

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Ксолар, 75 мг/0,5 мл, раствор для подкожного введения

Ксолар, 150 мг/1 мл, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином Е (IgE). Омализумаб представляет собой IgG1 каппа антитело, содержащее человеческую структурную основу с определяющими комплементарность участками мышиного антитела, связывающимися IgE.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: омализумаб.

Ксолар, 75 мг/0,5 мл, раствор для подкожного введения

1 предварительно заполненный шприц содержит 75 мг омализумаба в 0,5 мл раствора для подкожного введения.

Ксолар, 150 мг/мл, раствор для подкожного введения

1 предварительно заполненный шприц содержит 150 мг омализумаба в 1 мл раствора для подкожного введения.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный или слабо опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-коричневато-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Ксолар показан к применению для:

- Лечения персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше.
- Лечения хронической спонтанной (идиопатической) крапивницы, резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше.

- Лечения сезонного и круглогодичного аллергического ринита при недостаточной эффективности предшествующей терапии у пациентов 12 лет и старше.
- Лечения полипоза носа при недостаточной эффективности терапии интраназальными глюкокортикостероидами у пациентов 18 лет и старше.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Атопическая бронхиальная астма, аллергический ринит и полипоз носа

Дозирование препарата для лечения атопической бронхиальной астмы (БА), аллергического ринита (АР) и полипоза носа определяется по единому принципу. Дозу препарата Ксолар и периодичность введения определяют на основании исходной концентрации IgE (МЕ/мл), измеренной до начала лечения соответствующего заболевания, а также массы тела (кг).

В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела (кг), рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели (см. табл. 3 и 4). Препарат Ксолар не следует применять у пациентов с исходной концентрацией IgE и массой тела, не соответствующих приведенным в таблице по подбору режима дозирования. Определение количества шприцев, инъекций и общий объем раствора препарата Ксолар в зависимости от дозы см. в таблице 1.

Таблица 1. Количество предзаполненных шприцев, количество инъекций и общий объем раствора препарата в зависимости от дозы

Доза (мг)	Количество шприцев		Количество инъекций	Общий объем раствора (мл)
	75 мг / 0,5 мл	150 мг / 1,0 мл		
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

Продолжительность лечения, мониторинг и коррекция дозы

Дозу препарата Ксолар следует корректировать при значительных изменениях массы тела.

Схемы определения дозы см. в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Расчет дозы препарата Ксолар (мг) для подкожного (п/к) введения каждые 4 недели

	Масса тела (кг)									
Исходная концентрация IgE (МЕ/мл)	>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	Применяется 1 раз в 2 недели См. таблицу 3			
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						

* в рамках проведенных клинических исследований (КИ) по показанию «полипоз носа» применение препарата у пациентов с массой тела ниже 30 кг не изучалось.

Таблица 3. Расчет дозы препарата Ксолар (мг) для п/к введения каждые 2 недели

	Масса тела (кг)										
Исходная концентрация IgE (МЕ/мл)	>20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	>150-200*
≥30-100	Применяется 1 раз в 4 недели См. таблицу 2										225
>100-200											375
>200-300											525
>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	Недостаточно данных для рекомендации расчетной дозы					
>1200-1300	300	375	450	525							
>1300-1500	300	375	525	600							

* в рамках проведенных КИ по показанию «полипоз носа» применение препарата у пациентов с массой тела ниже 30 кг и выше 150 кг не изучалось.

При применении препарата Ксолар при атопической БА в течение первых 16 недель в ходе клинических исследований наблюдалось уменьшение частоты развития обострений БА, снижение числа случаев применения неотложной терапии, а также улучшение симптомов заболевания. Оценку эффективности терапии препаратом Ксолар следует проводить по прошествии минимум 12 недель лечения препаратом.

При применении препарата Ксолар в ходе клинических исследований при полипозе носа положительные изменения по шкале эндоскопической оценки назальных полипов и шкале оценки заложенности носа наблюдались уже на 4-й неделе терапии. Следует периодически повторно оценивать необходимость продолжения терапии препаратом в зависимости от тяжести заболевания пациента и уровня контроля симптомов.

Препарат Ксолар предназначен для длительной терапии бронхиальной астмы. Отмена препарата, как правило, приводит к восстановлению повышенной концентрации свободного IgE и развитию соответствующих симптомов.

При лечении пациентов с сезонным АР прием препарата Ксолар рекомендуется начинать сразу после появления симптомов в сезон пыления.

Концентрация общего IgE возрастает в ходе лечения и остается повышенной в течение одного года после прекращения терапии. Таким образом, концентрация IgE при повторном определении на фоне терапии препаратом Ксолар не может служить ориентиром для подбора дозы препарата. Для подбора дозы препарата после приостановления лечения на период менее 1 года следует ориентироваться на концентрацию IgE в сыворотке крови, установленную до введения начальной дозы препарата.

Если лечение препаратом Ксолар было приостановлено на 1 год или более, для подбора дозы препарата Ксолар следует повторно определить концентрацию IgE в сыворотке крови.

Хроническая спонтанная (идиопатическая) крапивница

Рекомендуемая доза препарата Ксолар составляет 300 мг каждые 4 недели в виде п/к инъекции. Лечащему врачу следует периодически повторно оценивать необходимость продолжения терапии препаратом.

Опыт длительного применения омализумаба в клинических исследованиях у пациентов с хронической спонтанной (идиопатической) крапивницей (ХСК) ограничен.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Имеется ограниченный опыт применения препарата Ксолар у пациентов возраста 65 лет и более. Однако данных, свидетельствующих о необходимости коррекции дозы препарата у пациентов этого возраста, нет.

Дети

Атопическая бронхиальная астма

Режим дозирования у детей и подростков в возрасте 6 лет и старше не отличается от такового у взрослых.

Аллергический ринит и хроническая спонтанная (идиопатическая) крапивница

Режим дозирования у подростков в возрасте 12 лет и старше не отличается от такового у взрослых.

Препарат Ксолар противопоказан к применению у пациентов с atopической БА в возрасте до 6 лет, у пациентов с ХСК и АР в возрасте до 12 лет и у пациентов с полипозом носа в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Только для подкожного введения.

Препарат нельзя вводить внутривенно или внутримышечно.

Дозы более 150 мг должны быть введены в разные (два или более) места для инъекций.

Пациенты, у которых отсутствуют анафилактические реакции в анамнезе, могут самостоятельно (или с помощью лица, осуществляющего уход за пациентом) вводить препарат Ксолар начиная с 4-й дозы и далее, в случае если лечащий врач решит, что это целесообразно (см. раздел 4.4.). Пациент или человек, осуществляющий уход за пациентом, должен быть обучен правильной технике инъекции, а также быть способными распознать ранние признаки и симптомы серьезных аллергических реакций.

Подробная инструкция по использованию предварительно заполненного шприца препарата Ксолар представлена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к омализумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, а также у пациентов с повышенным риском развития гельминтных инвазий (особенно в эндемичных районах; см. раздел 4.8.).

При применении препарата Ксолар, как и при любых других протеин-содержащих препаратов, могут возникать местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические реакции. Перед введением препарата Ксолар необходимо заранее приготовить соответствующее реанимационное оборудование и лекарственные средства, необходимые для купирования реакций гиперчувствительности (см. подраздел «Аллергические реакции»).

Аллергические реакции

При применении препарата Ксолар, как и любых других протеин-содержащих препаратов, могут возникать местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические реакции. В рамках клинических испытаний частота анафилактических реакций характеризовалась как редкая (см. раздел 4.8.). В пострегистрационном периоде сообщалось об анафилаксии и анафилактоидных реакциях после первого или последующих приемов препарата Ксолар. Большинство этих реакций происходило в течение 2 часов после введения препарата. В большинстве случаев анафилактические реакции происходили при введении первых трех доз препарата Ксолар. Таким образом, первые три дозы препарата должны быть введены лечащим врачом, либо под его наблюдением. Анафилаксия в анамнезе, не связанная с омализумабом, может являться фактором риска развития анафилактических реакций после введения препарата Ксолар.

Поэтому пациентам с анафилаксией в анамнезе препарат Ксолар должен вводиться специалистом здравоохранения, у которого есть лекарственные средства для купирования анафилактических реакций, которые могут быть введены немедленно в случае их развития. Следует проинформировать пациентов о возможности развития анафилактических реакций и обеспечить соответствующее медицинское наблюдение.

Так же как при применении иных гуманизированных моноклональных антител – производных рекомбинантной ДНК, в редких случаях возможно образование антител к омализумабу.

У пациентов, получавших терапию гуманизированными моноклональными антителами, в том числе омализумабом, в редких случаях наблюдалось развитие сывороточной болезни и подобных ей состояний, являющихся проявлением отсроченных аллергических реакций 3 типа. Начало развития таких состояний обычно отмечалось с первого по пятый день после первой или последующих инъекций, а также при длительной терапии. Симптомы, позволяющие заподозрить развитие сывороточной болезни, включают в себя: артрит/артралгию, сыпь (крапивница или другие формы), лихорадку и лимфаденопатию. В качестве профилактики и лечения данной патологии возможно применение антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов. Следует проинформировать пациента о возможности развития данного состояния и предупредить о необходимости обращения к врачу при появлении возможных симптомов.

Гиперчувствительность к натуральному латексу

Колпачок иглы предзаполненного шприца может содержать производное натурального латекса. Безопасность использования предзаполненного шприца у пациентов с гиперчувствительностью к латексу не исследована. Несмотря на отсутствие натурального

латекса в составе колпачка иглы, таким пациентам следует избегать прямого контакта с его поверхностью.

Общие указания

Препарат не следует применять для лечения острых приступов БА, острого бронхоспазма или астматического статуса.

Не изучалось применение препарата Ксолар у пациентов с синдромом повышенной концентрации IgE, с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом, для профилактики анафилактических реакций, при атопическом дерматите или при пищевой аллергии.

Не изучалось применение препарата Ксолар у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у таких пациентов.

Не следует резко отменять терапию системными или ингаляционными глюкокортикостероидами после начала лечения препаратом Ксолар при атопической БА или полипозе носа. Дозу указанных препаратов, применяемых одновременно с препаратом Ксолар, снижают постепенно под наблюдением врача.

Препарата Ксолар не должен применяться у пациентов с атопической БА в возрасте до 6 лет и у пациентов с ХСК и АР в возрасте до 12 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Поскольку ферменты цитохрома Р450, механизмы системы энергетического выброса (эффлюксные насосы) и связывания с белками не играют роли в клиренсе омализумаба, вероятность возникновения лекарственного взаимодействия с другими препаратами мала. Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие омализумаба с лекарственными препаратами, используемыми для лечения БА, АР, полипоза носа или ХСК, маловероятно.

Полипоз носа

В клинических исследованиях препарат Ксолар применяли в комбинации с интраназальным спреем мометазон. Другими часто используемыми сопутствующими препаратами были: другие интраназальные глюкокортикостероиды, бронходилататоры, антигистаминные препараты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, адренергики/симпатомиметики и

местные назальные анестетики. В результате не было выявлено влияния вышеуказанных препаратов на профиль безопасности препарата Ксолар.

Атопическая бронхиальная астма

В клинических исследованиях препарат Ксолар широко применяли в комбинации с ингаляционными и пероральными глюкокортикостероидами (ГКС), ингаляционными бета-агонистами короткого и длительного действия, антагонистами лейкотриенов, теофиллином и пероральными антигистаминными средствами. Вышеуказанные препараты не влияют на безопасность препарата Ксолар.

В настоящее время данные по применению препарата Ксолар в комбинации со специфической иммунотерапией (гипосенсибилизирующей терапией) ограничены.

Хроническая (спонтанная) идиопатическая крапивница

В клинических исследованиях препарат Ксолар применяли в комбинации с антигистаминными средствами (блокаторами H1- и H2-гистаминовых рецепторов), антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Не выявлено влияния вышеуказанных препаратов на профиль безопасности препарата Ксолар. В результате популяционного фармакокинетического анализа также не выявлено влияния блокаторов H2-гистаминовых рецепторов и антагонистов лейкотриеновых рецепторов на фармакокинетику омализумаба. Применение препарата Ксолар в комбинации с иммунодепрессивными средствами не изучалось.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Специальных клинических исследований по применению омализумаба у беременных женщин не проводилось. Результаты анализа проспективного регистра ЕХРЕСТ беременных женщин с бронхиальной астмой (n=250), получающих лечение омализумабом, показали, что распространенность основных врожденных аномалий была сопоставима между исследуемой и контрольной группами пациенток (среднетяжелая и тяжелая астма) – 8,1% и 8,9% соответственно. Данное исследование не может гарантировать отсутствие какого-либо риска из-за методологических ограничений, включая нерандомизированный дизайн исследования и потенциальные различия между сравниваемыми группами пациенток. Известно, что молекулы IgG проникают через гемато-плацентарный барьер. В исследованиях на животных (обезьяны вида *Macaca fascicularis*), которым подкожно была введена доза омализумаба, примерно в 8 раз превышающая максимальную рекомендуемую дозу для человека, не было обнаружено признаков негативного влияния на плод.

Лактация

Так как человеческий IgG выделяется с грудным молоком, присутствие омализумаба в грудном молоке также является ожидаемым. Частота младенческих инфекций, выявленных при анализе данных регистра ЕХРЕСТ, была оценена как косвенная мера развития иммунной системы после воздействия омализумабом во время беременности или кормления грудью. Большинство детей в исследуемой популяции (77,5%, 186/240) находились на грудном вскармливании. Серьезные нежелательные явления, классифицируемые как «инфекции и инвазии», наблюдались у 11,4% (5/44) детей, которые не находились на грудном вскармливании, у 10,4% (16/154) детей, которые подвергались воздействию омализумаба через молоко матери, и 12,5% (4/32) детей, которые получали молоко от матерей, не получающих лечение омализумабом (важно учитывать, что исследование имеет методологические ограничения, в том числе нерандомизированный дизайн).

Преимущества грудного вскармливания для здоровья и развития младенца, клиническая необходимость назначения матери препарата Ксолар, а также любые потенциальные неблагоприятные воздействия омализумаба или же основного состояния матери на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, всегда должны быть учтены.

Клинические рекомендации (относительно риска, связанного с заболеванием матери и/или риском для эмбриона/плода)

Имеются данные, свидетельствующие, что у женщин с плохо или частично контролируемой бронхиальной астмой имеется повышенный риск преэклампсии и невынашивания беременности/ преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела. У беременных женщин уровень контроля астмы должен тщательно мониторироваться, и в случае необходимости подобранное лечение следует корректировать для поддержания оптимального контроля заболевания.

Фертильность

Специальных рекомендаций для женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом нет.

Отсутствуют данные о влиянии омализумаба на фертильность у человека. Исследования продемонстрировали отсутствие нарушения мужской и женской фертильности у животных (обезьяны вида *Macaca fascicularis*) при повторном подкожном применении доз до 75 мг/кг в неделю.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пациентам, у которых на фоне применения препарата Ксолар возникает головокружение, повышенная утомляемость, синкопальные состояния или сонливость следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Атопическая бронхиальная астма

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) при применении препарата Ксолар являются головная боль, реакции в месте инъекции, включая боль, отек, эритему и зуд в месте введения препарата. Большинство НР были легкой или умеренной степени тяжести. Для определения частоты развития нежелательных реакций, выявленных в ходе клинических исследований, были использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$).

Инфекции и инвазии

Нечасто – фарингит;

Редко – паразитарные инвазии.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко – анафилактические реакции и другие аллергические состояния, включая ангионевротический отек, появление антител к омализумабу.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто – головная боль;

Нечасто – головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто – постуральная гипотензия, «приливы».

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто – кашель, аллергический бронхоспазм;

Редко – отек гортани.

Желудочно-кишечные нарушения

Нечасто – тошнота, диарея, диспепсические явления.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто – крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто – реакции в месте инъекции, такие как боль, эритема, зуд, отечность;

Нечасто – увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние.

На фоне терапии препаратом Ксолар в клинической практике отмечались следующие нежелательные реакции (отдельные сообщения), приведенные ниже. Поскольку сообщения об этих явлениях поступают добровольно, а размер популяционной группы является неизвестным, достоверно оценить их частоту не представляется возможным, и она классифицируется как «частота неизвестна». НР перечислены в соответствии с системно-органными классами MedDRA (в каждом классе они представлены в порядке убывания серьезности):

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

тяжелая идиопатическая тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

анафилаксия и анафилактоидные реакции (отмечались как при первом, так и при повторном применении препарата в большинстве случаев в течение 2-х часов после п/к инъекции, у некоторых пациентов спустя более 2 часов после введения препарата Ксолар), сывороточная болезнь.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

синдром Черджа-Стросса (эозинофильный гранулематоз с полиангиитом).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

алопеция.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

артралгия, миалгия, припухлость суставов.

Полипоз носа

Информация, описанная ниже, отражает данные двух плацебо-контролируемых исследований у пациентов в возрасте ≥ 18 лет. В этих исследованиях пациенты получали либо препарат Ксолар по 150 – 600 мг каждые 2 или 4 недели, либо плацебо. Все пациенты получали фоновую интраназальную терапию мометазоном. Профиль безопасности у пациентов с полипозом носа соответствовал профилю безопасности при атопической БА и ХСК. Представленные ниже НР отмечались у $\geq 3\%$ пациентов, получавших препарат Ксолар, и более высокой частотой, чем в группе плацебо.

НР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, в пределах каждого класса перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Для определения частоты встречаемости использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Нарушения со стороны нервной системы

Часто – головная боль, головокружение.
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i> часто – боль в верхнем отделе живота.
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i> часто – артралгия.
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i> Часто – реакции в месте инъекции (реакция, связанная с инъекцией, боль в месте инъекции).

Хроническая спонтанная (идиопатическая) крапивница

Наиболее частыми НР при применении препарата Ксолар у пациентов 12 лет и старше являются головная боль и назофарингит.

Представленные ниже НР отмечались у $\geq 1\%$ пациентов во всех группах лечения и не менее чем на 2% чаще у пациентов, получавших препарат Ксолар в рекомендованных дозах (150 мг и 300 мг), по сравнению с группой применения плацебо.

НР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, в пределах каждого класса перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Для определения частоты встречаемости использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

<i>Инфекции и инвазии</i> Часто – назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусной этиологии, инфекции мочевыводящих путей.
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i> Очень часто – головная боль; Часто – головная боль в области придаточных пазух носа.
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i> Часто – артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль.
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i> Часто – повышение температуры тела, реакции в месте инъекции, такие как отечность, эритема, боль, гематома, зуд, кровотечение, крапивница.

Анафилаксия

В пострегистрационном периоде частота встречаемости анафилактических реакций при применении препарата Ксолар составила приблизительно 0,2% (из всех случаев анафилактических реакций на 500000 пациенто-лет).

Тромбоцитопения

При применении препарата Ксолар в ходе клинических исследований у нескольких пациентов наблюдалось снижение количества тромбоцитов ниже нормальных значений, что не сопровождалось кровотечением или уменьшением концентрации гемоглобина.

В ходе клинических исследований не было выявлено персистирующего снижения числа тромбоцитов. Случаи тромбоцитопении отмечены в периоде пострегистрационного применения.

Гельминтные инвазии

Возможно участие IgE в иммунном ответе при развитии гельминтных инвазий. В плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с БА и риском развития гельминтных инвазий при применении препарата Ксолар отмечалось небольшое статистически незначимое повышение частоты возникновения гельминтозов (однако их течение, тяжесть и ответ на терапию не изменялись). Общая частота развития гельминтных инвазий во всех клинических исследованиях была менее 1 из 1000 (дизайн исследований не включал специальное изучение частоты развития гельминтных заболеваний). В случае, если у пациентов отмечается отсутствие ответа на рекомендуемое лечение против гельминтов, может быть рассмотрена возможность прекращения применения препарата Ксолар.

Малигнизация

Общая частота развития новообразований при применении препарата Ксолар в клинических исследованиях была сходной с таковой в общей популяции. Частота развития злокачественных новообразований в группе пациентов, получавших препарат Ксолар, и в контрольной группе оценивалась $<1/100$. В наблюдательном исследовании при сравнении пациентов, получавших лечение препаратом Ксолар, и пациентов, получавших иное лечение продолжительностью до 5 лет, не было выявлено увеличения риска развития злокачественных новообразований.

У детей 6 – 12 лет случаев развития злокачественных новообразований в группе пациентов, получавших Ксолар, зарегистрировано не было.

Тромбоэмболические осложнения

В контролируемых клинических исследованиях у пациентов, получавших лечение препаратом Ксолар, отмечалось развитие тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, транзиторные ишемические атаки, инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, смерть от сердечно-сосудистых причин (в том числе, летальный исход по неустановленным причинам).

При анализе основных факторов сердечно-сосудистого риска соотношение рисков составило 1,32.

Данные других лабораторных исследований

Значимых изменений лабораторных показателей в ходе клинических исследований не выявлено.

Дети

Атопическая бронхиальная астма

В клинических исследованиях у детей 6 – 12 лет были отмечены следующие НР:

<i>Нарушения со стороны нервной системы</i> Очень часто – головная боль.
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i> Часто – боль в верхнем отделе живота.
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i> Очень часто – повышение температуры тела.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А.Иманова, 13, 4 этаж

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Максимальная переносимая доза препарата Ксолар до настоящего времени не определена. При однократном внутривенном введении в дозе до 4000 мг не отмечено признаков дозолимитирующей токсичности. При введении наивысшей кумулятивной дозы препарата – 44 000 мг в течение 20 недель не отмечалось развития каких-либо тяжелых острых НР.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие средства для системного применения при обструктивных заболеваниях дыхательных путей.

Код АТХ: R03DX05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Пациенты с атопической бронхиальной астмой и полипозом носа

IgE играет центральную эффекторную роль в патофизиологии воспалительных заболеваний дыхательных путей. Омализумаб связывается с IgE и предотвращает его взаимодействие с высокоаффинным FcεRI-рецептором. Таким образом, происходит снижение количества свободного IgE, который является пусковым фактором для каскада аллергических реакций. При применении препарата Ксолар происходит подавление IgE-опосредованного воспаления, о чем свидетельствует снижение концентрации эозинофилов в крови и тканях, а также снижение выработки медиаторов воспаления, в том числе IL-4, IL-5 и IL-13. При применении препарата у пациентов с атопической БА отмечается заметное уменьшение количества FcεRI-рецепторов на поверхности базофилов.

Пациенты с атопической бронхиальной астмой

В клинических исследованиях у пациентов с БА концентрация свободного IgE в сыворотке крови дозозависимо уменьшалась в течение 1 часа после введения первой дозы препарата Ксолар и сохранялась на достигнутом уровне в период между введением последующих доз. При применении в рекомендуемых дозах среднее уменьшение концентрации свободного IgE в сыворотке крови составляло более 96%. Общая концентрация IgE (связанного и несвязанного) в сыворотке крови увеличивалась после применения первой дозы вследствие образования комплексов омализумаб-IgE, характеризующихся более медленной скоростью

выведения по сравнению со свободным IgE. На 16 неделе после введения первой дозы препарата средняя концентрация общего IgE в сыворотке крови была в 5 раз выше по сравнению с таковым до лечения. После отмены лечения препаратом обусловленное его действием увеличение концентрации общего IgE и уменьшение концентрации свободного IgE были обратимыми. После полного выведения омализумаба из организма не наблюдалось увеличения концентрации IgE в сыворотке крови. Концентрация общего IgE оставалась повышенной в течение 1 года после отмены препарата Ксолар.

При применении препарата Ксолар у пациентов со среднетяжелой и тяжелой atopической БА отмечалось достоверное уменьшение частоты обострений БА (определяемых как ухудшение течения БА, требующее применения системных глюкокортикостероидов (ГКС) или удвоения исходной дозы ингаляционных ГКС) и снижение потребности в ингаляционных ГКС по сравнению с плацебо.

При применении препарата Ксолар в течение 16 недель на фоне постепенного уменьшения дозы ингаляционных или пероральных ГКС также наблюдалось достоверное уменьшение частоты обострений БА и снижение потребности в ингаляционных ГКС по сравнению с плацебо.

У пациентов с БА и круглогодичным аллергическим ринитом, получавших терапию ГКС, при применении омализумаба в течение 28 недель отмечалось снижение выраженности симптомов БА и круглогодичного аллергического ринита, а также улучшение параметров легочной функции. Уменьшение частоты обострений БА и улучшение качества жизни пациентов (по сертифицированному опроснику качества жизни) на фоне терапии препаратом Ксолар сохранялось в течение длительного времени по сравнению с плацебо.

При применении препарата Ксолар у детей от 6 до 12 лет в течение 52 недель было отмечено снижение частоты обострений БА по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. В другом исследовании на фоне применения препарата Ксолар в течение 28 недель у детей в возрасте 6 – 12 лет было отмечено уменьшение частоты и выраженности обострений БА, а также снижение дозы применяемых ингаляционных ГКС к концу 28 недели терапии по сравнению с группой применения плацебо.

Пациенты с полипозом носа

Так же, как у пациентов с астмой, применение омализумаба у пациентов с назальными полипами снижало содержание свободного IgE и увеличивало концентрацию общего IgE в сыворотке крови. При применении препарата Ксолар (каждые 2 или 4 недели в соответствии со схемой определения дозы) средний уровень содержания свободного IgE снижался примерно на 95% от исходного уровня до введения препарата (1-й день) и оставался стабильным с 16 по 24 неделю терапии. Общая концентрация IgE в сыворотке

крови увеличивалась вследствие образования комплексов омализумаб-IgE, характеризующихся более медленной скоростью выведения по сравнению со свободным IgE. На фоне терапии препаратом Ксолар (каждые 2 или 4 недели в соответствии со схемой определения дозы) средний уровень содержания общего IgE до 16-й недели увеличился в 3 – 4 раза по сравнению с исходным уровнем IgE (в 1-й день) до введения препарата. После этого уровень содержания общего IgE оставался стабильным с 16 по 24 неделю терапии.

Пациенты с хронической спонтанной (идиопатической) крапивницей

У некоторых пациентов с хронической спонтанной (идиопатической) крапивницей (ХСК) из сыворотки крови были выделены аутоиммунные антитела к IgE и FcεRI-рецептору. Данные антитела способны к активации базофилов или тучных клеток, что приводит к высвобождению гистамина.

Одна из гипотез механизма действия омализумаба у пациентов с ХСК заключается в снижении концентрации свободного IgE в крови, а затем и в коже. В результате уменьшается передача сигнала посредством FcεRI-рецепторов и, следовательно, подавляется активация клеток, участвующих в воспалительной реакции. Таким образом, частота возникновения и выраженность симптомов ХСК снижается.

Кроме того, считается, что снижение концентрации циркулирующего IgE приводит к быстрой неспецифической десенсибилизации тучных клеток в коже, а FcεRI-рецепторы посредством обратной отрицательной связи поддерживают данную реакцию.

В клинических исследованиях у пациентов с ХСК, так же, как и у пациентов с atopической БА, применение омализумаба приводило к дозозависимому снижению концентрации свободного IgE и повышению концентрации общего IgE. Максимальное снижение концентрации свободного IgE наблюдалось через 3 дня после подкожного (п/к) введения первой дозы препарата Ксолар.

После повторного введения препарата 1 раз каждые 4 недели, концентрация свободного IgE в сыворотке крови перед введением очередной дозы сохранялась на достигнутом уровне в период между 12 и 24 неделями лечения. Концентрация общего IgE в сыворотке крови повышалась после введения первой дозы вследствие образования комплексов омализумаб-IgE, характеризующихся более медленной скоростью выведения по сравнению со свободным IgE. После повторного введения препарата 1 раз каждые 4 недели в дозе от 75 мг до 300 мг, концентрация общего IgE в сыворотке крови на 12 неделе от начала лечения была в 2 – 3 раза выше по сравнению с таковым до лечения и сохранялась на достигнутом уровне в период между 12 и 24 неделями лечения. После отмены препарата Ксолар в течение 16 недель последующего наблюдения концентрация общего IgE уменьшалась, а концентрация свободного IgE увеличивалась, приближаясь к исходным значениям.

При применении препарата Ксолар в дозах 150 и 300 мг каждые 4 недели у пациентов с ХСК наблюдались воспроизводимые и статистически значимые терапевтические эффекты в отношении уменьшения тяжести зуда. Эффект достигал максимума к 12 неделе лечения и сохранялся на протяжении всего периода наблюдения.

Кроме того, препарат Ксолар в дозе 300 мг, оказывал воспроизводимый и статистически значимый эффект в отношении индекса активности крапивницы (UAS), доли дней без ангионевротического отека, недельного индекса нарушений сна и качества жизни пациентов, оцениваемого по опроснику Cu-Q2oL (опросник для изучения качества жизни у пациентов с ХСК), а также индексом DLQI (Дерматологический индекс качества жизни).

Пациенты с аллергическим ринитом

Аллергический ринит (АР) представляет собой заболевание, клинические проявления которого обусловлены высвобождением гистамина, лейкотриенов и других медиаторов из тучных клеток и базофилов слизистой оболочки носа. Активация вышеуказанных клеток развивается у сенсibilизированных пациентов в результате связывания причинно-значимого аллергена со специфическими IgE-антителами, фиксированными на их поверхности через высокоаффинные рецепторы для IgE.

Омализумаб связывается со свободным сывороточным IgE, что приводит к конкурентному ингибированию взаимодействия IgE с высокоаффинными рецепторами для IgE (FcεRI), экспрессируемыми на поверхности тучных клеток и базофилов. Домен Cε3, к которому присоединяется омализумаб, расположен в константной области IgE, поэтому омализумаб может связываться с IgE независимо от его антигенной специфичности. В результате происходит подавление реакции аллерген-антитело, что способствует ослаблению клинических симптомов аллергического ринита.

При применении препарата Ксолар у пациентов с аллергическим ринитом наблюдалось снижение концентрации свободного IgE в сыворотке крови по мере увеличения сывороточной концентрации омализумаба, а средние значения концентрации свободного IgE были ниже 25 нг/мл (~10 МЕ/мл). Концентрация общего IgE в сыворотке после введения омализумаба увеличилась приблизительно в 4 раза по сравнению с исходными уровнями.

В ходе клинических исследований с участием пациентов с аллергическим ринитом было продемонстрировано преимущество добавления омализумаба к стандартной терапии (интраназальные глюкокортикостероиды и блокаторы H1-гистаминовых рецепторов) в сравнении с использованием только стандартной терапии. Было отмечено значимое ослабление назальных и глазных симптомов заболевания в группе омализумаба, а также клинически значимое улучшение качества жизни и снижение влияния заболевания на повседневную деятельность и производительность труда при применении препарата. Кроме

того, был сделан вывод о том, что препарат Ксолар, при применении на протяжении двух сезонов подряд, во втором сезоне также эффективно уменьшал выраженность назальных и глазных симптомов заболевания, как и в первом сезоне.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После п/к введения у пациентов с БА абсолютная биодоступность омализумаба составляет в среднем 62%. При применении в дозах более 0,5 мг/кг фармакокинетика омализумаба имеет линейный характер.

Пациенты с atopической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом

После однократного п/к введения у взрослых и подростков с БА и АР всасывание омализумаба происходит медленно, пик концентрации в сыворотке крови достигается в среднем через 7 – 8 дней.

После многократного введения омализумаба площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) в течение периода от 0 до 14 суток в равновесном состоянии была в 6 раз выше, чем после введения однократной дозы.

Пациенты с хронической спонтанной (идиопатической) крапивницей

После однократного п/к введения у взрослых и подростков с ХСК всасывание омализумаба происходит медленно, пик концентрации в сыворотке крови достигается в среднем через 6 – 8 дней. При применении омализумаба у пациентов с ХСК в диапазоне доз от 75 мг до 600 мг в виде однократной п/к инъекции фармакокинетика имеет линейный характер. Минимальная концентрация омализумаба в сыворотке крови увеличивается пропорционально повышению дозы при введении 75 мг, 150 мг или 300 мг каждые 4 недели.

Распределение

In vitro омализумаб с IgE образует комплекс определенного размера. In vitro или in vivo не наблюдалось образования преципитирующих комплексов и комплексов, молекулярный вес которых превышал 1 млн дальтон.

В клинических исследованиях не выявлено специфического накопления омализумаба в каких-либо органах и тканях.

Пациенты с atopической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом

У пациентов с atopической БА и АР после п/к введения кажущийся объем распределения омализумаба составлял 78 ± 32 мл/кг.

Пациенты с хронической спонтанной (идиопатической) крапивницей

На основании популяционной фармакокинетической модели было показано, что распределение омализумаба у пациентов с ХСК было сходно с таковым у пациентов с atopической БА и АР.

Элиминация

Клиренс омализумаба включает как собственно клиренс IgG, так и клиренс путем специфического связывания и образования комплексов с лигандом-мишенью – свободным IgE сыворотки крови.

Печеночная элиминация IgG включает деградацию в ретикулоэндотелиальной системе печени и эндотелиальных клетках печени. Интактный IgG также выводится с желчью.

Пациенты с атопической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом

У пациентов с БА и АР период полувыведения омализумаба из сыворотки составлял в среднем 26 дней, кажущийся клиренс в среднем составлял $2,4 \pm 1,1$ мл/кг/сутки. Кроме того, при увеличении массы тела вдвое отмечалось приблизительно двукратное увеличение кажущегося клиренса.

Пациенты с хронической спонтанной (идиопатической) крапивницей

На основании популяционной фармакокинетической модели у пациентов с ХСК период полувыведения омализумаба из сыворотки крови при равновесной концентрации составлял в среднем 24 дня, кажущийся клиренс при равновесной концентрации в среднем составлял 240 мл/сутки (что соответствует 3,0 мл/кг/сутки для пациента с массой тела 80 кг).

Фармакокинетика у пациентов с полипозом носа

На основании популяционной фармакокинетической модели омализумаба было определено, что фармакокинетика омализумаба при полипозе носа сопоставима с таковой при бронхиальной астме. Для оценки влияния демографических характеристик и других факторов на концентрацию омализумаба в плазме крови и клиническую эффективность были проведены графические ковариационные анализы. Эти анализы показывают, что корректировка дозы в зависимости от возраста (от 18 до 75 лет) или пола не требуется. Имеется недостаточное количество данных, полученных при проведении клинических исследований при полипозе носа, относительно влияния расовой/этнической принадлежности на необходимость корректировки дозы.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Возраст, расовая / этническая принадлежность, пол, масса тела, индекс массы тела, исходная концентрация IgE, аутоиммунные антитела к FcεRI-рецептору, одновременное применение лекарственных средств

Пациенты с атопической бронхиальной астмой

У пациентов с БА не требуется коррекции дозы омализумаба в зависимости от возраста (6 – 76 лет), расовой или этнической принадлежности, пола и индекса массы тела.

Пациенты с хронической спонтанной (идиопатической) крапивницей

У пациентов с ХСК не требуется коррекции дозы омализумаба в зависимости от возраста (12 – 75 лет), расовой или этнической принадлежности, пола пациента, массы тела, индекса массы тела, исходной концентрации IgE, аутоиммунных антител к FcεRI-рецептору или одновременного применения блокаторов H2-гистаминовых рецепторов и антагонистов лейкотриеновых рецепторов.

Пациенты с аллергическим ринитом

У пациентов с АР не требуется коррекции дозы омализумаба в зависимости от возраста (12 – 75 лет), расовой или этнической принадлежности, пола и индекса массы тела.

Нарушения функции почек и печени

Фармакокинетические и фармакодинамические параметры омализумаба у пациентов с атопической БА, ХСК или АР и нарушениями функции почек или печени не изучались.

Так как метаболизм препарата осуществляется преимущественно ретикулоэндотелиальной системой, нарушения функции печени и почек не оказывают на него влияния. Несмотря на то, что коррекция дозы омализумаба не требуется, препарат следует применять с осторожностью у пациентов данной категории.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Аргинина гидрохлорид

Гистидина гидрохлорид

Гистидин

Полисорбат-20

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Препарат Ксолар не следует смешивать с какими-либо другими лекарственными препаратами или растворами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

18 месяцев.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2–8 °С) в оригинальной упаковке (картонной пачке) для защиты от света.

Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Ксолар, 75 мг/0,5 мл, раствор для подкожного введения

По 0,5 мл в стеклянный шприц с закрепленной иглой с защитным колпачком.

Ксолар, 150 мг/мл, раствор для подкожного введения

По 1 мл в стеклянный шприц с закрепленной иглой с защитным колпачком.

По 1 предварительно заполненному шприцу с устройством для пассивной защиты иглы в поддон, закрытый этикеткой, вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Инструкция по использованию предварительно заполненного шприца препарата Ксолар

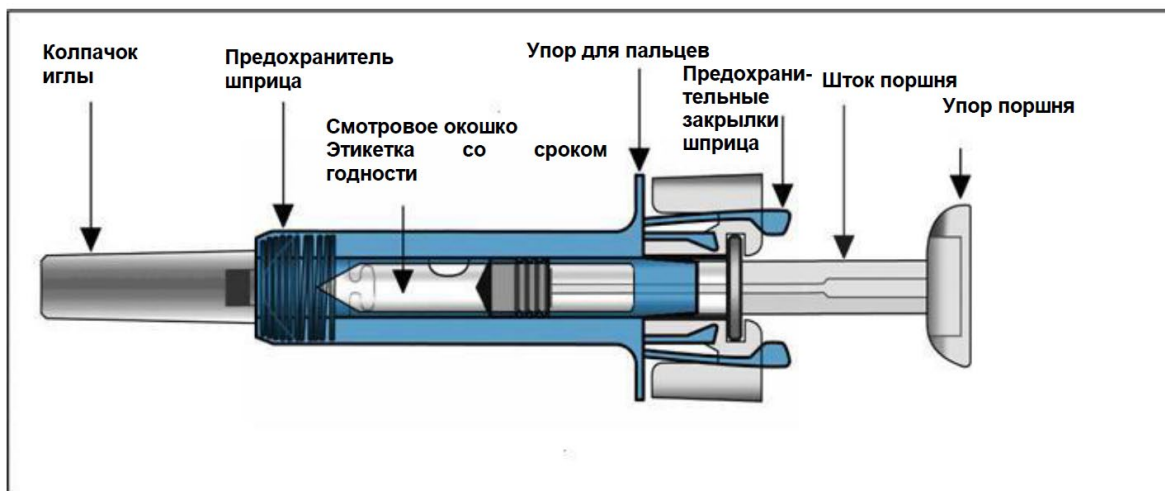
Пожалуйста, прочтите **всю** инструкцию по использованию перед инъекцией.

В случае, если Ваш врач решит, что Вы, или человек, осуществляющий за вами уход, можете самостоятельно применять препарат Ксолар в домашних условиях, то Вы должны пройти соответствующее обучение у врача (или другого ответственного медицинского работника), прежде чем вводить препарат Ксолар себе или иному человеку. Не разрешается самостоятельное введение препарата Ксолар детям (от 6 до 12 лет). Однако, если это будет сочтено целесообразным, после соответствующей подготовки лечащий врач может позволить производить инъекцию препарата человеку, осуществляющему уход за ребенком.

Каждая упаковка с препаратом Ксолар содержит предварительно заполненный шприц в индивидуальном пластиковом поддоне, герметично закрытый этикеткой.

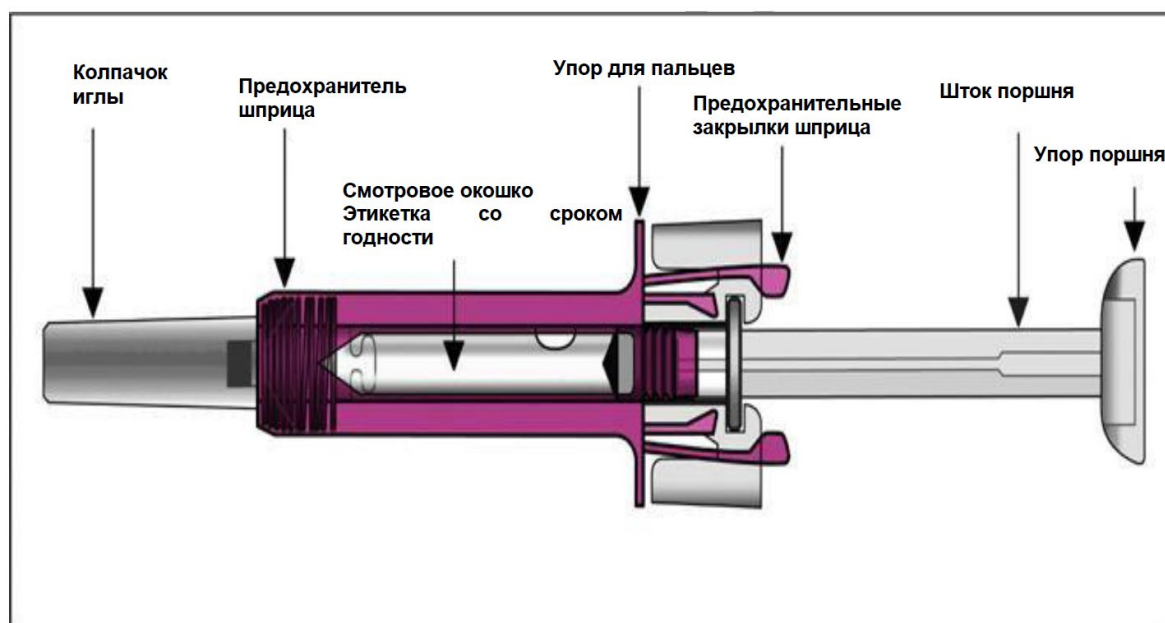
Препарат Ксолар в форме «предварительно заполненный шприц» доступен в двух вариантах: 75 мг и 150 мг.

Ксолар, предварительно заполненный шприц, содержащий омализумаб в дозе 75 мг



После того, как лекарство будет полностью введено, активируется предохранитель, закрывающий иглу. Это предназначено для защиты от случайных травм от укола иглой.

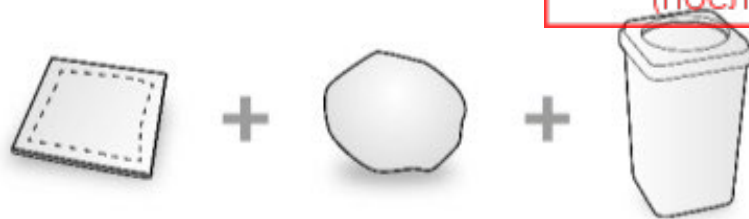
Ксолар, предварительно заполненный шприц, содержащий омализумаб в дозе 150 мг



После того, как лекарство будет полностью введено, активируется предохранитель, закрывающий иглу. Это предназначено для защиты от случайных травм от укола иглой.

Другие предметы, необходимые для инъекции:

- Спиртовая салфетка.
- Ватный тампон или марля.
- Контейнер для утилизации острых предметов.



Важная информация по безопасности

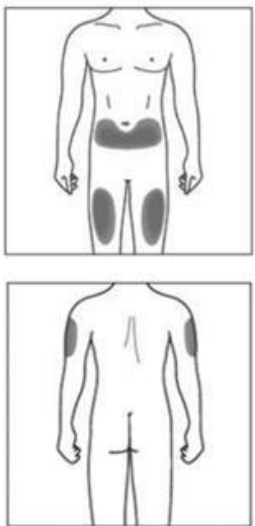
Внимание! Храните шприц в месте, не доступном для детей.

1. Колпачок иглы может содержать производные натурального латекса, в связи с чем пациентам с гиперчувствительностью к латексу следует избегать прямого контакта с его поверхностью.
2. Не вскрывайте запечатанную внешнюю коробку, пока не будете готовы к проведению инъекции.
3. Не используйте шприц при обнаружении повреждений целостности внешней коробки или этикетки блистера, поскольку это может быть небезопасным.
4. Никогда не оставляйте шприц в пределах доступности для других лиц.
5. Не встряхивайте шприц.
6. Будьте внимательны и никогда не дотрагивайтесь до предохранительных крышек шприца (см. первый рисунок). Если дотронуться до них, активация защитного устройства иглы может произойти преждевременно.
7. Колпачок с иглы следует снимать только непосредственно перед введением раствора препарата.
8. Предварительно заполненный шприц является одноразовым. Утилизируйте использованный шприц сразу же после использования.

Хранение шприца

1. Храните в холодильнике (2–8 °C) в оригинальной упаковке (картонной пачке) для защиты от света. НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ!
2. Заранее достаньте шприц из холодильника перед подготовкой к инъекции, чтобы температура раствора сравнялась с комнатной (25 °C, на это потребуется около 20 минут). Шприц должен находиться внутри коробки с целью защиты от воздействия света. Время, в течение которого препарат может находиться при комнатной температуре (25 °C), не превышает 48 часов.
3. Не используйте шприц после истечения срока годности, указанного на картонной пачке или на маркировке шприца.

Место инъекции

	Место инъекции — это то место на теле, куда Вы будете вводить лекарственный препарат при помощи шприца. Рекомендуемое место - передняя поверхность бедер. Вы также можете использовать нижнюю часть живота, избегая области в 5 сантиметров вокруг пупка. Если для полной дозы вам нужно сделать более одной инъекции, каждый раз выбирайте другое место для последующей инъекции. Не вводите препарат в область чувствительной, покрасневшей или затвердевшей кожи, а также в области гематом. Избегайте областей со шрамами или растяжками. Если инъекцию выполняет человек, осуществляющий за вами уход, то в таком случае для введения препарата также можно использовать верхне-наружную поверхность плеча.
---	---

Подготовка шприца к использованию

Примечание. В зависимости от дозы, назначенной Вашим врачом, Вам может понадобиться приготовить для последующего использования один или несколько предварительно заполненных шприцев. В данной таблице приведены примеры того, сколько инъекций препарата определенной дозировки необходимо ввести, чтобы получить необходимую дозу препарата:

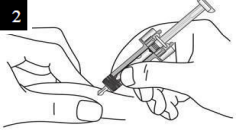
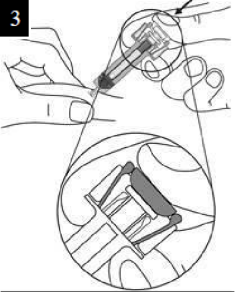
Доза		Необходимое количество шприцов препарата	
75 мг	1 синий (75 мг)		
150 мг		1 фиолетовый (150 мг)	
225 мг	1 синий (75 мг) +	1 фиолетовый (150 мг)	 
300 мг		2 фиолетовых (150 мг)	
375 мг	1 синий (75 мг) +	2 фиолетовых (150 мг)	 
450 мг		3 фиолетовых (150 мг)	
525 мг	1 синий (75 мг) +	3 фиолетовых (150 мг)	 
600 мг		4 фиолетовых (150 мг)	

1. Достаньте коробку со шприцем из холодильника приблизительно за 20 минут до проведения инъекции, чтобы температура раствора сравнялась с комнатной (не открывайте

коробку и не извлекайте из нее шприц, чтобы избежать попадания на него света).

2. Когда Вы будете готовы использовать шприц, тщательно вымойте руки водой с мылом.
3. Протрите место инъекции спиртовой салфеткой.
4. Достаньте пластиковый поддон из коробки, снимите защитное покрытие и вытащите шприц из лотка, удерживая его за середину.
5. Осмотрите шприц. Раствор должен быть прозрачным или слабо опалесцирующим. Его цвет может варьироваться от бесцветного до светло-коричневато-желтого. Допускается присутствие пузырьков воздуха. НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ его, если он поврежден или если жидкость выглядит слишком мутной или выраженно коричневой, или же содержит нерастворимые частицы.
6. Удерживая шприц горизонтально, посмотрите в смотровое окошко, чтобы проверить срок годности, напечатанный на этикетке. *Примечание.* Чтобы прочитать этикетку, внутреннюю часть устройства шприца можно повернуть. НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ его, если срок годности препарата истек.

Как использовать предварительно заполненный шприц препарата Ксолар

	Осторожно снимите колпачок иглы со шприца и выбросьте его. Вы можете увидеть каплю жидкости на конце иглы. Это нормально.
	Осторожно зажмите кожу в месте инъекции и вставьте иглу так, как показано на рисунке. Игла должна быть введена до конца, чтобы гарантировать поступление полной дозы препарата.
	Держите шприц так, как показано на рисунке. Медленно нажимайте на поршень до тех пор, пока упор поршня полностью не сравняется с предохранительными закрылками шприца.
	Удерживая поршень полностью нажатым, осторожно выньте иглу из места инъекции.

5 	Медленно отпустите поршень и дайте предохранительному устройству автоматически накрыть открытую иглу. В месте инъекции может присутствовать небольшое количество крови. Вы можете приложить ватный шарик или марлю на место инъекции и удерживать его в течение 30 секунд. Не трите место инъекции. При необходимости Вы можете закрыть место инъекции самофиксирующимся бинтом.
--	---

Инструкция по утилизации

	Использованный шприц должен быть немедленно утилизирован в контейнер для острых предметов (закрывающийся, устойчивый к проколам). В целях безопасности, а также сохранения вашего здоровья и здоровья других людей, иглы и использованные шприцы никогда не должны использоваться повторно. Любые неиспользованные лекарственные средства или медицинские отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями. Не выбрасывайте лекарства в канализацию и не утилизируйте их вместе с бытовыми отходами. Проконсультируйтесь у медицинских работников относительно путей утилизации медицинских отходов. Эти меры помогут защитить окружающую среду.
---	--

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария / Switzerland

Новартис Фарма АГ / Novartis Pharma AG

Лихтштрассе 35, 4056 Базель / Lichtstrasse 35, 4056 Basel

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Телефон: +7 495 967 12 70

Факс: +7 495 967 12 68

Электронная почта: drug.safety_russia@novartis.ru

Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан

Адрес: 050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

Телефон: +7 727 258 24 47

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(006630)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

21.08.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ксолар доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://eec.eaeunion.org/>