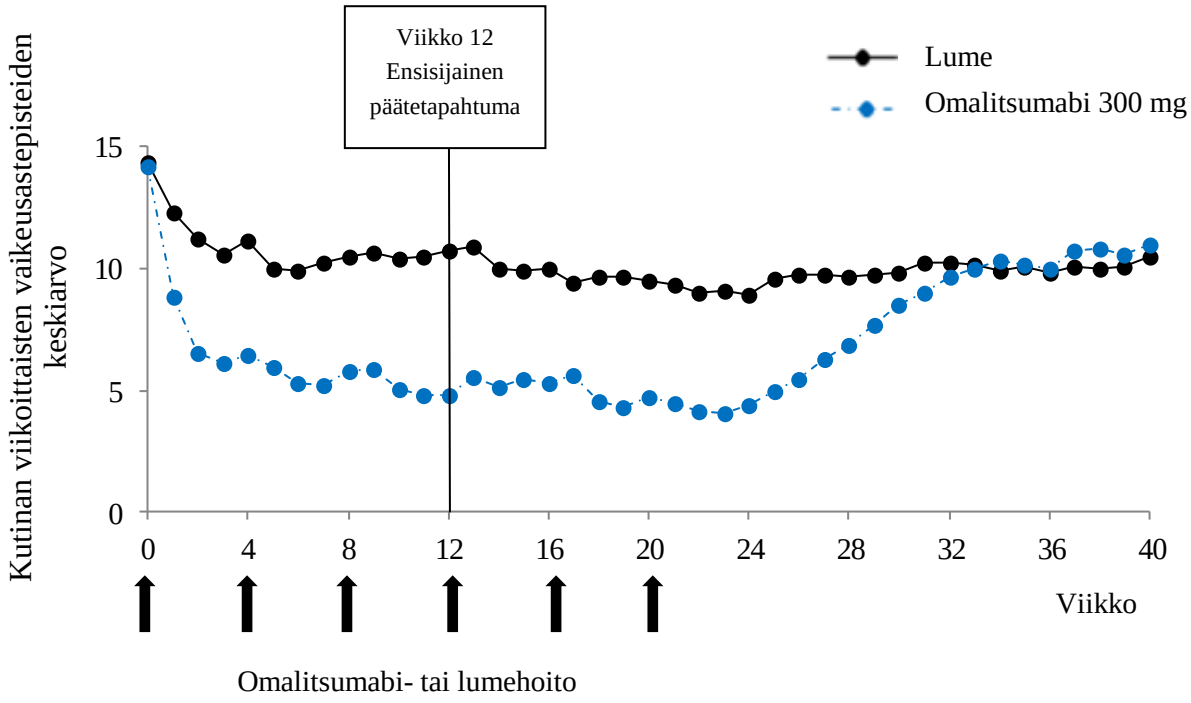
	Lume	Omalitsumabi 300 mg
Tutkimus 1		
N	80	81
Keskiarvo (keskihajonta)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Pienimmän neliösumman keskiarvojen ero vs. lume[1]	-	-5,80
Eron 95 % luottamusväli	-	-7,49, -4,10
P-arvo vs. lume[2]	-	< 0,0001
Tutkimus 2		
N	79	79
Keskiarvo (keskihajonta)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Pienimmän neliösumman keskiarvojen ero vs. lume[1]	-	-4,81
Eron 95 % luottamusväli	-	-6,49, -3,13
P-arvo vs. lume[2]	-	< 0,0001
Tutkimus 3		
N	83	252
Keskiarvo (keskihajonta)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Pienimmän neliösumman keskiarvojen ero vs. lume[1]	-	-4,52
Eron 95 % luottamusväli	-	-5,97, -3,08
P-arvo vs. lume[2]	-	< 0,0001

*Korjattuun hoitoaikomuspopulaatioon kuuluivat kaikki potilaat, jotka satunnaistettiin ja jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä.
Lähtötilanteen jälkeen mitattuja arvoja käytettiin korvaamaan myöhemmistä mittauskohdista puuttuvia tietoja.
[1] Pienimmän neliösumman keskiarvo arvioitiin ANCOVA-mallilla. Ositteet olivat kutinan viikoittaiset vaikeusastepisteet lähtötilanteessa (<13 vs. ≥13) ja paino lähtötilanteessa (<80 kg vs. ≥80 kg).
[2] p-arvo perustuu ANCOVA-t-testiin.

Kuvassa 1 esitetään kutinan viikoittaisten vaikeusastepisteiden keskiarvo suhteessa aikaan tutkimuksessa 1. Kutinan viikoittaisten vaikeusastepisteiden keskiarvo pieneni merkitsevästi. Noin viikolla 12 havaittu maksimivaikutus säilyi 24 viikon hoitojakson ajan. Tulokset olivat samaa luokkaa tutkimuksessa 3.

Kaikissa kolmessa tutkimuksessa kutinan viikoittaisten vaikeusastepisteiden keskiarvo suureni vaiheittain 16 viikon hoidottoman seurantajakson aikana samalla, kun oireet uusiutuivat. Seurantajakson lopussa keskiarvot olivat samaa luokkaa kuin lumeryhmässä mutta pienempiä kuin vastaavat lähtökeskiarvot.

Kuva 2 Kutinan viikoittaisten vaikeusastepisteiden keskiarvo suhteessa aikaan tutkimuksessa 1 (korjattu hoitoaikomuspopulaatio)



Teho 24 hoitoviikon jälkeen
Viikolla 24 havaittujen tehotulosten suuruusluokka oli verrattavissa viikolla 12 havaittuihin tuloksiin: Kutinan viikoittainen vaikeusastepistemäärä pieneni lähtötilanteesta 300 mg annoksilla keskimäärin 9,8 pistettä tutkimuksessa 1 ja keskimäärin 8,6 pistettä tutkimuksessa 3. Niiden potilaiden osuus, joiden UAS7 oli ≤6, oli 61,7 % tutkimuksessa 1 ja 55,6 % tutkimuksessa 3. Täydellinen vaste (UAS7=0) saatiin 48,1 %:lle potilaista tutkimuksessa 1 ja 42,5 %:lle potilaista tutkimuksessa 3. Kaikissa p oli <0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen.

Omalitsumabioihdon uudelleen aloittamisesta on kliinistä kokemustavähän.

Kliinisten tutkimusten tiedot nuorista (12–17-vuotiaita) koostuivat yhteensä 39 potilaasta, joista 11 sai 300 mg annoksia. Yhdeksän potilaan osalta on tulokset annoksella 300 mg viikon 12 kohdalla ja kuuden potilaan osalta viikon 24 kohdalla. Tulokset näyttävät omalitsumabihoitovasteen olevan samaa luokkaa kuin aikuispopulaatiossa. Kutinan viikottaisten vaikeusastepisteiden keskiarvon keskimääräinen muutos lähtötilanteesta osoitti 8,25 pisteen vähenemisen viikolla 12 ja 8,95 pisteen vähenemisen viikolla 24. Vastesuhteet olivat: 33 % viikolla 12 ja 67 % viikolla 24 (UAS7=0) ja 56 % viikolla 12 ja 67 % viikolla 24 (UAS7≤6).

5.2 Farmakokinetiikka

Omalitsumabin farmakokinetiikkaa on tutkittu aikuisilla ja nuorilla potilailla, joilla on allerginen astma, sekä kroonista spontaania urtikariaa sairastavissa aikuisissa ja nuorissa. Omalitsumabin yleinen farmakokinetiikka on samanlaista näissä populaatioissa.

Imeytyminen

Ihon alle annon jälkeen omalitsumabi imeytyy siten, että sen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 62 %. Kun astmaa tai kroonista spontaania urtikariaa sairastaville aikuisille ja nuorille annettiin ihon alle kerta-annos omalitsumabia, se imeytyi hitaasti, ja huippupitoisuudet seerumissa saavutettiin keskimäärin 6–8 vuorokaudessa. Astmapotilaista mitatuttoistuvasti annetun

omalitsumabin AUC-arvot olivat vakaassa tilassa päivän 0 ja päivän 14 välillä jopa kuusinkertaiset verrattuna ensimmäisen annoksen jälkeen mitattuihin arvoihin.

Omalitsumabin farmakokinetiikka on lineaarinen, kun annokset ovat yli 0,5 mg/kg. Neljän viikon välein annettujen 75 mg, 150 mg ja 300 mg annosten jälkeen omalitsumabin minimipitoisuudet seerumissa suurenivat suhteessa annokseen potilaissa, joilla oli krooninen spontaani urtikaria.

Omalitsumabin seerumin pitoisuus/aika-kuvaajat olivat samanlaiset, kun annettiin kylmäkuivattuna tai injektionesteenä valmistettua Xolairia.

Jakautuminen

In vitro omalitsumabi muodostaa IgE:n kanssa pienehköjä komplekseja. *In vitro* tai *in vivo* ei ole havaittu sakkautuneita komplekseja eikä molekyylipainoltaan yli miljoonan daltonin komplekseja. Populaatiofarmakokinetiikan perusteella omalitsumabin jakautuminen oli samanlaista allergista astmaa ja kroonista spontaania urtikariaa sairastavissa potilaissa. Ihon alle annon jälkeen näennäinen jakautumistilavuus oli astmapotilaissa 78 ± 32 ml/kg.

Eliminaatio

Omalitsumabi eliminoituu IgG-puhdistumaprosessien kautta sekä sitoutumalla spesifisesti kohdeligandinsa IgE:hen ja muodostamalla komplekseja sen kanssa. IgG eliminoituu maksan kautta siten, että retikuloendoteliaalijärjestelmä ja endoteelisolut hajottavat sen. IgG erittyy myös sellaisenaan sappeen. Astmapotilaissa omalitsumabin eliminoitumisen puoliintumisaika seerumissa oli keskimäärin 26 vuorokautta, ja sen näennäinen puhdistuma oli keskimäärin 2,4 ± 1,1 ml/kg/vrk. Painon kaksinkertaistuminen suurensi näennäisen puhdistuman noin kaksinkertaiseksi. Populaatiofarmakokineettisten simulaatioiden perusteella kroonista spontaania urtikariaa sairastavien potilaiden seerumissa omalitsumabin vakaan tilan eliminaation puoliintumisaika seerumissa oli keskimäärin 24 päivää ja vakaan tilan näennäinen puhdistuma 3,0 ml/kg/vrk, kun potilas painaa 80 kg.

Potilasryhmiin liittyvät tekijät

Astmapotilaat
Omalitsumabin populaatiofarmakokinetiikka analysoitiin demografisten ominaisuuksien vaikutusten arvioimiseksi. Näiden niukkojen tietojen analyysit viittasivat siihen, ettei annoksen muuttaminen astmapotilaita hoidettaessa ole tarpeen iän (6-76 vuotta), rodun tai etnisen alkuperän, sukupuolen tai painoindeksin perusteella (ks. kohta 4.2).

Kroonista spontaania urtikariaa sairastavat potilaat
Demografisten tekijöiden ja muiden tekijöiden vaikutuksia omalitsumabialtistukseen arvioitiin populaatiofarmakokinetiikan perusteella. Myös kovariaattivaikutuksia arvioitiin analysoimalla omalitsumabipitoisuuksien ja kliinisten vasteiden suhdetta. Analyysit viittaavat siihen, että annosmuutokset eivät ole tarpeen kroonista spontaania urtikariaa sairastaville potilaille iän (12-75 vuotta), rodun tai etnisen taustan, sukupuolen, painon, painoindeksin, lähtötilanteen IgE-pitoisuuden, FcεRI-autovasta-aineiden eikä H2-antihistamiinien tai leukotrieenireseptoriantagonistien samanaikaisen käytön perusteella.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta
Farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia tietoja ei ole allergista astmaa tai kroonista spontaania urtikariaa sairastavista potilaista, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Omalitsumabin turvallisuutta on tutkittu cynomolgus-apinoilla, koska omalitsumabi sitoutuu cynomolgus-apinoiden ja ihmisen IgE:hen samankaltaisella affiniteetilla. Joistakin apinoista havaittiin

omalitsumabivasta-aineita, kun lääkettä annettiin toistuvasti ihon alle tai laskimoon. Ilmeistä toksisuutta, kuten immuunikompleksivälitteisiä sairauksia tai komplementista riippuvaa sytotoksisuutta, ei kuitenkaan havaittu. Cynomolgus-apinoista ei havaittu viitteitä syöttösolujen degranulaation aiheuttamiin anafylaktisiin reaktioihin.

Pitkäaikaisesti annettu omalitsumabi aina annoksiin 250 mg/kg asti (vähintään 14-kertainen annos suhteessa suositusannostaulukon mukaiseen suurimpaan suositeltuun kliiniseen annokseen laskettuna milligrammoina/kg) oli hyvin siedettyä kädellisillä (aikuisilla ja nuorilla eläimillä). Poikkeus oli annoksesta ja iästä riippuva verihiutalearvojen lasku, jota havaittiin etenkin nuorissa eläimissä. Seerumin lääkeainepitoisuus, joka pienensi lähtötason verihiutalearvon puoleen aikuisissa cynomolgus-apinoissa, oli noin 4-20-kertainen suurimpiin odotettavissa oleviin kliinisiin seerumin pitoisuuksiin verrattuna. Lisäksi cynomolgus-apinoissa havaittiin pistoskohdan akuutteja verenvuotoja ja tulehduksia.

Omalitsumabilla ei ole tehty virallisia karsinogeenisuustutkimuksia.

Cynomolgus-apinoilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ihon alle annetut enintään 75 mg/kg:n annokset/viikko (vähintään 8-kertainen annos suhteessa suurimpaan suositeltuun kliiniseen annokseen laskettuna milligrammoina/kg neljän viikon aikana) eivät olleet toksisia emolle eivätkä sikiölle eikä niillä ollut teratogeenista vaikutusta, kun niitä annettiin koko organogeneesin ajan. Niillä ei myöskään ollut haittavaikutuksia sikiön tai vastasyntyneen kasvuun, kun niitä annettiin tiineyden myöhäisvaiheessa sekä synnytyksen ja imetyksen aikana.

Omalitsumabi erittyy nisämaitoon cynomolgus-apinoissa. Omalitsumabin pitoisuus maidossa oli 0,15 % emon seerumissa havaittavasta pitoisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-arginiinihydrokloridi
L-histidiinihydrokloridi
L-histidiini
Polysorbaatti 20
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

15 kuukautta.

Kestoajassa on huomioitu mahdolliset lämpötilapoikkeamat. Tuotetta voidaan säilyttää korkeintaan 4 tuntia 25°C:ssa. Tuotetta voidaan tarpeen mukaan palauttaa jääkaappiin myöhempää käyttöä varten, mutta tätä ei saa tehdä kuin kerran.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1 ml liuosta esitäytetyn ruiskun kammiossa (tyypin I lasia), johon on kiinnitetty kiinteä neula (ruostumatonta terästä), (tyypin I) männän pysäytin sekä neulansuojus.

Pakkaus sisältää yhden esitäytetyn ruiskun.
Kerrannaispakkaukset sisältävät 4 (neljä yhden ruiskun pakkausta) tai 10 (10 yhden ruiskun pakkausta) esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Xolair 150 mg injektioneste, liuos toimitetaan yhteen käyttökertaan tarkoitetussa kertakäyttöisessä esitäytetyssä ruiskussa. Ruisku on otettava jääkaapista esille 20 minuuttia ennen lääkkeen pistämistä, jotta lääke ehtii lämmetä huoneenlämpöiseksi.

Hävittämisohjeet

Hävitä käytetty ruisku heti laittamalla se pistävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/319/008
EU/1/05/319/009
EU/1/05/319/010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. lokakuuta 2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. kesäkuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu

LIITE II

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xolair 75 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
omalitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 75 mg omalitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine: sakkaroosi, L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti ja polysorbaatti 20.
Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 x 75 mg injektiopullo
1 x 2 ml liuotinampulli

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käytettävä lääkärin ohjeiden mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).
Käytä välittömästi käyttöönvalmistuksen jälkeen (voidaan säilyttää 2°C – 8°C:ssa enintään 8 tuntia tai 25°C:ssa enintään 2 tuntia).
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/319/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Xolair 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Xolair 75 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
omalitsumabi
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

75 mg

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C)

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

AMPULLIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Xolairin liuotin
Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

Käytä 0,9 ml ja hävitä loput.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS, JOKA SISÄLTÄÄ 1 INJEKTIOPULLON JA 1 AMPULLIN YKSIKKÖPAKATTUNA (MUKAAN LUKIEN SINISELLÄ KEHYSTETTY ALUE)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xolair 150 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
omalitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 150 mg omalitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine: sakkaroosi, L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti ja polysorbaatti 20.
Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 x 150 mg injektiopullo
1 x 2 ml liuotinampulli

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käytettävä lääkärin ohjeiden mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).
Käytä välittömästi käyttöönvalmistuksen jälkeen (voidaan säilyttää 2°C – 8°C:ssa enintään 8 tuntia tai 25°C:ssa enintään 2 tuntia).
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/319/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Xolair 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KERRANNAISPAKKAUKSEN SISÄLLÄ OLEVA PAHVIPAKKAUS (ILMAN SINISELLÄ KEHYSTETTYÄ ALUETTA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xolair 150 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
omalitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 150 mg omalitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine: sakkaroosi, L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti ja polysorbaatti 20.
Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 x 150 mg injektiopullo
1 x 2 ml liuotinampulli
1 injektiopullo ja 1 ampulli. Kerrannaispakkauksen osa. Ei myytäväksi erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käytettävä lääkärin ohjeiden mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).
Käytä välittömästi käyttöönvalmistuksen jälkeen (voidaan säilyttää 2°C – 8°C:ssa enintään 8 tuntia tai 25°C:ssa enintään 2 tuntia).
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/319/003	Kerrannaispakkaus, joka sisältää 4 pakkausta
EU/1/05/319/004	Kerrannaispakkaus, joka sisältää 10 pakkausta

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Xolair 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PÄÄLLYSETIKETTI KELMUUN KÄÄRITTYJÄ SISÄPAKKAUKSIA SISÄLTÄVILLE KERRANNAISPAKKAUKSILLE (MUKAAN LUKIEN SINISELLÄ KEHYSTETTY ALUE)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xolair 150 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
omalitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 150 mg omalitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine: sakkaroosi, L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti ja polysorbaatti 20.
Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kerrannaispakkaus: 4 pakkausta, joista jokainen sisältää 1 injektiopullon (150 mg) ja 1 liuotinampullin (2 ml):
Kerrannaispakkaus: 10 pakkausta, joista jokainen sisältää 1 injektiopullon (150 mg) ja 1 liuotinampullin (2 ml):

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käytettävä lääkärin ohjeiden mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).
Käytä välittömästi käyttöönvalmistuksen jälkeen (voidaan säilyttää 2°C – 8°C:ssa enintään 8 tuntia tai 25°C:ssa enintään 2 tuntia).
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/319/003	Kerrannaispakkaus, joka sisältää 4 pakkausta
EU/1/05/319/004	Kerrannaispakkaus, joka sisältää 10 pakkausta

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Xolair 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Xolair 150 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
omalitsumabi
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

150 mg

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C)

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

AMPULLIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Xolairin liuotin
Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

Käytä 1,4 ml ja hävitä loput.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSITTÄISPAKKAUKSEN PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xolair 75 mg injektioneste, liuos
omalitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen 0,5 ml liuosta sisältävä esitäytetty ruisku sisältää 75 mg omalitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: L-arginiinihydrokloridia, L-histidiinihydrokloridia, L-histidiiniä, polysorbaatti 20:a, injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käytettävä lääkärin ohjeiden mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Yhtä käyttökertaa varten.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käytetty ruisku heti laittamalla se pistävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/319/005 75 mg injektioneste, liuos

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Xolair 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOPAHVIPAKKAUS (MUKAAN LUKIEN SINISELLÄ KEHYSTETTY ALUE)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xolair 75 mg injektioneste, liuos
omalitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen 0,5 ml liuosta sisältävä esitäytetty ruisku sisältää 75 mg omalitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: L-arginiinihydrokloridia, L-histidiinihydrokloridia, L-histidiiniä, polysorbaatti 20:a, injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Kerrannaispakkaus: 4 esitäytettyä ruiskua (4 pakkausta, joista jokainen sisältää 1 esitäytetyn ruiskun)
Kerrannaispakkaus: 10 esitäytettyä ruiskua (10 pakkausta, joista jokainen sisältää 1 esitäytetyn ruiskun)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käytettävä lääkärin ohjeiden mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Yhtä käyttökertaa varten.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käytetty ruisku heti laittamalla se pistävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/319/006 75 mg injektioneste, liuos (4)
EU/1/05/319/007 75 mg injektioneste, liuos (10)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Xolair 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KERRANNAISPAKKAUKSEN SISÄPAHVIPAKKAUS (EI BLUE BOX -TEKSTIÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xolair 75 mg injektioneste, liuos
omalitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen 0,5 ml liuosta sisältävä esitäytetty ruisku sisältää 75 mg omalitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: L-arginiinihydrokloridia, L-histidiinihydrokloridia, L-histidiiniä, polysorbaatti 20:a, injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku. Kerrannaispakkauksen osa. Ei myytäväksi erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käytettävä lääkärin ohjeiden mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Yhtä käyttökertaa varten.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käytetty ruisku heti laittamalla se pistävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/319/006 75 mg injektioneste, liuos (4)
EU/1/05/319/007 75 mg injektioneste, liuos (10)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Xolair 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETYN RUISKUN LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xolair 75 mg injektioneste, liuos
omalitsumabi
s.c.
Yhtä käyttökertaa varten.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Xolair 75 mg injektioneste, liuos
omalitsumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSITTÄISPAKKAUKSEN PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xolair 150 mg injektioneste, liuos
omalitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen 1 ml liuosta sisältävä esitäytetty ruisku sisältää 150 mg omalitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: L-arginiinihydrokloridia, L-histidiinihydrokloridia, L-histidiiniä, polysorbaatti 20:a, injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käytettävä lääkärin ohjeiden mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Yhtä käyttökertaa varten.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käytetty ruisku heti laittamalla se pistävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/319/008 150 mg injektioneste, liuos

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Xolair 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOPAHVIPAKKAUS (SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIN)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xolair 150 mg injektioneste, liuos
omalitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen 1 ml liuosta sisältävä esitäytetty ruisku sisältää 150 mg omalitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: L-arginiinihydrokloridia, L-histidiinihydrokloridia, L-histidiiniä, polysorbaatti 20:a, injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Kerrannaispakkaus: 4 esitäytettyä ruiskua (4 pakkausta, joista jokainen sisältää 1 esitäytetyn ruiskun)
Kerrannaispakkaus: 10 esitäytettyä ruiskua (10 pakkausta, joista jokainen sisältää 1 esitäytetyn ruiskun)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käytettävä lääkärin ohjeiden mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Yhtä käyttökertaa varten.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käytetty ruisku heti laittamalla se pistävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/319/009 150 mg injektioneste, liuos (4)
EU/1/05/319/010 150 mg injektioneste, liuos (10)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Xolair 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KERRANNAISPAKKAUKSEN SISÄPAHVIPAKKAUS (EI BLUE BOX -TEKSTIÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xolair 150 mg injektioneste, liuos
omalitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen 1 ml liuosta sisältävä esitäytetty ruisku sisältää 150 mg omalitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: L-arginiinihydrokloridia, L-histidiinihydrokloridia, L-histidiiniä, polysorbaatti 20:a, injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku. Kerrannaispakkauksen osa. Ei myytäväksi erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käytettävä lääkärin ohjeiden mukaan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Yhtä käyttökertaa varten.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käytetty ruisku heti laittamalla se pistävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/319/009 150 mg injektioneste, liuos (4)
EU/1/05/319/010 150 mg injektioneste, liuos (10)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Xolair 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETYN RUISKUN LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xolair 150 mg injektioneste, liuos
omalitsumabi
s.c.
Yhtä käyttökertaa varten

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Xolair 150 mg injektioneste, liuos
omalitsumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Xolair 75 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
omalitsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xolair on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Xolairia
3. Miten Xolairia annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xolairin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xolair on ja mihin sitä käytetään

Xolairin sisältämä vaikuttava aine on omalitsumabi. Omalitsumabi on teollisesti valmistettu, elimistön luonnollisesti tuottaman proteiinin kaltainen aine. Se kuuluu ns. monoklonaalisten vasta-aineiden lääkeaineluokkaan. Tämä lääke hillitsee vaikean allergisen astman oireita, joten sitä käytetään astman pahenemisen estoon aikuisille, nuorille ja lapsille (6 vuotta täyttäneille), joita hoidetaan jo ennestään astmalääkkeillä, mutta joiden astmaoireet eivät pysy riittävän hyvin hallinnassa esim. suuriannoksisilla inhaloitavilla steroideilla tai inhaloitavilla beeta-agonisteilla.

Xolair salpaa elimistössä muodostuvaa immunoglobuliini E:tä (IgE). IgE on yksi tärkeimmistä allergisen astman aiheuttajista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Xolairia

Sinulle ei pidä antaa Xolairia
- jos olet allerginen omalitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos arvelet olevasi allerginen jollekin tämän lääkkeen sisältämistä aineista, kerro siitä lääkärille ennen Xolair-pistoksen saamista.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin kanssa ennen Xolair-pistoksen saamista:
- jos sinulla on munuaisten tai maksan toiminnan häiriöitä
- jos sinulla on sairaus, jossa elimistösi puolustusjärjestelmä hyökkää kehosi omia kudoksia vastaan (autoimmuunisairaus)
- jos matkustat alueelle, jossa loisinfektiot ovat yleisiä, koska Xolair saattaa heikentää vastustuskykyäsi tällaisia infektioita vastaan
- jos sinulla on aiemmin ollut vaikea allerginen reaktio (anafylaksia), jonka on aiheuttanut esimerkiksi lääke, hyönteisenpisto tai ruoka-aine.

Xolair-hoito ei sovi akuuttien astmaoireiden, kuten äkillisen astmakohtauksen, hoitoon. Näin ollen Xolairia ei pidä käyttää tällaisten oireiden hoitoon.

Xolairia ei ole tarkoitettu muiden allergiatyyppisten tilojen ehkäisyyn tai hoitoon. Näitä ovat

esimerkiksi äkilliset allergiset reaktiot, hyperimmunoglobuliini E -oireyhtymä (perinnöllinen immuunisairaus), aspergilloosi (sienen aiheuttama keuhkosairaus), ruoka-aineallergiat, ekseema-ihottuma tai heinänuha, koska Xolairia ei ole tutkittu näissä sairauksissa.

Ole valppaana allergisen reaktion ja muiden vakavien haittavaikutusten merkkien varalta
Xolair saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Ole valppaana siltä varalta, että sinulle kehittyy näiden haittavaikutusten merkkejä Xolair-hoitosi aikana. Hakeudu heti lääkärin hoitoon, jos sinulla on mitään vakaviin haittavaikutuksiin viittaavia merkkejä. Ne luetellaan otsikon ”Vakavat haittavaikutukset” alla kohdassa 4. Valtaosa vaikeista allergisista reaktioista ilmenee kolmen ensimmäisen Xolair-annoksen yhteydessä.

Lapset (alle 6-vuotiaat)
Xolairia ei pidä antaa alle 6-vuotiaille lapsille, sillä valmisteen käytöstä tämän ikäryhmän potilaille ei ole riittävästi tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Xolair
Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät:
- loisinfektion hoitoon käytettäviä lääkkeitä, koska Xolair saattaa heikentää tällaisten lääkkeiden vaikutusta
- inhaloitavia kortikosteroideja ja muita allergisen astman hoitoon käytettäviä lääkkeitä.

Raskaus ja imetys
Xolairia ei saa antaa raskauden aikana, ellei lääkäri katso tätä tarpeelliseksi.

Jos suunnittelet raskautta, kerro siitä lääkärillesi ennen Xolair-hoidon aloittamista. Lääkäri keskustelee kanssasi lääkkeen hyödyistä ja mahdollisista riskeistä raskauden aikana.

Jos tulet raskaaksi Xolair-hoidon aikana, kerro siitä lääkärillesi välittömästi.

Xolairia ei saa antaa imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö
On epätodennäköistä, että Xolair-hoito vaikuttaa kykyysi ajaa tai käyttää koneita.

3. Miten Xolairia annetaan

Xolairin käyttöön liittyvät ohjeet annetaan kohdassa ”Tietoa hoitoalan ammattilaisille”.

Lääkäri tai hoitaja antaa Xolairin pistoksena ihon alle (subkutaanisesti).

Noudata tarkoin kaikkia lääkärin tai hoitajan antamia ohjeita.

Annos
Lääkäri päättää, kuinka suuren Xolair-annoksen tarvitset ja kuinka usein lääke annetaan. Tämä riippuu painostasi ja ennen hoitoa veresi IgE-pitoisuuden mittaamiseksi otettujen verikokeiden tuloksista.

Saat 1-4 pistosta kerrallaan, joko kahden tai neljän viikon välein.

Jatka tämänhetkistä astmalääkitystäsi Xolair-hoidon aikana. Älä lopeta minkään astmalääkkeen käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Astmasi ei välttämättä parane välittömästi Xolair-hoidon aloittamisen jälkeen. Täysi vaikutus saavutetaan yleensä vasta 12-16 viikon kuluttua.

Käyttö lapsille ja nuorille
Xolairia voidaan antaa 6-vuotiaille ja tätä vanhemmille lapsille ja nuorille, joita jo ennestään hoidetaan astmalääkkeillä, mutta joiden astmaoireet eivät pysy riittävän hyvin hallinnassa esim. suuriannoksisilla inhaloitavilla steroideilla tai inhaloitavilla beeta-agonisteilla. Lääkäri arvioi, miten paljon Xolairia lapsesi tarvitsee ja kuinka usein lääkettä on annettava. Tämä riippuu lapsesi painosta sekä ennen hoidon aloittamista suoritettavan, lapsesi veressä olevan IgE-määrän mittaamiseksi tehdyn verikokeen tuloksista.

Jos Xolair-annos jää väliin
Ota yhteyttä lääkäriin tai sairaalaan mahdollisimman pian uuden vastaanottoajan sopimiseksi.

Jos lopetat Xolair-hoidon
Älä lopeta Xolair-hoitoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. Jos Xolair-hoito keskeytetään tai lopetetaan, astmaoireet saattavat tulla takaisin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Xolairin aiheuttamat haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita, mutta ne voivat olla joskus myös vakavia.

<u>Vakavat haittavaikutukset:</u>

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos huomaat mitä tahansa seuraavien haittavaikutusten merkkejä:
Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta)
- Vaikeat allergiset reaktiot (kuten anafylaksia): Oireena voi olla ihottumaa, kutinaa tai nokkosihottumaa iholla, kasvojen, huulten, kielen, kurkunpään, henkitorven tai jonkin muun kehonosan turvotusta, sydämen lyöntitaajuuden kiihtymistä, huimausta ja outoa epätodellista oloa, sekavuutta, hengenahdistusta, hengityksen vinkumista tai hengitysvaikeuksia, ihon tai huulten sinerrystä, pyörtymistä ja tajunnan menetys. Jos olet aikaisemmin saanut vaikeita allergisia reaktioita (anafylaksia) jotka eivät liittyneet Xolairin käyttöön, sinulla saattaa olla suurentunut riski saada vaikea allerginen reaktio Xolairin käytön seurauksena.
- Systeeminen lupus erythematosus (SLE/LED). Oireina voi esiintyä lihaskipua, nivelkipua ja nivelten turvotusta, ihottumaa, kuumetta, painon laskua ja uupumusta.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
- Churg-Straussin oireyhtymä ja hypereosinofiilinen oireyhtymä. Oireena voi olla yksi tai useampia seuraavista: turvotus, kipu tai ihottuma veri- tai imusuonten ympärillä, tietyntyyppisten valkosolujen runsaus veressä (huomattava eosinofilia), hengitysvaikeuksien paheneminen, nenän tukkoisuus, sydänvaivat, kipu, puutuminen, pistelyt käsissä ja jaloissa.
- Verihiutaleiden määrän vähenemistä, mistä voi seurata verenvuotoa tai mustelmien kehittymistä tavanomaista helpommin.
- Seerumitauti. Oireena voi olla yksi tai useampi seuraavista: nivelkipu mahdollisen turvotuksen tai jäykkyyden kera, ihottuma, kuume, turvonneet imusolmukkeet, lihaskipu.

<u>Muita haittavaikutuksia ovat:</u>
Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä)
- kuume (lapsilla)

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä)
- pistoskohdan reaktiot, sisältäen kivun, turvotuksen, kutinan ja punoituksen
- ylävatsakipu (lapsilla)
- päänsärky (hyvin yleinen lapsilla).

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta)
- huimaus, uneliaisuus tai väsymys
- käsien tai jalkojen kihelmöinti tai puutuminen
- pyörtyminen, matala verenpaine istuma- tai seisoma-asennossa (posturaalinen hypotensio), punastelu
- kurkkukipu, yskä, akuutit hengitysvaikeudet
- pahoinvointi, ripuli, ruoansulatushäiriöt
- kutina, nokkosihottuma, ihottuma, valoyliherkkyys
- painonnousu
- flunssankaltaiset oireet
- käsivarsien turvotus

Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta)
- loisinfektio

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
- nivelkivut, lihaskivut ja nivelten turvotus
- hiustenlähtö

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xolairin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xolair sisältää
- Vaikuttava aine on omalitsumabi. Yksi injektiopullo sisältää 75 mg omalitsumabia. Käyttövalmiiksi liuottamisen jälkeen injektiopullo sisältää 125 mg omalitsumabia/ml (75 milligrammaa 0,6 ml:ssa).
- Muut aineet ovat sakkaroosi, L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti ja polysorbaatti 20.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
Xolair 75 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten on valkoinen tai kellertävä kuiva-aine pienessä lasisessa injektiopullossa. Sen mukana toimitetaan ampulli, joka sisältää 2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Kuiva-aine saatetaan käyttövalmiiksi tällä vedellä ennen kuin lääkäri tai sairaanhoitaja antaa lääkkeen pistoksena.

Xolair-pakkauksessa on yksi kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo ja yksi ampulli, joka sisältää 2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

Xolairia on saatavana myös 150 mg omalitsumabia sisältävinä injektiopulloina.

Myyntiluvan haltija
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

Valmistaja
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Lietuva
SIA „Novartis Baltics“ Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu

TIETOA HOITOALAN AMMATTILAISILLE

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Kylmäkuivatun lääkevalmisteen liuottaminen kestää 15-20 minuuttia ja joissakin tapauksissa jopa kauemmin. Käyttövalmis lääkevalmiste on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai haalean ruskeankeltainen liuos. Injektiopullon reunoille voi muodostua hieman pieniä ilmakuplia tai vaahtoa. Käyttövalmiin lääkevalmisteen viskositeetin takia varmista, että vedät kaiken liuoksen injektiopullosta ennen kuin poistat ruiskusta ilmaa tai ylimääräistä liuosta, jotta ruiskuun jäisi 0,6 ml.

Noudata seuraavia ohjeita kun valmistelet Xolair 75 mg injektiopullot ihonalaista antoa varten:

1. Vedä ampullista 0,9 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ruiskuun, jossa on suuriluumeninen 18G-neula.

2. Pidä injektiopullo pystyasennossa tasaisella alustalla. Työnnä neula injektiopulloon ja ruiskuta injektionesteisiin käytettävä vesi kylmäkuivattua kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon standardiaseptiikkaa noudattaen. Suuntaa injektionesteisiin käytettävä vesi suoraan kuiva-aineeseen.

3. Pidä injektiopullo pystyasennossa ja pyöritä (älä ravista) sitä voimakkaasti noin 1 minuutin ajan, jotta kuiva-aine kastuu kokonaan.

4. Kun vaihe 3 on tehty, pyöritä injektiopulloa noin 5 minuutin välein 5-10 sekunnin ajan, jotta kuiva-aine liukenee täysin.

   Huomaa, että joissakin tapauksissa kuiva-aineen liukeneminen voi kestää yli 20 minuuttia. Toista tällöin vaihe 4, kunnes liuoksessa ei näy geelimäisiä hiukkasia.

   Kun lääkevalmiste on liuennut täysin, liuoksessa ei tulisi olla näkyviä geelimäisiä hiukkasia. Pienten ilmakuplien tai vaahdon muodostuminen injektiopullon reunoille on normaalia. Käyttövalmis lääkevalmiste on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai haalean ruskeankeltainen liuos. Älä käytä valmistetta, jos siinä näkyy kiinteitä hiukkasia.

5. Käännä injektiopullo ympäri vähintään 15 sekunnin ajaksi, jotta liuos valuu tulppaa kohti. Ota uusi 3 ml ruisku, jossa on suuriluumeninen 18G-neula, ja pistä neula ylösalaisin olevaan injektiopulloon. Pidä injektiopullo ylösalaisessa asennossa. Varmista, että neulankärki on aivan injektiopullossa olevan liuoksen pohjalla ennen kuin vedät liuoksen ruiskuun. Ennen kuin poistat neulan injektiopullosta, vedä mäntä ääriasentoon poistaaksesi kaiken liuoksen ylösalaisin olevasta injektiopullosta.

6. Vaihda 18G-neulan tilalle 25G-neula ihon alle annettavaa injektiota varten.

7. Poista ruiskusta ilma, suuret ilmakuplat ja ylimääräinen liuos. Tarvittava annos on 0,6 ml. Ruiskussa olevan liuoksen pinnalla voi olla ohuelti pieniä ilmakuplia. Liuos on hieman sakea, joten sen antaminen ihon alle voi kestää 5-10 sekuntia.

   Yhdestä injektiopullosta saadaan 0,6 ml (75 mg) Xolairia.

8. Injektiot annetaan olkavarren yläosan, alavatsan alueen (ei kuitenkaan 5 cm:n alueen navan ympärillä) tai reiden ihon alle.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Xolair 150 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
omalitsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xolair on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Xolairia
3. Miten Xolairia annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xolairin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xolair on ja mihin sitä käytetään

Xolairin sisältämä vaikuttava aine on omalitsumabi. Omalitsumabi on teollisesti valmistettu, elimistön luonnollisesti tuottaman proteiinin kaltainen aine. Se kuuluu ns. monoklonaalisten vasta-aineiden lääkeaineluokkaan.

Xolairia käytetään seuraavien sairauksien hoitoon:
- allerginen astma
- krooninen spontaani urtikaria.

Allerginen astma
Tämä lääke hillitsee vaikean allergisen astman oireita, joten sitä käytetään astman pahenemisen estoon aikuisille, nuorille ja lapsille (6-vuotiaille ja sitä vanhemmille), joita hoidetaan jo ennestään astmalääkkeillä, mutta joiden astmaoireet eivät pysy riittävän hyvin hallinnassa esim. suuriannoksisilla inhaloitavilla steroideilla tai inhaloitavilla beeta-agonisteilla.

Krooninen spontaani urtikaria
Tätä lääkettä käytetään kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon aikuisille ja nuorille (12-vuotiaille ja sitä vanhemmille), kun kroonisen spontaanin urtikarian oireita ei ole saatu hyvin hallintaan antihistamiinihoidolla.

Xolair salpaa elimistössä muodostuvaa immunoglobuliini E:tä (IgE). IgE on yksi tärkeimmistä allergisen astman ja kroonisen spontaanin urtikarian aiheuttajista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Xolairia

Sinulle ei pidä antaa Xolairia
- jos olet allerginen omalitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos arvelet olevasi allerginen jollekin tämän lääkkeen sisältämistä aineista, kerro siitä lääkärille ennen Xolair-pistoksen saamista.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin kanssa ennen Xolair-pistoksen saamista:
- jos sinulla on munuaisten tai maksan toiminnan häiriöitä
- jos sinulla on sairaus, jossa elimistösi puolustusjärjestelmä hyökkää kehosi omia kudoksia vastaan (autoimmuunisairaus)
- jos matkustat alueelle, jossa loisinfektiot ovat yleisiä, koska Xolair saattaa heikentää vastustuskykyäsi tällaisia infektioita vastaan.
- jos sinulla on aiemmin ollut vaikea allerginen reaktio (anafylaksia), jonka on aiheuttanut esimerkiksi lääke, hyönteisenpisto tai ruoka-aine.

Xolair-hoito ei sovi akuuttien astmaoireiden, kuten äkillisen astmakohtauksen, hoitoon. Näin ollen Xolairia ei pidä käyttää tällaisten oireiden hoitoon.

Xolairia ei ole tarkoitettu muiden allergiatyyppisten tilojen ehkäisyyn tai hoitoon. Näitä ovat esimerkiksi äkilliset allergiset reaktiot, hyperimmunoglobuliini E -oireyhtymä (perinnöllinen immuunisairaus), aspergilloosi (sienen aiheuttama keuhkosairaus), ruoka-aineallergiat, ekseema-ihottuma tai heinänuha, koska Xolairia ei ole tutkittu näissä sairauksissa.

Ole valppaana allergisen reaktion ja muiden vakavien haittavaikutusten merkkien varalta
Xolair saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Ole valppaana siltä varalta, että sinulle kehittyy näiden haittavaikutusten merkkejä Xolair-hoitosi aikana. Hakeudu heti lääkärin hoitoon, jos sinulla on mitään vakaviin haittavaikutuksiin viittaavia merkkejä. Ne luetellaan otsikon ”Vakavat haittavaikutukset” alla kohdassa 4. Valtaosa vaikeista allergisista reaktioista ilmenee kolmen ensimmäisen Xolair-annoksen yhteydessä.

Lapset ja nuoret
Allerginen astma
Xolairia ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille.

Krooninen spontaani urtikaria
Xolairia ei saa antaa alle 12-vuotiaille lapsille. Valmisteen käyttöä alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Xolair
Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät:
- loisinfektion hoitoon käytettäviä lääkkeitä, koska Xolair saattaa heikentää tällaisten lääkkeiden vaikutusta
- inhaloitavia kortikosteroideja ja muita allergisen astman hoitoon käytettäviä lääkkeitä.

Raskaus ja imetys
Xolairia ei saa antaa raskauden aikana, ellei lääkäri katso tätä tarpeelliseksi.

Jos suunnittelet raskautta, kerro siitä lääkärillesi ennen Xolair-hoidon aloittamista. Lääkäri keskustelee kanssasi lääkkeen hyödyistä ja mahdollisista riskeistä raskauden aikana.

Jos tulet raskaaksi Xolair-hoidon aikana, kerro siitä lääkärillesi välittömästi.

Xolairia ei saa antaa imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö
On epätodennäköistä, että Xolair-hoito vaikuttaa kykyysi ajaa tai käyttää koneita.

3. Miten Xolairia annetaan

Xolairin käyttöön liittyvät ohjeet annetaan kohdassa ”Tietoa hoitoalan ammattilaisille”.

Lääkäri tai hoitaja antaa Xolairin pistoksena ihon alle (subkutaanisesti).

Noudata tarkoin kaikkia lääkärin tai hoitajan antamia ohjeita.

Annos
Allerginen astma
Lääkäri päättää, kuinka suuren Xolair-annoksen tarvitset ja kuinka usein lääke annetaan. Tämä riippuu painostasi ja ennen hoitoa veresi IgE-pitoisuuden mittaamiseksi otettujen verikokeiden tuloksista.

Saat 1-4 pistosta kerrallaan, joko kahden tai neljän viikon välein.

Jatka tämänhetkistä astmalääkitystäsi Xolair-hoidon aikana. Älä lopeta minkään astmalääkkeen käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Astmasi ei välttämättä parane välittömästi Xolair-hoidon aloittamisen jälkeen. Täysi vaikutus saavutetaan yleensä vasta 12-16 viikon kuluttua.

Krooninen spontaani urtikaria
Sinulle annetaan kerralla kaksi 150 mg pistosta neljän viikon välein.

Jatka nykyisen kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon tarkoitetun lääkkeen käyttöä Xolair-hoidon aikana. Älä lopeta minkään lääkkeen käyttöä keskustelematta siitä lääkärin kanssa.

Käyttö lapsille ja nuorille
Allerginen astma
Xolairia voidaan antaa 6-vuotiaille ja tätä vanhemmille lapsille ja nuorille, joita jo ennestään hoidetaan astmalääkkeillä, mutta joiden astmaoireet eivät pysy riittävän hyvin hallinnassa esim. suuriannoksisilla inhaloitavilla steroideilla tai inhaloitavilla beeta-agonisteilla. Lääkäri arvioi, miten paljon Xolairia lapsesi tarvitsee ja kuinka usein lääkettä on annettava. Tämä riippuu lapsesi painosta sekä ennen hoidon aloittamista suoritettavan, lapsesi veressä olevan IgE-määrän mittaamiseksi tehdyn verikokeen tuloksista.

Krooninen spontaani urtikaria
Xolairia voidaan antaa vähintään 12 vuotta täyttäneille nuorille, joiden kroonisen spontaanin urtikarian oireita ei ole saatu hyvin hallintaan antihistamiinihoidolla. Vähintään 12 vuotta täyttäneet nuoret käyttävät samaa annosta kuin aikuiset.

Jos Xolair-annos jää väliin
Ota yhteyttä lääkäriin tai sairaalaan mahdollisimman pian uuden vastaanottoajan sopimiseksi.

Jos lopetat Xolair-hoidon
Älä lopeta Xolair-hoitoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. Jos Xolair-hoito keskeytetään tai lopetetaan, astman tai kroonisen spontaanin urtikarian oireet saattavat tulla takaisin.

Jos saat hoitoa krooniseen spontaaniin urtikariaan, lääkäri voi kuitenkin keskeyttää Xolair-hoidon ajoittain, jotta oireesi voidaan arvioida. Noudata lääkärin antamia ohjeita.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Xolairin aiheuttamat haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita, mutta ne voivat olla joskus myös vakavia.

Vakavat haittavaikutukset:

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos huomaat mitä tahansa seuraavien haittavaikutusten merkkejä:
Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta)
- Vaikeat allergiset reaktiot (kuten anafylaksia): Oireena voi olla ihottumaa, kutinaa tai nokkosihottumaa iholla, kasvojen, huulten, kielen, kurkunpään, henkitorven tai jonkin muun kehonosan turvotusta, sydämen lyöntitaajuuden kiihtymistä, huimausta ja outoa epätodellista oloa, sekavuutta, hengenahdistusta, hengityksen vinkumista tai hengitysvaikeuksia, ihon tai huulten sinerrystä, pyörtymistä ja tajunnan menetys. Jos olet aikaisemmin saanut vaikeita allergisia reaktioita (anafylaksia) jotka eivät liittyneet Xolairin käyttöön, sinulla saattaa olla suurentunut riski saada vaikea allerginen reaktio Xolairin käytön seurauksena.
- Systeeminen lupus erythematosus (SLE/LED). Oireina voi esiintyä lihaskipua, nivelkipua ja nivelten turvotusta, ihottumaa, kuumetta, painon laskua ja uupumusta.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
- Churg-Straussin oireyhtymä ja hypereosinofiilinen oireyhtymä. Oireena voi olla yksi tai useampia seuraavista: turvotus, kipu tai ihottuma veri- tai imusuonten ympärillä, tietyntyyppisten valkosolujen runsaus veressä (huomattava eosinofilia), hengitysvaikeuksien paheneminen, nenän tukkoisuus, sydänvaivat, kipu, puutuminen, pistelyt käsissä ja jaloissa.
- Verihiutaleiden määrän vähenemistä, mistä voi seurata verenvuotoa tai mustelmien kehittymistä tavanomaista helpommin.
- Seerumitauti: Oireena voi olla yksi tai useampia seuraavista: nivelkipu mahdollisen turvotuksen tai jäykkyyden kera, ihottuma, kuume, turvonneet imusolmukkeet, lihaskipu.

Muita haittavaikutuksia ovat:
Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä)
- kuume (lapsilla)

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä)
- pistoskohdan reaktiot, sisältäen kivun, turvotuksen, kutinan ja punoituksen
- ylävatsakipu (lapsilla)
- päänsärky (hyvin yleinen lapsilla)
- ylähengitystieinfektio, kuten nielutulehdus ja flunssa
- paineen tunne poskissa ja otsassa (sivuontelotulehdus, sivuontelopäänsärky)
- nivelkipu (artralgia)

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta)
- huimaus, uneliaisuus tai väsymys
- käsien tai jalkojen kihelmöinti tai puutuminen
- pyörtyminen, matala verenpaine istuma- tai seisoma-asennossa (posturaalinen hypotensio), punastelu
- kurkkukipu, yskä, akuutit hengitysvaikeudet
- pahoinvointi, ripuli, ruoansulatushäiriöt
- kutina, nokkosihottuma, ihottuma, valoyliherkkyys
- painonnousu
- flunssankaltaiset oireet
- käsivarsien turvotus

Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta)
- loisinfektio

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
- lihaskivut ja nivelten turvotus
- hiustenlähtö

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xolairin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xolair sisältää
- Vaikuttava aine on omalitsumabi. Yksi injektiopullo sisältää 150 mg omalitsumabia. Käyttövalmiiksi liuottamisen jälkeen injektiopullo sisältää 125 mg omalitsumabia/ml (150 milligrammaa 1,2 ml:ssa).
- Muut aineet ovat sakkaroosi, L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti ja polysorbaatti 20.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
Xolair 150 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten on valkoinen tai kellertävä kuiva-aine pienessä lasisessa injektiopullossa. Sen mukana toimitetaan ampulli, joka sisältää 2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Kuiva-aine saatetaan käyttövalmiiksi tällä vedellä ennen kuin lääkäri tai sairaanhoitaja antaa lääkkeen pistoksena.

Xolair 150 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten on saatavilla pakkauksissa, joissa on yksi kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo ja yksi ampulli, joka sisältää 2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, sekä kerrannaispakkauksissa, joissa on neljä tai kymmenen sisäpakkausta, joissa on yksi kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo ja yksi ampulli, joka sisältää 2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Xolairia on saatavana myös 75 mg omalitsumabia sisältävinä injektiopulloina.

Myyntiluvan haltija
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

Valmistaja
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 26 37 82 111

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

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu

TIETOA HOITOALAN AMMATTILAISILLE

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Kylmäkuivatun lääkevalmisteen liuottaminen kestää 15-20 minuuttia ja joissakin tapauksissa jopa kauemmin. Käyttövalmis lääkevalmiste on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai haalean ruskeankeltainen liuos. Injektiopullon reunoille voi muodostua hieman pieniä ilmakuplia tai vaahtoa. Käyttövalmiin lääkevalmisteen viskositeetin takia varmista, että vedät kaiken liuoksen injektiopullosta ennen kuin poistat ruiskusta ilmaa tai ylimääräistä liuosta, jotta ruiskuun jäisi 1,2 ml.

Noudata seuraavia ohjeita kun valmistelet Xolair 150 mg injektiopullot ihonalaista antoa varten:

1. Vedä ampullista 1,4 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ruiskuun, jossa on suuriluumeninen 18G-neula.

2. Pidä injektiopullo pystyasennossa tasaisella alustalla. Työnnä neula injektiopulloon ja ruiskuta injektionesteisiin käytettävä vesi kylmäkuivattua kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon standardiaseptiikkaa noudattaen. Suuntaa injektionesteisiin käytettävä vesi suoraan kuiva-aineeseen.

3. Pidä injektiopullo pystyasennossa ja pyöritä (älä ravista) sitä voimakkaasti noin 1 minuutin ajan, jotta kuiva-aine kastuu kokonaan.

4. Kun vaihe 3 on tehty, pyöritä injektiopulloa noin 5 minuutin välein 5-10 sekunnin ajan, jotta kuiva-aine liukenee täysin.

   Huomaa, että joissakin tapauksissa kuiva-aineen liukeneminen voi kestää yli 20 minuuttia. Toista tällöin vaihe 4, kunnes liuoksessa ei näy geelimäisiä hiukkasia.

   Kun lääkevalmiste on liuennut täysin, liuoksessa ei tulisi olla näkyviä geelimäisiä hiukkasia. Pienten ilmakuplien tai vaahdon muodostuminen injektiopullon reunoille on normaalia. Käyttövalmis lääkevalmiste on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai haalean ruskeankeltainen liuos. Älä käytä valmistetta, jos siinä näkyy kiinteitä hiukkasia.

5. Käännä injektiopullo ympäri vähintään 15 sekunnin ajaksi, jotta liuos valuu tulppaa kohti. Ota uusi 3 ml ruisku, jossa on suuriluumeninen 18G-neula, ja pistä neula ylösalaisin olevaan injektiopulloon. Pidä injektiopullo ylösalaisessa asennossa. Varmista, että neulankärki on aivan injektiopullossa olevan liuoksen pohjalla ennen kuin vedät liuoksen ruiskuun. Ennen kuin poistat neulan injektiopullosta, vedä mäntä ääriasentoon poistaaksesi kaiken liuoksen ylösalaisin olevasta injektiopullosta.

6. Vaihda 18G-neulan tilalle 25G-neula ihon alle annettavaa injektiota varten.

7. Poista ruiskusta ilma, suuret ilmakuplat ja ylimääräinen liuos. Tarvittava annos on 1,2 ml. Ruiskussa olevan liuoksen pinnalla voi olla ohuelti pieniä ilmakuplia. Liuos on hieman sakea, joten sen antaminen ihon alle voi kestää 5-10 sekuntia.

   Yhdestä injektiopullosta saadaan 1,2 ml (150 mg) Xolairia. Xolair 75 mg annosta varten vedä 0,6 ml liuosta ruiskuun ja heitä pois jäljelle jäävä liuos.

8. Injektiot annetaan olkavarren yläosan, alavatsan alueen (ei kuitenkaan 5 cm:n alueen navan ympärillä) tai reiden ihon alle.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Xolair 75 mg injektioneste, liuos
omalitsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Xolair on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xolairia
3. Miten Xolairia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xolairin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xolair on ja mihin sitä käytetään

Xolairin sisältämä vaikuttava aine on omalitsumabi. Omalitsumabi on teollisesti valmistettu, elimistön luonnollisesti tuottaman proteiinin kaltainen aine. Se kuuluu ns. monoklonaalisten vasta-aineiden lääkeaineluokkaan. Tämä lääke hillitsee vaikean allergisen astman oireita, joten sitä käytetään astman pahenemisen estoon aikuisille, nuorille ja lapsille (vähintään 6-vuotiaille), joita hoidetaan jo ennestään astmalääkkeillä, mutta joiden astmaoireet eivät pysy riittävän hyvin hallinnassa esim. suuriannoksisilla inhaloitavilla steroideilla tai inhaloitavilla beeta-agonisteilla.

Xolair salpaa elimistössä muodostuvaa immunoglobuliini E:tä (IgE). IgE on yksi tärkeimmistä allergisen astman aiheuttajista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xolairia

Älä käytä Xolairia
- jos olet allerginen omalitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos arvelet olevasi allerginen jollekin tämän lääkkeen sisältämistä aineista, kerro siitä lääkärille, sillä sinun ei pidä käyttää Xolairia.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Xolairia:
- jos sinulla on munuaisten tai maksan toiminnan häiriöitä
- jos sinulla on sairaus, jossa elimistösi puolustusjärjestelmä hyökkää kehosi omia kudoksia vastaan (autoimmuunisairaus)
- jos matkustat alueelle, jossa loisinfektiot ovat yleisiä, koska Xolair saattaa heikentää vastustuskykyäsi tällaisia infektioita vastaan
- jos sinulla on aiemmin ollut vaikea allerginen reaktio (anafylaksia), jonka on aiheuttanut esimerkiksi lääke, hyönteisenpisto tai ruoka-aine
- jos lateksi on joskus aiheuttanut sinulle allergisen reaktion. Ruiskun neulansuojus saattaa sisältää kuivaa kumia (lateksia).

Xolair-hoito ei sovi akuuttien astmaoireiden, kuten äkillisen astmakohtauksen, hoitoon. Näin ollen Xolairia ei pidä käyttää tällaisten oireiden hoitoon.

Xolairia ei ole tarkoitettu muiden allergiatyyppisten tilojen ehkäisyyn tai hoitoon. Näitä ovat esimerkiksi äkilliset allergiset reaktiot, hyperimmunoglobuliini E -oireyhtymä (perinnöllinen immuunisairaus), aspergilloosi (sienen aiheuttama keuhkosairaus), ruoka-aineallergiat, ekseema-ihottuma tai heinänuha, koska Xolairia ei ole tutkittu näissä sairauksissa.

Ole valppaana allergisen reaktion ja muiden vakavien haittavaikutusten merkkien varalta
Xolair saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Ole valppaana siltä varalta, että sinulle kehittyy näiden haittavaikutusten merkkejä Xolair-hoitosi aikana. Hakeudu heti lääkärin hoitoon, jos sinulla on mitään vaikean allergisen reaktion merkkejä tai muihin vakaviin haittavaikutuksiin viittaavia merkkejä. Ne luetellaan otsikon ”Vakavat haittavaikutukset” alla kohdassa 4.

On tärkeää, että hoitava lääkäri opettaa sinut tunnistamaan vaikean allergisen reaktion varhaisoireet ja kertoo, miten näitä reaktioita hoidetaan, jos niitä ilmenee. Opetus on annettava ennen kuin pistät Xolairia itse ja ennen kuin kukaan muu kuin terveydenhuollon ammattilainen antaa sinulle Xolair-pistoksen (ks. kohta 3, ”Miten Xolairia käytetään”). Valtaosa vaikeista allergisista reaktioista ilmenee kolmen ensimmäisen Xolair-annoksen yhteydessä.

Lapset (alle 6-vuotiaat)
Xolairia ei pidä antaa alle 6-vuotiaille lapsille, sillä valmisteen käytöstä tämän ikäryhmän potilaille ei ole riittävästi tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Xolair
Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät:
- loisinfektion hoitoon käytettäviä lääkkeitä, koska Xolair saattaa heikentää tällaisten lääkkeiden vaikutusta
- inhaloitavia kortikosteroideja ja muita allergisen astman hoitoon käytettäviä lääkkeitä.

Raskaus ja imetys
Xolairia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei lääkäri katso tätä tarpeelliseksi.

Jos suunnittelet raskautta, kerro siitä lääkärillesi ennen Xolair-hoidon aloittamista. Lääkäri keskustelee kanssasi lääkkeen käytön hyödyistä ja mahdollisista riskeistä raskauden aikana.

Jos tulet raskaaksi Xolair-hoidon aikana, kerro siitä lääkärillesi välittömästi.

Xolairia ei saa käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö
On epätodennäköistä, että Xolair-hoito vaikuttaa kykyysi ajaa tai käyttää koneita.

3. Miten Xolairia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista, jos olet epävarma.

Xolairin käyttö
Xolair pistetään ihon alle (injektio ihonalaiskudokseen).

Xolairin pistäminen
- Päätätte yhdessä lääkärin kanssa, voitko pistää Xolairin itse. Ensimmäiset kolme annosta annetaan aina terveydenhuollon ammattilaisen pistämänä tai terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa (ks. kohta 2).
- On tärkeää, että saat asianmukaisen pistosopetuksen ennen kuin pistät lääkkeesi itse.
- Myös hoitaja (esimerkiksi vanhempi) voi pistää Xolair-pistoksen, kun hänelle on annettu asianmukainen pistosopetus.

Tämän pakkausselosteen lopussa kohdassa ”Esitäytetyn Xolair-ruiskun käyttöohjeet” on tarkat ohjeet Xolairin pistämiseen.

Opetus vakavien allergisten reaktioiden tunnistamiseksi
On myös tärkeää, ettet pistä Xolairia itse ennen kuin lääkäri tai sairaanhoitaja on opettanut sinulle seuraavat seikat:
- vakavien allergisten reaktioiden varhaisoireiden ja -löydösten tunnistaminen
- oikeat toimenpiteet oireiden ilmetessä.

Lisätietoa vakavien allergisten reaktioiden varhaisoireista ja -löydöksistä, ks. kohta 4.

Käytettävä annos
Lääkäri päättää, kuinka suuren Xolair-annoksen tarvitset ja kuinka usein tarvitset tätä lääkettä. Tämä riippuu painostasi ja ennen hoitoa veresi IgE-pitoisuuden mittaamiseksi otettujen verikokeiden tuloksista.

Tarvitset 1-4 pistosta kerrallaan. Lääkepistokset tulee antaa joko kahden tai neljän viikon välein.

Jatka tämänhetkistä astmalääkitystäsi Xolair-hoidon aikana. Älä lopeta minkään astmalääkkeen käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Astmasi ei välttämättä parane välittömästi Xolair-hoidon aloittamisen jälkeen. Täysi vaikutus saavutetaan yleensä vasta 12-16 viikon kuluttua.

Käyttö lapsille ja nuorille
Xolairia voidaan käyttää 6-vuotiaille ja tätä vanhemmille lapsille ja nuorille, joita jo ennestään hoidetaan astmalääkkeillä, mutta joiden astmaoireet eivät pysy riittävän hyvin hallinnassa esim. suuriannoksisilla inhaloitavilla steroideilla tai inhaloitavilla beeta-agonisteilla. Lääkäri arvioi, miten paljon Xolairia lapsesi tarvitsee ja kuinka usein lääkettä on annettava. Tämä riippuu lapsesi painosta sekä ennen hoidon aloittamista suoritettavan, lapsesi veressä olevan IgE-määrän mittaamiseksi tehdyn verikokeen tuloksista.

Lasten (6–11-vuotiaiden) ei odoteta pistävän Xolairia itse. Lasta hoitava henkilö voi kuitenkin antaa heille Xolair-pistoksen, jos lääkäri pitää tätä asianmukaisena ja hoitaja on saanut asianmukaisen opetuksen.

Jos Xolair-annos jää väliin
Jos vastaanottokäynti jää väliin, ota yhteyttä lääkäriin tai sairaalaan mahdollisimman pian uuden vastaanottoajan sopimiseksi.

Jos olet unohtanut ottaa Xolair-pistoksen, pistä annos heti, kun muistat asian. Kysy sitten lääkäriltä, milloin sinun tulee pistää seuraava annos.

Jos lopetat Xolair-hoidon
Älä lopeta Xolair-hoitoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. Jos Xolair-hoito keskeytetään tai lopetetaan, astmaoireet saattavat tulla takaisin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Xolairin aiheuttamat haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita, mutta ne voivat olla joskus myös vakavia.

Vakavat haittavaikutukset

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos huomaat mitä tahansa seuraavien haittavaikutusten merkkejä:
Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta)
- Vaikeat allergiset reaktiot (kuten anafylaksia): Oireena voi olla ihottumaa, kutinaa tai nokkosihottumaa iholla, kasvojen, huulten, kielen, kurkunpään, henkitorven tai jonkin muun kehonosan turvotusta, sydämen lyöntitaajuuden kiihtymistä, huimausta ja outoa epätodellista oloa, sekavuutta, hengenahdistusta, hengityksen vinkumista tai hengitysvaikeuksia, ihon tai huulten sinerrystä, pyörtymistä ja tajunnan menetys. Jos olet aikaisemmin saanut vaikeita allergisia reaktioita (anafylaksia) jotka eivät liittyneet Xolairin käyttöön, sinulla saattaa olla suurentunut riski saada vaikea allerginen reaktio Xolairin käytön seurauksena.
- Systeeminen lupus erythematosus (SLE/LED). Oireina voi esiintyä lihaskipua, nivelkipua ja nivelten turvotusta, ihottumaa, kuumetta, painon laskua ja uupumusta.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
- Churg-Straussin oireyhtymä ja hypereosinofiilinen oireyhtymä. Oireena voi olla yksi tai useampia seuraavista: turvotus, kipu tai ihottuma veri- tai imusuonten ympärillä, tietyntyyppisten valkosolujen runsaus veressä (huomattava eosinofilia), hengitysvaikeuksien paheneminen, nenän tukkoisuus, sydänvaivat, kipu, puutuminen, pistelyt käsissä ja jaloissa.
- Verihiutaleiden määrän vähenemistä, mistä voi seurata verenvuotoa tai mustelmien kehittymistä tavanomaista helpommin.
- Seerumitauti. Oireena voi olla yksi tai useampia seuraavista: nivelkipu mahdollisen turvotuksen tai jäykkyyden kera, ihottuma, kuume, turvonneet imusolmukkeet, lihaskipu.

Muita haittavaikutuksia ovat:
Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä)
- kuume (lapsilla)

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä)
- pistoskohdan reaktiot, sisältäen kivun, turvotuksen, kutinan ja punoituksen
- ylävatsakipu (lapsilla)
- päänsärky (hyvin yleinen lapsilla).

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta)
- huimaus, uneliaisuus tai väsymys
- käsien tai jalkojen kihelmöinti tai puutuminen
- pyörtyminen, matala verenpaine istuma- tai seisoma-asennossa (posturaalinen hypotensio), punastelu
- kurkkukipu, yskä, akuutit hengitysvaikeudet
- pahoinvointi, ripuli, ruoansulatushäiriöt
- kutina, nokkosihottuma, ihottuma, valoyliherkkyys
- painonnousu
- flunssankaltaiset oireet
- käsivarsien turvotus

Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta)
- loisinfektio

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
- nivelkivut, lihaskivut ja nivelten turvotus
- hiustenlähtö

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xolairin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
- Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä.
- Älä käytä, jos pakkaus on vaurioitunut tai siinä on avaamiseen viittaavia merkkejä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xolair sisältää
- Vaikuttava aine on omalitsumabi. Yksi 0,5 ml liuosta sisältävä ruisku sisältää 75 mg omalitsumabia.
- Muut aineet ovat L-arginiinihydrokloridi, L-histidiinihydrokloridi, L-histidiini, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi.
- Ruiskun neulansuojus voi sisältää kuivaa kumia (lateksia).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
Xolair on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai haalean ruskeankeltainen liuos esitäytetyssä ruiskussa.

Xolair 75 mg injektioneste, liuos, on saatavana pakkauksina, joissa on yksi esitäytetty ruisku, sekä neljä tai kymmenen sisäpakkausta sisältävinä kerrannaispakkauksina, jolloin yksi sisäpakkaus sisältää yhden esitäytetyn ruiskun.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

Valmistaja
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva
SIA „Novartis Baltics“ Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

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

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

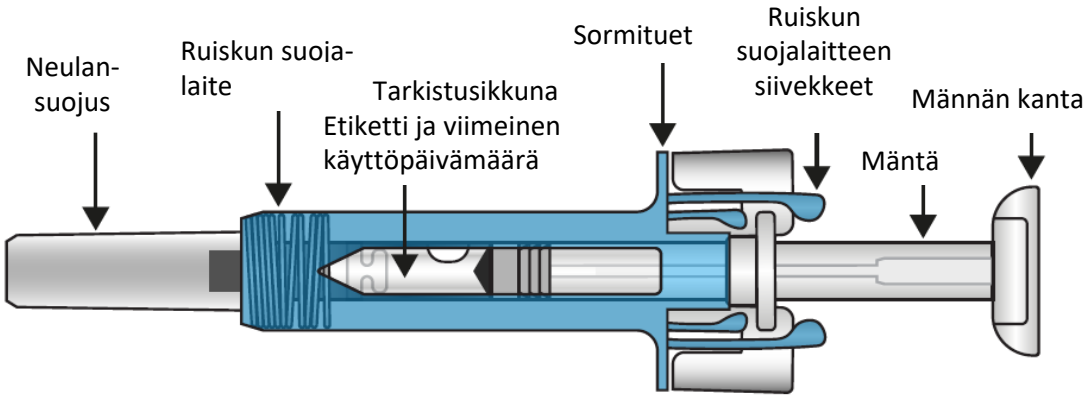
Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu

ESITÄYTETYN XOLAIR-RUISKUN KÄYTTÖOHJEET

Lue nämä ohjeet KOKONAAN ennen lääkkeen pistämistä. Jos lääkäri päättää, että voit pistää Xolairin itse kotona tai hoitajasi voi antaa Xolair-pistoksesi kotioloissa, lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekki-henkilökunnan on annettava sinulle pistosopetusta ennen kuin pistät itseäsi tai muita. Lasten (6-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) ei odoteta pistävän Xolairia itse. Lasta hoitava henkilö voi kuitenkin antaa heille Xolair-pistoksen, jos lääkäri pitää tätä asianmukaisena ja hoitaja on saanut asianmukaisen opetuksen. Xolair-rasiassa on yksi tai useampia esitäytettyjä ruiskuja. Jokainen ruisku on yksittäispakattu sinetöityyn muovipakkaukseen.

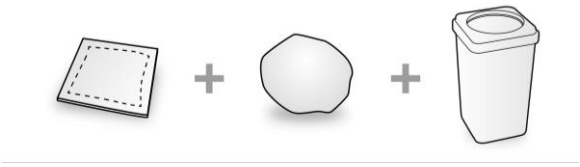
Xolair 75 mg esitäytetty ruisku



Kun koko lääkeannos on pistetty, ruiskun suojalaite aktivoituu ja peittää neulan. Näin pyritään estämään neulanpistotapaturmia.

Pistoksen antamiseen tarvitset myös seuraavat tarvikkeet:

- Puhdistuspyyhe.
- Vanua tai sideharsoa.
- Pistävälle jätteelle tarkoitettu astia.



Tärkeää tietoa turvallisuudesta
Varoitus: Älä jätä ruiskua lasten ulottuville äläkä näkyville.

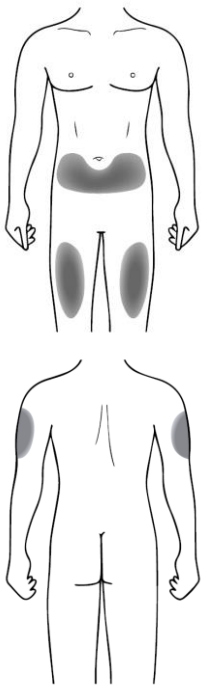
- Ruiskun neulansuojus voi sisältää kuivaa kumia (lateksia), joten kumille herkät henkilöt eivät saa käsitellä sitä.
- Avaa sinetöity ulkorasia vasta kun olet valmis käyttämään lääkettä.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos ulkorasian tai muovipakkauksen sinetti on rikki, sillä käyttö ei välttämättä ole turvallista.
- Ruiskua ei saa koskaan jättää paikkaan, jossa sitä saatetaan peukaloida.
- Älä ravista ruiskua.
- Ruiskun suojalaitteen siivekkeitä ei saa koskettaa ennen käyttöä. Jos niitä kosketetaan, suojalaite voi aktivoitua liian aikaisin.
- Neulansuojus poistetaan vasta juuri ennen pistoksen pistämistä.
- Ruiskua ei voi käyttää uudelleen. Hävitä käytetty ruisku välittömästi panemalla se pistävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan.

Esitäytetyn Xolair-ruiskun säilytys

- Säilytä tämä lääke sinetöidyssä ulkorasiassaan, sillä se on herkkä valolle. Säilytä jääkaapissa 2–8°C:n lämpötilassa. EI SAA JÄÄTYÄ.

- Ruisku on otettava jääkaapista lämpenemään huoneenlämpöiseksi (25°C) ennen kuin se valmistellaan pistosta varten. (Lämpeneminen kestää noin 20 minuuttia.) Pidä ruisku rasiassa, sillä se on herkkä valolle. Ruiskua ei saa säilyttää huoneenlämmössä (25°C) pidempään kuin 4 tuntia ennen käyttöä.
- Älä käytä ruiskua ulkorasiassa ja ruiskun etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Jos viimeinen käyttöpäivämäärä on jo mennyt, palauta koko pakkaus apteekkiin.

Pistoskohta



Pistoskohdalla tarkoitetaan aluetta, johon ruiskussa oleva lääke pistetään.

- Suositeltu pistoskohta on etureisi. Voit pistää lääkkeen myös alavatsan alueelle. **Älä** kuitenkaan pistä sitä 5 cm:n alueelle navan ympärillä.
- Jos koko lääkeannoksen pistäminen edellyttää useamman kuin yhden pistoksen antamista, pistä jokainen lääkepistos uuteen pistoskohtaan.
- Älä pistä kohtiin, joissa iho on arka, mustelmilla, punoittava tai kovettunut. Vältä kohtia, joissa on arpikudosta tai raskausarpia.

Jos hoitaja antaa pistoksen, se voidaan antaa myös olkavarren ulkosyrjään.

Esitäytetyn Xolair-ruiskun valmistelu

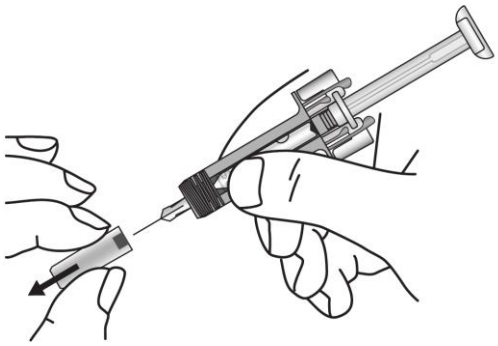
Huom. Lääkärin määräämästä annoksesta riippuen sinun on mahdollisesti valmisteltava yksi tai useita esitäytettyjä ruiskuja ja pistettävä näiden kaikkien sisältö. Seuraavassa taulukossa on esimerkkejä siitä, montako pistosta kutakin annosvahvuutta tarvitaan tietyn annoksen antamiseen.

Annos	Annokseen tarvittava ruiskumäärä			
75 mg	1 sininen (75 mg)			
150 mg			1 liila (150 mg)	
225 mg	1 sininen (75 mg)	+	1 liila (150 mg)	
300 mg			2 liilaa (150 mg)	
375 mg	1 sininen (75 mg)	+	2 liilaa (150 mg)	
450 mg			3 liilaa (150 mg)	
525 mg	1 sininen (75 mg)	+	3 liilaa (150 mg)	
600 mg			4 liilaa (150 mg)	

1. Ota ruiskun rasia jääkaapista ja jätä se **avaamattomana** lämpenemään huoneenlämpöiseksi. Tämä kestää noin 20 minuuttia. (Älä ota ruiskua pois rasiasta, sillä se on herkkä valolle.)
2. Kun olet valmis käyttämään ruiskua, pese kädet hyvin vedellä ja saippualla.
3. Puhdista pistoskohta puhdistuspyyhkeellä.
4. Ota muovipakkaus rasiasta ja repäise sen taustapaperi pois. Tartu ruiskuun sen sinisen suojalaitteen keskiosasta ja nosta ruisku pois muovipakkauksesta.
5. Tarkasta ruisku. Nesteen pitäisi olla kirkasta tai hieman sameaa. Väri voi vaihdella värittömästä vaalean kellanruskeaan. Nesteessä voi näkyä pieni ilmakupla, mikä on normaalia. Ruiskua EI SAA KÄYTTÄÄ, jos se on rikki tai jos neste näyttää selvästi samealta tai selvästi ruskealta tai jos siinä on hiukkasia. Kaikissa näissä tapauksissa koko pakkaus on palautettava apteekkiin.
6. Pitele ruiskua vaakatasossa ja tarkista annosikkunasta etikettiin painettu viimeinen käyttöpäivämäärä. Huom. Ruiskun sisäosaa voi kiertää, jotta etiketti tulee näkyviin tarkistusikkunaan. ÄLÄ KÄYTÄ, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on jo ohi. Jos viimeinen käyttöpäivämäärä on jo ohi, palauta koko pakkaus apteekkiin.

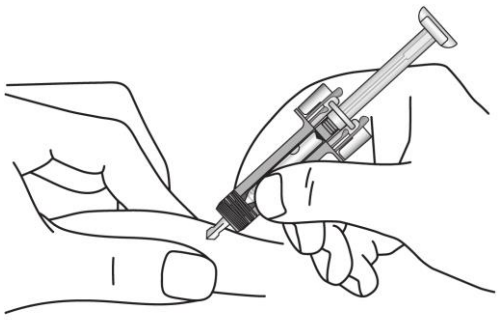
Esitäytetyn Xolair-ruiskun käyttö

1



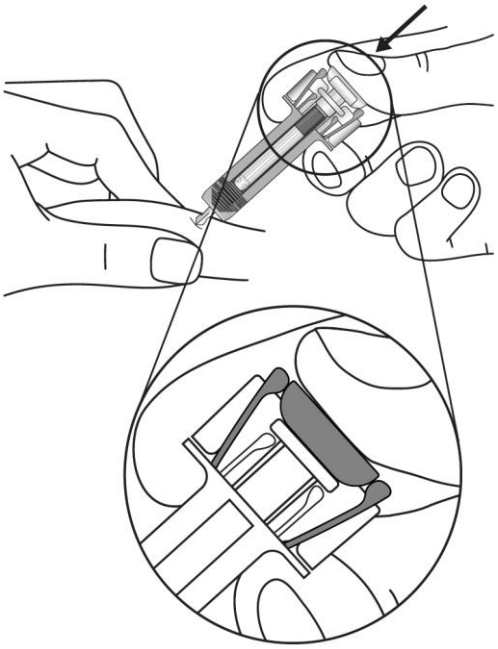
Poista ruiskun neulansuojus varovasti. Hävitä neulansuojus. Neulan kärjessä voi näkyä nestepisara. Se on normaalia.

2



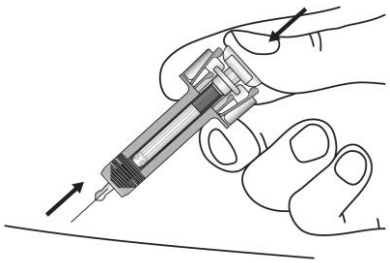
Purista pistoskohdan iho varovasti poimulle ja työnnä neula ihoon kuvan mukaisesti. Työnnä neula kokonaan kudokseen, jotta saat varmasti koko lääkeannoksen.

3



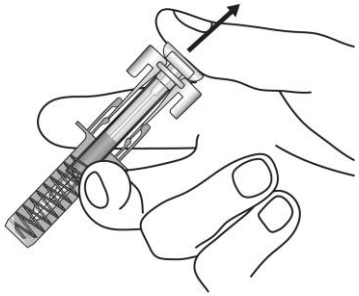
Pitele ruiskua kuvan mukaisesti. Paina mäntä **hitaasti pohjaan asti** niin, että männän kanta on kokonaan ruiskun suojalaitteen siivekkeiden välissä.

4



Pidä mäntä edelleen pohjassa ja vedä neula varovasti suoraan pois pistoskohdasta.

5



Vapauta mäntä hitaasti, jolloin ruiskun suojalaite peittää neulan automaattisesti.

Pistoskohdassa saattaa näkyä hiukan verta. Voit painaa pistoskohtaa pumpulilla tai sideharsolla 30 sekunnin ajan. Älä hankaa pistoskohtaa. Pistoskohdan voi tarvittaessa peittää pienellä laastarilla.

Hävittämisohjeet

Pane käytetty ruisku heti pistävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan (suljettuun, pistonkestävään jäteastiaan). Sinun ja muiden henkilöiden turvallisuuden ja terveyden vuoksi neuloja ja käytettyjä ruiskuja **ei saa koskaan** käyttää uudestaan. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Xolair 150 mg injektioneste, liuos
omalitsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xolair on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xolairia
3. Miten Xolairia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xolairin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xolair on ja mihin sitä käytetään

Xolairin sisältämä vaikuttava aine on omalitsumabi. Omalitsumabi on teollisesti valmistettu, elimistön luonnollisesti tuottaman proteiinin kaltainen aine. Se kuuluu ns. monoklonaalisten vasta-aineiden lääkeaineluokkaan.

Xolairia käytetään seuraavien sairauksien hoitoon:
- allerginen astma
- krooninen spontaani urtikaria.

Allerginen astma
Tämä lääke hillitsee vaikean allergisen astman oireita, joten sitä käytetään astman pahenemisen estoon aikuisille, nuorille ja lapsille (vähintään 6-vuotiaille), joita hoidetaan jo ennestään astmalääkkeillä, mutta joiden astmaoireet eivät pysy riittävän hyvin hallinnassa esim. suuriannoksisilla inhaloitavilla steroideilla tai inhaloitavilla beeta-agonisteilla.

Krooninen spontaani urtikaria
Tätä lääkettä käytetään kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon aikuisille ja nuorille (12-vuotiaille ja sitä vanhemmille), kun kroonisen spontaanin urtikarian oireita ei ole saatu hyvin hallintaan antihistamiinihoidolla.

Xolair salpaa elimistössä muodostuvaa immunoglobuliini E:tä (IgE). IgE on yksi tärkeimmistä allergisen astman ja kroonisen spontaanin urtikarian aiheuttajista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xolairia

Älä käytä Xolairia
- jos olet allerginen omalitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos arvelet olevasi allerginen jollekin tämän lääkkeen sisältämistä aineista, kerro siitä lääkärille, sillä sinun ei pidä käyttää Xolairia.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Xolairia:
- jos sinulla on munuaisten tai maksan toiminnan häiriöitä
- jos sinulla on sairaus, jossa elimistösi puolustusjärjestelmä hyökkää kehosi omia kudoksia vastaan (autoimmuunisairaus)
- jos matkustat alueelle, jossa loisinfektiot ovat yleisiä, koska Xolair saattaa heikentää vastustuskykyäsi tällaisia infektioita vastaan
- jos sinulla on aiemmin ollut vaikea allerginen reaktio (anafylaksia), jonka on aiheuttanut esimerkiksi lääke, hyönteisenpisto tai ruoka-aine
- jos lateksi on joskus aiheuttanut sinulle allergisen reaktion. Ruiskun neulansuojus saattaa sisältää kuivaa kumia (lateksia).

Xolair-hoito ei sovi akuuttien astmaoireiden, kuten äkillisen astmakohtauksen, hoitoon. Näin ollen Xolairia ei pidä käyttää tällaisten oireiden hoitoon.

Xolairia ei ole tarkoitettu muiden allergiatyyppisten tilojen ehkäisyyn tai hoitoon. Näitä ovat esimerkiksi äkilliset allergiset reaktiot, hyperimmunoglobuliini E -oireyhtymä (perinnöllinen immuunisairaus), aspergilloosi (sienen aiheuttama keuhkosairaus), ruoka-aineallergiat, ekseema-ihottuma tai heinänuha, koska Xolairia ei ole tutkittu näissä sairauksissa.

Ole valppaana allergisen reaktion ja muiden vakavien haittavaikutusten merkkien varalta
Xolair saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Ole valppaana siltä varalta, että sinulle kehittyy näiden haittavaikutusten merkkejä Xolair-hoitosi aikana. Hakeudu heti lääkärin hoitoon, jos sinulla on mitään vaikean allergisen reaktion merkkejä tai muihin vakaviin haittavaikutuksiin viittaavia merkkejä. Ne luetellaan otsikon ”Vakavat haittavaikutukset” alla kohdassa 4.

On tärkeää, että hoitava lääkäri opettaa sinut tunnistamaan vaikean allergisen reaktion varhaisoireet ja kertoo, miten näitä reaktioita hoidetaan, jos niitä ilmenee. Opetus on annettava ennen kuin pistät Xolairia itse ja ennen kuin kukaan muu kuin terveydenhuollon ammattilainen antaa sinulle Xolair-pistoksen (ks. kohta 3, ”Miten Xolairia käytetään”). Valtaosa vaikeista allergisista reaktioista ilmenee kolmen ensimmäisen Xolair-annoksen yhteydessä.

Lapset ja nuoret
<u>Allerginen astma</u>
Xolairia ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille.

<u>Krooninen spontaani urtikaria</u>
Xolairia ei pidä käyttää alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon. Valmisteen käyttöä alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Xolair
Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät:
- loisinfektion hoitoon käytettäviä lääkkeitä, koska Xolair saattaa heikentää tällaisten lääkkeiden vaikutusta
- inhaloitavia kortikosteroideja ja muita allergisen astman hoitoon käytettäviä lääkkeitä.

Raskaus ja imetys
Xolairia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei lääkäri katso tätä tarpeelliseksi.

Jos suunnittelet raskautta, kerro siitä lääkärillesi ennen Xolair-hoidon aloittamista. Lääkäri keskustelee kanssasi lääkkeen käytön hyödyistä ja mahdollisista riskeistä raskauden aikana.

Jos tulet raskaaksi Xolair-hoidon aikana, kerro siitä lääkärillesi välittömästi.

Xolairia ei saa käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö
On epätodennäköistä, että Xolair-hoito vaikuttaa kykyysi ajaa tai käyttää koneita.

3. Miten Xolairia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista, jos olet epävarma.

Xolairin käyttö
Xolair pistetään ihon alle (injektio ihonalaiskudokseen).

Xolairin pistäminen
- Päätätte yhdessä lääkärin kanssa, voitko pistää Xolairin itse. Ensimmäiset kolme annosta annetaan aina terveydenhuollon ammattilaisen pistämänä tai terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa (ks. kohta 2).
- On tärkeää, että saat asianmukaisen pistosopetuksen ennen kuin pistät lääkkeesi itse.
- Myös hoitaja (esimerkiksi vanhempi) voi pistää Xolair-pistoksen, kun hänelle on annettu asianmukainen pistosopetus.

Tämän pakkausselosteen lopussa kohdassa ”Esitäytetyn Xolair-ruiskun käyttöohjeet” on tarkat ohjeet Xolairin pistämiseen.

Opetus vakavien allergisten reaktioiden tunnistamiseksi
On myös tärkeää, ettet pistä Xolairia itse ennen kuin lääkäri tai sairaanhoitaja on opettanut sinulle seuraavat seikat:
- vakavien allergisten reaktioiden varhaisoireiden ja -löydösten tunnistaminen
- oikeat toimenpiteet oireiden ilmetessä.

Lisätietoa vakavien allergisten reaktioiden varhaisoireista ja -löydöksistä, ks. kohta 4.

Käytettävä annos
Allerginen astma
Lääkäri päättää, kuinka suuren Xolair-annoksen tarvitset ja kuinka usein tarvitset tätä lääkettä. Tämä riippuu painostasi ja ennen hoitoa veresi IgE-pitoisuuden mittaamiseksi otettujen verikokeiden tuloksista.

Tarvitset 1-4 pistosta kerrallaan. Lääkepistokset tulee antaa joko kahden tai neljän viikon välein.

Jatka tämänhetkistä astmalääkitystäsi Xolair-hoidon aikana. Älä lopeta minkään astmalääkkeen käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Astmasi ei välttämättä parane välittömästi Xolair-hoidon aloittamisen jälkeen. Täysi vaikutus saavutetaan yleensä vasta 12-16 viikon kuluttua.

Krooninen spontaani urtikaria
Tarvitset kerralla kaksi 150 mg pistosta neljän viikon välein.

Jatka nykyisen kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon tarkoitetun lääkkeen käyttöä Xolair-hoidon aikana. Älä lopeta minkään lääkkeen käyttöä keskustelematta siitä lääkärin kanssa.

Käyttö lapsille ja nuorille
Allerginen astma
Xolairia voidaan käyttää 6-vuotiaille ja tätä vanhemmille lapsille ja nuorille, joita jo ennestään hoidetaan astmalääkkeillä, mutta joiden astmaoireet eivät pysy riittävän hyvin hallinnassa esim. suuriannoksisilla inhaloitavilla steroideilla tai inhaloitavilla beeta-agonisteilla. Lääkäri arvioi, miten paljon Xolairia lapsesi tarvitsee ja kuinka usein lääkettä on annettava. Tämä riippuu lapsesi painosta sekä ennen hoidon aloittamista suoritettavan, lapsesi veressä olevan IgE-määrän mittaamiseksi tehdyn verikokeen tuloksista.

Lasten (6–11-vuotiaiden) ei odoteta pistävän Xolairia itse. Lasta hoitava henkilö voi kuitenkin antaa heille Xolair-pistoksen, jos lääkäri pitää tätä asianmukaisena ja hoitaja on saanut asianmukaisen opetuksen.

Krooninen spontaani urtikaria
Xolairia voidaan käyttää vähintään 12 vuotta täyttäneille nuorille, joiden kroonisen spontaanin urtikarian oireita ei ole saatu hyvin hallintaan antihistamiinihoidolla. Vähintään 12 vuotta täyttäneet nuoret käyttävät samaa annosta kuin aikuiset.

Jos Xolair-annos jää väliin
Jos vastaanottokäynti jää väliin, ota yhteyttä lääkäriin tai sairaalaan mahdollisimman pian uuden vastaanottoajan sopimiseksi.

Jos olet unohtanut ottaa Xolair-pistoksen, pistä annos heti, kun muistat asian. Kysy sitten lääkäriltä, milloin sinun tulee pistää seuraava annos.

Jos lopetat Xolair-hoidon
Älä lopeta Xolair-hoitoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. Jos Xolair-hoito keskeytetään tai lopetetaan, astman tai kroonisen spontaanin urtikarian oireet saattavat tulla takaisin.

Jos saat hoitoa krooniseen spontaaniin urtikariaan, lääkäri voi kuitenkin keskeyttää Xolair-hoidon ajoittain, jotta oireesi voidaan arvioida. Noudata lääkärin antamia ohjeita.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Xolairin aiheuttamat haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita, mutta ne voivat olla joskus myös vakavia.

Vakavat haittavaikutukset:

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos huomaat mitä tahansa seuraavien haittavaikutusten merkkejä:
Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta)
- Vaikeat allergiset reaktiot (kuten anafylaksia): Oireena voi olla ihottumaa, kutinaa tai nokkosihottumaa iholla, kasvojen, huulten, kielen, kurkunpään, henkitorven tai jonkin muun kehonosan turvotusta, sydämen lyöntitaajuuden kiihtymistä, huimausta ja outoa epätodellista oloa, sekavuutta, hengenahdistusta, hengityksen vinkumista tai hengitysvaikeuksia, ihon tai huulten sinerrystä, pyörtymistä ja tajunnan menetys. Jos olet aikaisemmin saanut vaikeita allergisia reaktioita (anafylaksia) jotka eivät liittyneet Xolairin käyttöön, sinulla saattaa olla suurentunut riski saada vaikea allerginen reaktio Xolairin käytön seurauksena.
- Systeeminen lupus erythematosus (SLE/LED). Oireina voi esiintyä lihaskipua, nivelkipua ja nivelten turvotusta, ihottumaa, kuumetta, painon laskua ja uupumusta.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
- Churg-Straussin oireyhtymä ja hypereosinofiilinen oireyhtymä. Oireena voi olla yksi tai useampia seuraavista: turvotus, kipu tai ihottuma veri- tai imusuonten ympärillä, tietyntyyppisten valkosolujen runsaus veressä (huomattava eosinofilia), hengitysvaikeuksien paheneminen, nenän tukkoisuus, sydänvaivat, kipu, puutuminen, pistelyt käsissä ja jaloissa.
- Verihiutaleiden määrän vähenemistä, mistä voi seurata verenvuotoa tai mustelmien kehittymistä tavanomaista helpommin.
- Seerumitauti. Oireena voi olla yksi tai useampia seuraavista: nivelkipu mahdollisen turvotuksen tai jäykkyyden kera, ihottuma, kuume, turvonneet imusolmukkeet, lihaskipu.

Muita haittavaikutuksia ovat:
Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä)
- kuume (lapsilla)

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä)
- pistoskohdan reaktiot, sisältäen kivun, turvotuksen, kutinan ja punoituksen
- ylävatsakipu (lapsilla)
- päänsärky (hyvin yleinen lapsilla)
- ylähengitystieinfektio, kuten nielutulehdus ja flunssa
- paineen tunne poskissa ja otsassa (sivuontelotulehdus, sivuontelopäänsärky)
- nivelkipu (artralgia)

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta)
- huimaus, uneliaisuus tai väsymys
- käsien tai jalkojen kihelmöinti tai puutuminen
- pyörtyminen, matala verenpaine istuma- tai seisoma-asennossa (posturaalinen hypotensio), punastelu
- kurkkukipu, yskä, akuutit hengitysvaikeudet
- pahoinvointi, ripuli, ruoansulatushäiriöt
- kutina, nokkosihottuma, ihottuma, valoyliherkkyys
- painonnousu
- flunssankaltaiset oireet
- käsivarsien turvotus

Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta)
- loisinfektio

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
- lihaskivut ja nivelten turvotus
- hiustenlähtö

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xolairin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

- Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä.
- Älä käytä, jos pakkaus on vaurioitunut tai siinä on avaamiseen viittaavia merkkejä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xolair sisältää
- Vaikuttava aine on omalitsumabi. Yksi 1 ml liuosta sisältävä ruisku sisältää 150 mg omalitsumabia.
- Muut aineet ovat L-arginiinihydrokloridi, L-histidiinihydrokloridi, L-histidiini, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi.
- Ruiskun neulansuojus voi sisältää kuivaa kumia (lateksia).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
Xolair on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai haalean ruskeankeltainen liuos esitäytetyssä ruiskussa.

Xolair 150 mg injektioneste, liuos, on saatavana pakkauksina, joissa on yksi esitäytetty ruisku, sekä neljä tai kymmenen sisäpakkausta sisältävinä kerrannaispakkauksina, jolloin yksi sisäpakkaus sisältää yhden esitäytetyn ruiskun.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

Valmistaja
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 26 37 82 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

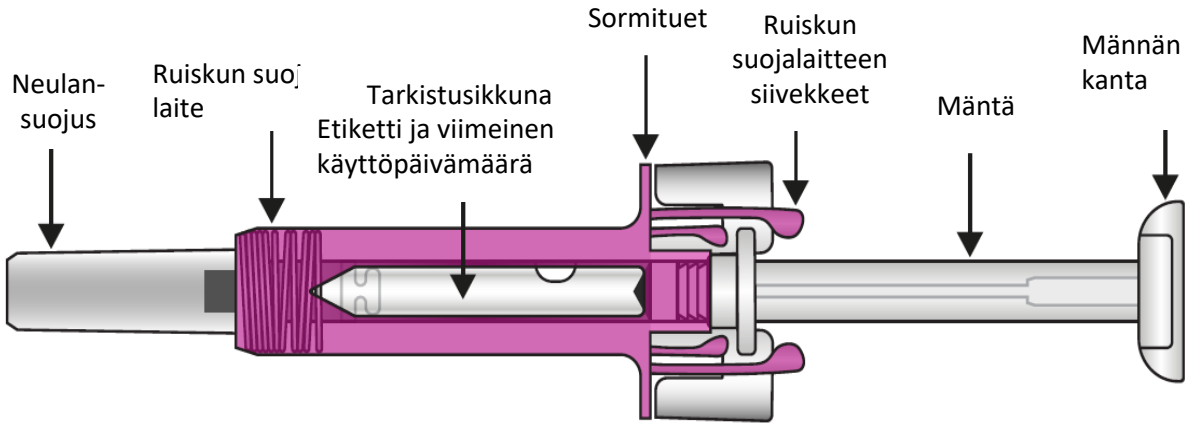
Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu

ESITÄYTETYN XOLAIR-RUISKUN KÄYTTÖOHJEET

Lue nämä ohjeet KOKONAAN ennen lääkkeen pistämistä. Jos lääkäri päättää, että voit pistää Xolairin itse kotona tai hoitajasi voi antaa Xolair-pistoksesi kotioloissa, lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekki-henkilökunnan on annettava sinulle pistosopetusta ennen kuin pistät itseäsi tai muita. Lasten (6-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) ei odoteta pistävän Xolairia itse. Lasta hoitava henkilö voi kuitenkin antaa heille Xolair-pistoksen, jos lääkäri pitää tätä asianmukaisena ja hoitaja on saanut asianmukaisen opetuksen. Xolair-rasiassa on yksi tai useampia esitäytettyjä ruiskuja. Jokainen ruisku on yksittäispakattu sinetöityyn muovipakkaukseen.

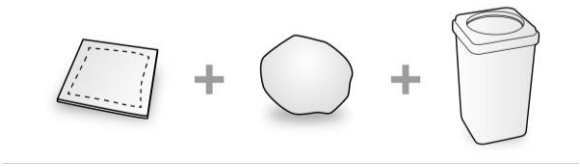
Xolair 150 mg esitäytetty ruisku



Kun koko lääkeannos on pistetty, ruiskun suojalaite aktivoituu ja peittää neulan. Näin pyritään estämään neulanpistotapaturmia.

Pistoksen antamiseen tarvitset myös seuraavat tarvikkeet:

- Puhdistuspyyhe.
- Vanua tai sideharsoa.
- Pistävälle jätteelle tarkoitettu astia.



Tärkeää tietoa turvallisuudesta
Varoitus: Älä jätä ruiskua lasten ulottuville äläkä näkyville.

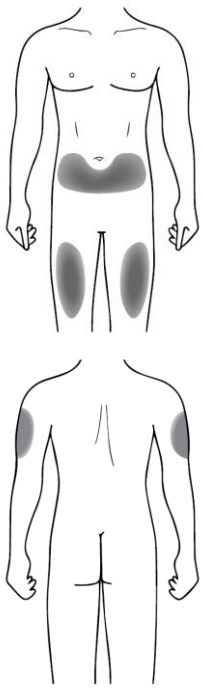
- Ruiskun neulansuojus voi sisältää kuivaa kumia (lateksia), joten kumille herkät henkilöt eivät saa käsitellä sitä.
- Avaa sinetöity ulkorasia vasta kun olet valmis käyttämään lääkettä.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos ulkorasian tai muovipakkauksen sinetti on rikki, sillä käyttö ei välttämättä ole turvallista.
- Ruiskua ei saa koskaan jättää paikkaan, jossa sitä saatetaan peukaloida.
- Älä ravista ruiskua.
- Ruiskun suojalaitteen siivekkeitä ei saa koskettaa ennen käyttöä. Jos niitä kosketetaan, suojalaite voi aktivoitua liian aikaisin.
- Neulansuojus poistetaan vasta juuri ennen pistoksen pistämistä.
- Ruiskua ei voi käyttää uudelleen. Hävitä käytetty ruisku välittömästi panemalla se pistävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan.

Esitäytetyn Xolair-ruiskun säilytys

- Säilytä tämä lääke sinetöidyssä ulkorasiassaan, sillä se on herkkä valolle. Säilytä jääkaapissa 2–8°C:n lämpötilassa. EI SAA JÄÄTYÄ.

- Ruisku on otettava jääkaapista lämpenemään huoneenlämpöiseksi (25°C) ennen kuin se valmistellaan pistosta varten. (Lämpeneminen kestää noin 20 minuuttia.) Pidä ruisku rasiassa, sillä se on herkkä valolle. Ruiskua ei saa säilyttää huoneenlämmössä (25°C) pidempään kuin 4 tuntia ennen käyttöä.
- Älä käytä ruiskua ulkorasiassa ja ruiskun etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Jos viimeinen käyttöpäivämäärä on jo mennyt, palauta koko pakkaus apteekkiin.

Pistoskohta



Pistoskohdalla tarkoitetaan aluetta, johon ruiskussa oleva lääke pistetään.

- Suositeltu pistoskohta on etureisi. Voit pistää lääkkeen myös alavatsan alueelle. **Älä** kuitenkaan pistä sitä 5 cm:n alueelle navan ympärillä.
- Jos koko lääkeannoksen pistäminen edellyttää useamman kuin yhden pistoksen antamista, pistä jokainen lääkepistos uuteen pistoskohtaan.
- Älä pistä kohtiin, joissa iho on arka, mustelmilla, punoittava tai kovettunut. Vältä kohtia, joissa on arpikudosta tai raskausarpia.

Jos hoitaja antaa pistoksen, se voidaan antaa myös olkavarren ulkosyrjään.

Esitäytetyn Xolair-ruiskun valmistelu

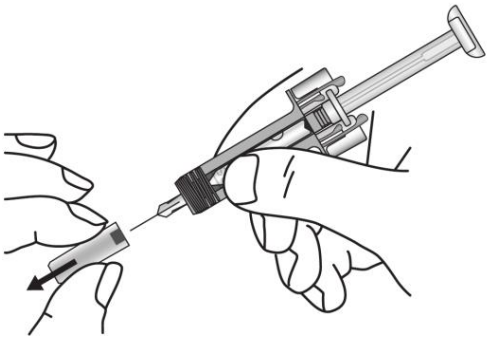
Huom. Lääkärin määräämästä annoksesta riippuen sinun on mahdollisesti valmisteltava yksi tai useita esitäytettyjä ruiskuja ja pistettävä näiden kaikkien sisältö. Seuraavassa taulukossa on esimerkkejä siitä, montako pistosta kutakin annosvahvuutta tarvitaan tietyn annoksen antamiseen.

Annos	Annokseen tarvittava ruiskumäärä			
75 mg	1 sininen (75 mg)			
150 mg			1 liila (150 mg)	
225 mg	1 sininen (75 mg)	+	1 liila (150 mg)	
300 mg			2 liilaa (150 mg)	
375 mg	1 sininen (75 mg)	+	2 liilaa (150 mg)	
450 mg			3 liilaa (150 mg)	
525 mg	1 sininen (75 mg)	+	3 liilaa (150 mg)	
600 mg			4 liilaa (150 mg)	

1. Ota ruiskun rasia jääkaapista ja jätä se **avaamattomana** lämpenemään huoneenlämpöiseksi. Tämä kestää noin 20 minuuttia. (Älä ota ruiskua pois rasiasta, sillä se on herkkä valolle.)
2. Kun olet valmis käyttämään ruiskua, pese kädet hyvin vedellä ja saippualla.
3. Puhdista pistoskohta puhdistuspyyhkeellä.
4. Ota muovipakkaus rasiasta ja repäise sen taustapaperi pois. Tartu ruiskuun sen liilan suojalaitteen keskiosasta ja nosta ruisku pois muovipakkauksesta.
5. Tarkasta ruisku. Nesteen pitäisi olla kirkasta tai hieman sameaa. Väri voi vaihdella värittömästä vaalean kellanruskeaan. Nesteessä voi näkyä pieni ilmakupla, mikä on normaalia. Ruiskua EI SAA KÄYTTÄÄ, jos se on rikki tai jos neste näyttää selvästi samealta tai selvästi ruskealta tai jos siinä on hiukkasia. Kaikissa näissä tapauksissa koko pakkaus on palautettava apteekkiin.
6. Pitele ruiskua vaakatasossa ja tarkista annosikkunasta etikettiin painettu viimeinen käyttöpäivämäärä. Huom. Ruiskun sisäosaa voi kiertää, jotta etiketti tulee näkyviin tarkistusikkunaan. ÄLÄ KÄYTÄ, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on jo ohi. Jos viimeinen käyttöpäivämäärä on jo ohi, palauta koko pakkaus apteekkiin.

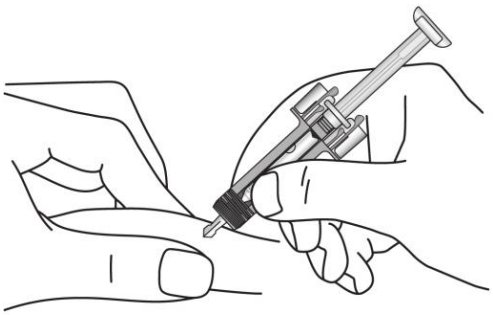
Esitäytetyn Xolair-ruiskun käyttö

1



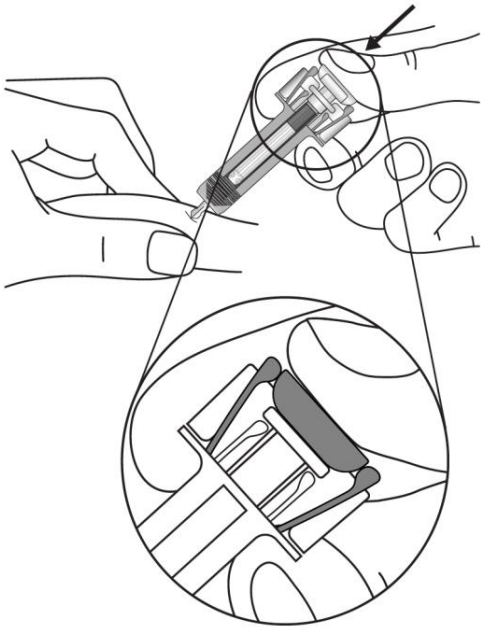
Poista ruiskun neulansuojus varovasti. Hävitä neulansuojus. Neulan kärjessä voi näkyä nestepisara. Se on normaalia.

2



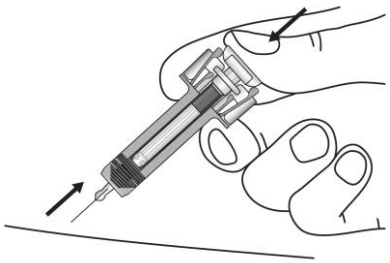
Purista pistoskohdan iho varovasti poimulle ja työnnä neula ihoon kuvan mukaisesti. Työnnä neula kokonaan kudokseen, jotta saat varmasti koko lääkeannoksen.

3



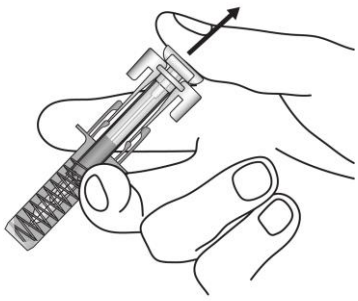
Pitele ruiskua kuvan mukaisesti. Paina mäntä **hitaasti pohjaan asti** niin, että männän kanta on kokonaan ruiskun suojalaitteen siivekkeiden välissä.

4



Pidä mäntä edelleen pohjassa ja vedä neula varovasti suoraan pois pistoskohdasta.

5



Vapauta mäntä hitaasti, jolloin ruiskun suojalaite peittää neulan automaattisesti.

Pistoskohdassa saattaa näkyä hiukan verta. Voit painaa pistoskohtaa pumpulilla tai sideharsolla 30 sekunnin ajan. Älä hankaa pistoskohtaa. Pistoskohdan voi tarvittaessa peittää pienellä laastarilla.

Hävittämisohjeet

Pane käytetty ruisku heti pistävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan (suljettuun, pistonkestävään jäteastiaan). Sinun ja muiden henkilöiden turvallisuuden ja terveyden vuoksi neuloja ja käytettyjä ruiskuja **ei saa koskaan** käyttää uudestaan. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.