Bei diesem Dokument handelt es sich um die genehmigte Produktinformation für Xolair, wobei die Änderungen seit dem vorherigen Verfahren, die sich auf die Produktinformation (EMEA/H/C/000606/IAIN/0129) auswirken, unterstrichen sind.

Weitere Informationen finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xolair>

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Xolair 75 mg Injektionslösung im Fertigpen

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Xolair 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 75 mg Omalizumab\* in 0,5 ml Lösung.

Xolair 75 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 75 mg Omalizumab\* in 0,5 ml Lösung.

\*Omalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der in einer Säugetier-Zelllinie aus dem Ovar des chinesischen Hamsters (CHO) durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung (Injektion)

Klare bis leicht opalisierende, farblose bis schwach bräunlich-gelbe Lösung.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Allergisches Asthma

Xolair wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 bis <12 Jahre).

Die Behandlung mit Xolair sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 4.2).

*Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)*

Xolair wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder *In-vitro*-Reaktivitätgegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 <80 %) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem langwirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten.

*Kinder (6 bis <12 Jahre)*

Xolair wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder *In-vitro*-Reaktivitätgegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem langwirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

Xolair wird als Zusatztherapie zu intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen (ab 18 Jahren) mit schwerer CRSwNP angewendet, bei denen durch eine Therapie mit INCS keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt wird.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung mit der Diagnose und der Behandlung von schwerem persistierendem Asthma oder chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) haben.

Dosierung

Die Dosierung bei allergischem Asthma und CRSwNP folgt den gleichen Dosierungsprinzipien. Die geeignete Dosierung und Häufigkeit der Anwendung von Omalizumab bei diesen Erkrankungen wird anhand des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts (kg) bestimmt. Zur Dosisfestlegung ist es erforderlich, vor der ersten Anwendung den IgE-Wert des Patienten mit einem handelsüblichen Gesamt-Serum-IgE-Test zu bestimmen. Basierend auf diesen Messungen können pro Verabreichung 75 bis 600 mg Omalizumab in Form von 1 bis 4 Injektionen benötigt werden.

Für Patienten mit allergischem Asthma mit einem IgE-Basiswert unter 76 I.E./ml war ein Nutzen weniger wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1). Verschreibende Ärzte sollten vor Beginn der Therapie sicherstellen, dass erwachsene und jugendliche Patienten mit einem IgE-Wert unter 76 I.E./ml und Kinder (6 bis <12 Jahre) mit einem IgE-Wert unter 200 I.E./ml eine eindeutige *In-vitro-*Reaktivität (RAST) gegenüber einem ganzjährig auftretenden Allergen zeigen.

Siehe Tabelle 1 für das Umrechnungsschema und Tabellen 2 und 3 zur Dosisbestimmung.

Patienten, deren IgE-Basiswert oder Körpergewicht in Kilogramm außerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle liegen, sollten nicht mit Omalizumab behandelt werden.

Die empfohlene Maximaldosis beträgt 600 mg Omalizumab alle zwei Wochen.

**Tabelle 1 Umrechnung der Dosierung auf die Anzahl der Fertigspritzen/Fertigpens\*, die Anzahl der Injektionen\*\* und die Gesamtinjektionsmenge pro Verabreichung**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Dosis (mg) | Anzahl der Spritzen/Pens**\*** | | | Anzahl der Injektionen | Gesamtinjektionsmenge (ml) |
|  | 75 mg | 150 mg | 300 mg**\*** |  |  |
| 75 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0,5 |
| 150 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1,0 |
| 225 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1,5 |
| 300 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2,0 |
| 375 | 1 | 0 | 1 | 2 | 2,5 |
| 450 | 0 | 1 | 1 | 2 | 3,0 |
| 525 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3,5 |
| 600 | 0 | 0 | 2 | 2 | 4,0 |

\*Xolair 300 mg Fertigspritze und alle Dosisstärken des Xolair-Fertigpens sind nicht für die Anwendung bei Patienten <12 Jahren vorgesehen.

\*\*Diese Tabelle stellt die geringste Anzahl von Injektionen für die Patienten dar, es sind jedoch auch andere Dosierkombinationen mit Spritze/Pen möglich, um die gewünschte Dosis zu erreichen.

**Tabelle 2 VERABREICHUNG ALLE 4 WOCHEN. Dosierung von Omalizumab (Milligramm pro Dosis) bei subkutaner Injektion alle 4 Wochen**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Körpergewicht (kg)** | | | | | | | | | |
| **IgE- Basiswert (I.E./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 |  |  |  |  | VERABREICHUNG ALLE 2 WOCHEN  SIEHE TABELLE 3 | | | | |  |
| >900-1 000 |  |  |  |  |  |
| >1 000-1 100 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

\*Körpergewichte unter 30 kg wurden in den Zulassungsstudien zu CRSwNP nicht untersucht.

**Tabelle 3 VERABREICHUNG ALLE 2 WOCHEN. Dosierung von Omalizumab (Milligramm pro Dosis) bei subkutaner Injektion alle 2 Wochen**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Körpergewicht (kg)** | | | | | | | | | | | |
| **IgE- Basiswert (I.E./ml)** | 20‑ 25\* | >25‑ 30\* | >30‑ 40 | >40‑ 50 | >50‑ 60 | >60‑ 70 | >70‑ 80 | >80‑ 90 | >90-125 | | >125-150 | |
| 30‑100 | VERABREICHUNG ALLE 4 WOCHEN  SIEHE TABELLE 2 | | | | |  |  |  |  | |  | |
| >100‑200 |  |  |  |  | |  | |
| >200‑300 |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | 375 | |
| >300‑400 |  |  |  |  |  |  |  |  | 450 | | 525 | |
| >400‑500 |  |  |  |  |  |  | 375 | 375 | 525 | | 600 | |
| >500‑600 |  |  |  |  |  | 375 | 450 | 450 | 600 | |  | |
| >600‑700 |  | 225 |  |  | 375 | 450 | 450 | 525 |  | |  | |
| >700‑800 | 225 | 225 | 300 | 375 | 450 | 450 | 525 | 600 |  | |  | |
| >800‑900 | 225 | 225 | 300 | 375 | 450 | 525 | 600 |  |  | |  | |
| >900-1 000 | 225 | 300 | 375 | 450 | 525 | 600 |  |  |  | |  | |
| >1000-1 100 | 225 | 300 | 375 | 450 | 600 |  |  |  |  | |  | |
| >1 100-1 200 | 300 | 300 | 450 | 525 | 600 | Unzureichende Datenlage für eine Dosisempfehlung | | | | | | |
| >1 200-1 300 | 300 | 375 | 450 | 525 |  |  |  |  | |  | |  |
| >1 300-1 500 | 300 | 375 | 525 | 600 |  |  |  |  | |  | |  |

\*Körpergewichte unter 30 kg wurden in den Zulassungsstudien zu CRSwNP nicht untersucht.

*Therapiedauer, Überwachung und Dosisanpassung*

*Allergisches Asthma*

Xolair ist angezeigt für die Langzeitbehandlung. Klinische Studien zeigten, dass es mindestens 12‑16 Wochen dauert, bis die Behandlung eine Wirkung zeigt. 16 Wochen nach Beginn der Therapie mit Xolair sollte bei den Patienten die Wirksamkeit der Behandlung durch den Arzt überprüft werden, bevor weitere Injektionen verabreicht werden. Nach dem 16-Wochen-Zeitpunkt oder auch später sollte die Entscheidung zur Weiterbehandlung auf einer merklichen Verbesserung der gesamten Asthma-Kontrolle basieren (siehe Abschnitt 5.1, Ärztliche Gesamtbewertung der Wirksamkeit der Behandlung).

*Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)*

In klinischen Studien zu CRSwNP wurden nach 4 Wochen Veränderungen im Nasenpolypenscore (NPS) und im Score für nasale Kongestion (NCS) beobachtet. Die Notwendigkeit einer fortlaufenden Therapie sollte regelmäßig neu bewertet werden, basierend auf dem Schweregrad der Erkrankung des Patienten und des Grades der Symptomkontrolle.

*Allergisches Asthma und chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)*

Ein Absetzen der Behandlung führt im Allgemeinen zu einer Rückkehr zu erhöhten Werten von freiem IgE und den damit verbundenen Symptomen. Der Gesamt-IgE-Spiegel ist während der Behandlung erhöht und bleibt bis zu einem Jahr nach Absetzen der Behandlung erhöht. Deshalb kann eine erneute Messung des IgE-Spiegels während der Behandlung nicht als Richtwert für die Dosisfestsetzung verwendet werden. Die Dosisfestsetzung nach Unterbrechungen der Behandlung um weniger als ein Jahr muss anhand der Serum-IgE-Spiegel erfolgen, die bei der ursprünglichen Dosisfestsetzung ermittelt wurden. Die Gesamt-Serum-IgE-Spiegel sollten für die Dosisfestsetzung erneut bestimmt werden, wenn die Behandlung für ein Jahr oder länger unterbrochen wurde.

Bei erheblichen Veränderungen des Körpergewichts sollte die Dosis angepasst werden (siehe Tabellen 2 und 3).

*Spezielle Patientengruppen*

*Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Omalizumab bei Patienten über 65 Jahren vor, aber es gibt keine Hinweise, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung erforderlich ist als bei jüngeren erwachsenen Patienten.

*Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion*

Es wurden keine Studien zum Einfluss einer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Omalizumab durchgeführt. Da bei klinischen Dosen die Omalizumab-Clearance durch das retikuloendotheliale System (RES) bei Weitem überwiegt, ist eine Beeinflussung durch eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion unwahrscheinlich. Obwohl keine besondere Dosisanpassung für diese Patienten empfohlen wird, muss die Anwendung von Omalizumab mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in der Behandlung von allergischem Asthma bei Patienten unter 6 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in der Behandlung von CRSwNP bei Patienten unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung. Omalizumab darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Die Xolair 300 mg Fertigspritze und alle Dosisstärken des Xolair-Fertigpens sind nicht für die Anwendung bei Kindern <12 Jahren vorgesehen. Die Xolair 75 mg Fertigspritze und die Xolair 150 mg Fertigspritze können bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit allergischem Asthma angewendet werden.

Falls mehr als eine Injektion benötigt wird, um die erforderliche Dosierung zu erreichen, sollten die Injektionen auf zwei oder mehr Injektionsstellen verteilt werden (Tabelle 1).

Patienten mit keiner bekannten Anaphylaxie in der Vorgeschichte können sich ab der vierten Anwendung Xolair selbst injizieren oder von einer Betreuungsperson injizieren lassen, wenn ein Arzt dies für angemessen hält (siehe Abschnitt 4.4). Der Patient oder die Betreuungsperson muss in der korrekten Injektionstechnik und dem Erkennen von frühen Anzeichen und Symptomen schwerer allergischer Reaktionen geschult worden sein.

Patienten oder Betreuungspersonen sollten angewiesen werden, den gesamten Inhalt der Xolair‑Spritze gemäß den Anwendungshinweisen in der Packungsbeilage zu injizieren.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemein

Omalizumab ist nicht angezeigt für die Behandlung von akuten Asthma-Exazerbationen, akuten Bronchospasmen oder eines Status asthmaticus.

Omalizumab wurde nicht untersucht bei Patienten mit Hyper-Immunglobulin-E-Syndrom oder allergischer bronchopulmonarer Aspergillose oder zur Vorbeugung von anaphylaktischen Reaktionen, einschließlich durch Nahrungsmittelallergien, atopischer Dermatitis oder allergischer Rhinitis ausgelöster Anaphylaxien. Omalizumab ist für die Behandlung dieser Zustände nicht angezeigt.

Die Therapie mit Omalizumab wurde bei Patienten mit Autoimmunkrankheiten, immunkomplexvermittelten Erkrankungen sowie mit vorgeschädigter Niere oder Leber (siehe Abschnitt 4.2) nicht untersucht. Bei der Verabreichung von Omalizumab an diese Patienten ist Vorsicht geboten.

Nach Beginn der Therapie von allergischem Asthma oder CRSwNP mit Omalizumab wird ein plötzliches Absetzen von systemischen oder inhalativen Kortikosteroiden nicht empfohlen. Eine Reduktion der Kortikosteroide sollte unter ärztlicher Aufsicht erfolgen und muss gegebenenfalls stufenweise durchgeführt werden.

Erkrankungen des Immunsystems

*Allergische Reaktionen Typ I*

Bei der Anwendung von Omalizumab können lokale oder systemische allergische Reaktionen vom Typ I einschließlich Anaphylaxie und anaphylaktischem Schock auftreten. Diese können sogar nach einer längeren Behandlungsdauer eintreten. Allerdings traten die meisten dieser Reaktionen innerhalb von 2 Stunden nach der ersten und den folgenden Injektionen von Omalizumab auf, aber manche ereigneten sich nach mehr als 2 Stunden und sogar nach mehr als 24 Stunden nach der Injektion. Die meisten anaphylaktischen Reaktionen traten bei den ersten 3 Anwendungen von Omalizumab auf. Daher müssen die ersten 3 Anwendungen durch medizinisches Fachpersonal oder unter dessen Aufsicht verabreicht werden. Anaphylaxie in der Vorgeschichte, die nicht im Zusammenhang mit Omalizumab stand, kann einen Risikofaktor für das Auftreten von Anaphylaxie nach Verabreichung von Omalizumab darstellen. Aus diesem Grund muss Omalizumab bei Patienten mit bekannter Anaphylaxie in der Vorgeschichte durch medizinisches Fachpersonal verabreicht werden. Dabei sollten immer Arzneimittel für die Behandlung einer anaphylaktischen Reaktion zum sofortigen Einsatz nach der Verabreichung von Omalizumab vorhanden sein. Tritt eine anaphylaktische oder eine andere schwerwiegende allergische Reaktion auf, muss die Verabreichung von Omalizumab sofort abgebrochen und eine angemessene Therapie eingeleitet werden. Die Patienten müssen darüber informiert werden, dass solche Reaktionen möglich sind und sofortige medizinische Behandlung erforderlich ist, wenn allergische Reaktionen auftreten.

In klinischen Studien wurden bei einer geringen Anzahl von Patienten Antikörper gegen Omalizumab nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.8). Die klinische Relevanz von Anti-Omalizumab-Antikörpern ist noch nicht gut verstanden.

*Serumkrankheit*

Bei Patienten, die mit humanisierten monoklonalen Antikörpern wie Omalizumab behandelt wurden, wurden Serumkrankheit und Serumkrankheit-ähnliche Reaktionen, die verzögerte allergische Typ-III-Reaktionen sind, festgestellt. Der vermutliche pathophysiologische Mechanismus beinhaltet die Bildung von Immunkomplexen und deren Ausfällung aufgrund der Entstehung von Antikörpern gegen Omalizumab. Das Auftreten der Symptome erfolgte typischerweise 1‑5 Tage nach Verabreichung der ersten oder einer der folgenden Injektionen, aber auch nach längerer Dauer der Behandlung. Typische Symptome der Serumkrankheit sind Arthritis/Arthralgien, Ausschlag (Urtikaria oder andere Formen), Fieber und Lymphadenopathie. Zur Vorbeugung oder Behandlung dieser Erkrankung können Antihistaminika und Kortikosteroide verwendet werden. Patienten sollen angehalten werden, sämtliche vermuteten Symptome zu melden.

*Churg-Strauss-Syndrom und hypereosinophiles Syndrom*

Patienten mit schwerem allergischem Asthma können selten ein systemisches hypereosinophiles Syndrom oder eine allergische eosinophile granulomatöse Vaskulitis (Churg-Strauss-Syndrom) aufweisen, die beide üblicherweise mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.

In seltenen Fällen können Patienten, die mit Arzneimitteln gegen Asthma einschließlich Omalizumab behandelt werden, eine systemische Eosinophilie oder Vaskulitis aufweisen oder entwickeln. Diese Ereignisse sind häufig mit der Reduktion einer oralen Kortikosteroid-Therapie vergesellschaftet.

Bei diesen Patienten sollten Ärzte mit der Entwicklung einer ausgeprägten Eosinophilie, eines vaskulitischen Exanthems, einer Verschlechterung pulmonaler Symptome, Anomalien der Nasennebenhöhlen, kardialen Komplikationen und/oder einer Neuropathie rechnen.

Das Absetzen von Omalizumab sollte bei allen schwerwiegenden Fällen der oben erwähnten Erkrankungen des Immunsystems in Erwägung gezogen werden.

Parasitäre (Wurm-)Infektionen

IgE kann in die Immunantwort auf manche Wurminfektionen involviert sein. In einer placebokontrollierten Studie an Patienten mit chronischem hohem Risiko für eine Wurminfektion zeigte sich ein geringer Anstieg der Infektionsrate unter Omalizumab, obgleich der Verlauf, die Schwere und das Ansprechen auf die Behandlung der Infektion unverändert waren. Die Häufigkeit der Wurminfektionen war im gesamten klinischen Programm, das nicht dafür ausgelegt war, solche Infektionen zu erfassen, kleiner als 1 von 1 000 Patienten. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine Wurminfektion kann jedoch Vorsicht geboten sein, insbesondere bei Reisen in Gebiete mit endemischen Wurminfektionen. Wenn Patienten nicht auf die empfohlene Anti-Wurmbehandlung ansprechen, sollte ein Absetzen der Behandlung mit Omalizumab erwogen werden.

Latex-empfindliche Personen (Fertigspritze)

Die abnehmbare Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält ein Naturkautschuklatex-Derivat. Bislang wurde noch kein Naturkautschuklatex in der abnehmbaren Nadelschutzkappe nachgewiesen. Die Anwendung von Xolair Injektionslösung in Fertigspritzen wurde bei Latex-empfindlichen Personen dennoch nicht untersucht. Daher kann ein potenzielles Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen nicht vollständig ausgeschlossen werden.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Da IgE an der Immunantwort auf manche Wurminfektionen beteiligt sein kann, kann Omalizumab indirekt die Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Behandlung von Wurm- oder anderen parasitären Infektionen verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Cytochrom-P450-Enzyme, Austausch-Pumpen und proteinbindende Mechanismen sind nicht an der Clearance von Omalizumab beteiligt; deshalb besteht nur eine geringe Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen. Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen von Arzneimitteln oder Impfstoffen mit Omalizumab durchgeführt. Aus pharmakologischer Sicht besteht kein Grund, Wechselwirkungen von üblicherweise zur Behandlung von Asthma oder CRSwNP verschriebenen Arzneimitteln mit Omalizumab zu erwarten.

Allergisches Asthma

In klinischen Studien wurde Omalizumab im Allgemeinen zusammen mit inhalativen und oralen Kortikosteroiden, inhalativen kurz- und langwirksamen Beta-Agonisten, Leukotrien-Rezeptorantagonisten, Theophyllinen und oralen Antihistaminika eingesetzt. Es gab keine Anzeichen, dass die Sicherheit von Omalizumab in Kombination mit diesen anderen, allgemein gegen Asthma verwendeten Arzneimitteln verändert war. Es sind begrenzte Daten zur Anwendung von Omalizumab in Kombination mit spezifischer Immuntherapie (Hyposensibilisierungstherapie) vorhanden. In einer klinischen Studie, in der Omalizumab zusammen mit einer Immuntherapie angewendet wurde, wurde festgestellt, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in Kombination mit einer spezifischen Immuntherapie nicht verschieden war von der von Omalizumab allein.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

In klinischen Studien wurde Omalizumab in Verbindung mit intranasalem Mometasonspray gemäß Protokoll angewendet. Andere, häufig angewendete Begleitmedikationen umfassten andere intranasale Kortikosteroide, Bronchodilatatoren, Antihistaminika, Leukotrienrezeptorantagonisten, Adrenergika/Sympathomimetika und lokale Nasenanästhetika. Es gab keinen Hinweis darauf, dass die Sicherheit von Omalizumab durch die gleichzeitige Anwendung dieser häufig angewendeten Arzneimittel verändert war.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Die überschaubare Menge an Daten über schwangere Frauen (zwischen 300 und 1 000 Schwangerschaftsverläufe), die auf einem Schwangerschaftsregister und Spontanberichten nach dem Inverkehrbringen basieren, zeigen keine Hinweise auf Fehlbildungen oder fötale/neonatale Toxizität. Eine prospektive Schwangerschafts-Registerstudie (EXPECT) an 250 schwangeren Frauen mit Asthma, die mit Omalizumab behandelt wurden, zeigte, dass die Prävalenz der wesentlichen kongenitalen Fehlbildungen zwischen EXPECT-Patientinnen und Asthma-Patientinnen allgemein (mittelschweres und schweres Asthma) vergleichbar war (8,1 % vs. 8,9 %). Die Interpretation der Daten kann aufgrund methodischer Einschränkungen, einschließlich einer geringen Stichprobengröße und eines nicht-randomisierten Designs, beeinträchtigt sein.

Omalizumab durchdringt die Plazentaschranke. Allerdings ergaben tierexperimentelle Studien keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen bezogen auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Omalizumab wurde mit altersabhängiger Abnahme von Blutplättchen bei nicht-humanen Primaten in Verbindung gebracht, mit einer höheren relativen Empfindlichkeit bei Jungtieren (siehe Abschnitt 5.3).

Bei klinischer Notwendigkeit kann die Anwendung von Omalizumab während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Immunglobuline G (IgGs) sind in der Muttermilch vorhanden und daher ist davon auszugehen, dass Omalizumab in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden Daten von nicht-humanen Primaten zeigten, dass Omalizumab in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

Die EXPECT-Studie mit 154 Säuglingen, die während der Schwangerschaft und durch das Stillen Omalizumab ausgesetzt waren, zeigte keine negativen Auswirkungen auf das gestillte Kind. Die Interpretation der Daten kann aufgrund methodischer Einschränkungen, einschließlich einer geringen Stichprobengröße und eines nicht-randomisierten Designs, beeinträchtigt sein.

Oral verabreichte Immunglobulin-G-Proteine unterliegen im Darm einer Proteolyse und haben eine geringe Bioverfügbarkeit. Es sind keine Auswirkungen auf die gestillten Neugeborenen/Säuglinge zu erwarten. Folglich kann bei klinischer Notwendigkeit die Anwendung von Omalizumab während der Stillzeit in Betracht gezogen werden.

Fertilität

Es liegen keine Fertilitätsdaten für Omalizumab beim Menschen vor. In eigens geplanten präklinischen Fertilitätsstudien an nicht-humanen Primaten, einschließlich Fortpflanzungsstudien, wurde nach wiederholter Gabe von Omalizumab mit Dosierungen von bis zu 75 mg/kg keine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität beobachtet. Des Weiteren wurden in einer separaten präklinischen Genotoxizitätsstudie keine genotoxischen Effekte beobachtet.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Omalizumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Allergisches Asthma und chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

*Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Während der klinischen Studien zu allergischem Asthma mit Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwellungen, Erythem und Pruritus. In klinischen Studien mit Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Fieber und Schmerzen im Oberbauch. Die Schwere der meisten Reaktionen war leicht bis mittelschwer. In klinischen Studien zu CRSwNP mit Patienten ≥18 Jahren waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Schwindel, Arthralgie, Schmerzen im Oberbauch und Reaktionen an der Injektionsstelle.

*Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen*

In Tabelle 4 sind gemäß MedDRA-Organklassen und Häufigkeiten die Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien in der mit Xolair behandelten, gesamthaft überwachten Population mit allergischem Asthma und CRSwNP auftraten. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1 000, <1/100), selten (1/10 000, <1/1 000) und sehr selten (<1/10 000). Reaktionen, die nach der Markteinführung gemeldet wurden, sind mit der Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) aufgeführt.

**Tabelle 4 Nebenwirkungen bei allergischem Asthma und CRSwNP**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | |
| Gelegentlich | Pharyngitis |
| Selten | Parasitäre Infektion |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | |
| Nicht bekannt | Idiopathische Thrombozytopenie, einschließlich schwerer Fälle |
| **Erkrankungen des Immunsystems** | |
| Selten | Anaphylaktische Reaktion, andere schwerwiegende allergische Zustände, Bildung von Anti-Omalizumab-Antikörpern |
| Nicht bekannt | Serumkrankheit, eventuell mit Fieber und Lymphadenopathie |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | |
| Häufig | Kopfschmerzen\* |
| Gelegentlich | Synkope, Parästhesie, Schläfrigkeit, Schwindel# |
| **Gefäßerkrankungen** | |
| Gelegentlich | Orthostasesyndrom, Flush |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | |
| Gelegentlich | Allergischer Bronchospasmus, Husten |
| Selten | Larynxödem |
| Nicht bekannt | Allergische granulomatöse Vaskulitis (Churg-Strauss-Syndrom) |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | |
| Häufig | Schmerzen im Oberbauch\*\*,# |
| Gelegentlich | Dyspeptische Anzeichen und Symptome, Diarrhö, Übelkeit |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | |
| Gelegentlich | Photosensibilität, Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus |
| Selten | Angioödem |
| Nicht bekannt | Haarausfall |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | |
| Häufig | Arthralgie† |
| Selten | Systemischer Lupus erythematodes (SLE) |
| Nicht bekannt | Muskelschmerzen, Gelenkschwellung |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | |
| Sehr häufig | Fieber\*\* |
| Häufig | Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schwellung, Erythem, Schmerzen, Pruritus |
| Gelegentlich | Grippeähnliches Krankheitsbild, Anschwellen der Arme, Gewichtszunahme, Müdigkeit |

\*: Sehr häufig bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren

\*\*: Bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren

#: Häufig in Studien zu Nasenpolypen

†: Häufigkeit nicht bekannt in Studien zu allergischem Asthma

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Erkrankungen des Immunsystems*

Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4.

*Anaphylaxie*

Anaphylaktische Reaktionen traten in klinischen Studien selten auf. Jedoch ergaben Daten nach der Markteinführung, basierend auf einer kumulativen Suche in der Sicherheitsdatenbank, eine Gesamtanzahl von 898 Anaphylaxie-Fällen. Basierend auf einer geschätzten Exposition von 566 923 Patientenbehandlungsjahren führt dies zu einer Melderate von ungefähr 0,20 %.

*Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)*

In kontrollierten klinischen Studien und bei Interimsanalysen einer Beobachtungsstudie wurde ein numerisches Ungleichgewicht von ATEs beobachtet. Die Definition des kombinierten Endpunkts ATE beinhaltete Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Herzinfarkt, instabile Angina Pectoris und kardiovaskulären Tod (einschließlich Tod unbekannter Ursache). In der Abschlussanalyse der Beobachtungsstudie war die Rate an ATEs pro 1 000 Patientenjahren 7,52 (115/15 286 Patientenjahre) für mit Xolair behandelte Patienten und 5,12 (51/9 963 Patientenjahre) für Kontrollpatienten. In einer multivariaten Analyse lag unter Berücksichtigung der vorliegenden kardiovaskulären Grund-Risikofaktoren die Hazard-Ratio bei 1,32 (95 %-Konfidenzintervall 0,91‑1,91). In einer gesonderten gepoolten Analyse, die alle randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien mit einer Dauer von 8 Wochen oder länger einschloss, betrug die Rate für ATE pro 1 000 Patientenjahre 2,69 (5/1 856 Patientenjahre) bei mit Xolair behandelten Patienten und 2,38 (4/1 680 Patientenjahre) für Placebo-Patienten (Verhältnis der Häufigkeiten 1,13, 95 %-Konfidenzintervall 0,24‑5,71).

*Blutplättchen*

In den klinischen Studien war bei wenigen Patienten die Anzahl der Blutplättchen unterhalb des Normalbereiches. Nach der Markteinführung wurden einzelne Fälle von idiopathischer Thrombozytopenie, einschließlich schwerer Fälle, berichtet.

*Parasitäre Infektionen*

In einer placebokontrollierten Studie an Patienten mit chronischem, hohem Risiko für eine Wurminfektion zeigte sich ein geringer Anstieg der Infektionsrate mit Omalizumab, der nicht statistisch signifikant war. Der Verlauf, die Schwere und das Ansprechen auf die Behandlung der Infektion waren nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4).

*Systemischer Lupus erythematodes*

In klinischen Studien und nach der Markteinführung wurden Fälle von systemischem Lupus erythematodes (SLE) bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma und bei Patienten mit csU berichtet. Über die Pathogenese von SLE ist wenig bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Die maximal tolerierte Dosis von Xolair wurde nicht ermittelt. Intravenöse Einzeldosen bis zu 4 000 mg wurden Patienten verabreicht ohne Anzeichen von dosislimitierender Toxizität. Die höchste an Patienten kumulativ verabreichte Dosis betrug 44 000 mg über einen Zeitraum von 20 Wochen und dies führte zu keinen ungünstigen Akuteffekten.

Falls eine Überdosierung vermutet wird, sollte der Patient hinsichtlich abnormer Anzeichen oder Symptome überwacht werden. Eine medizinische Behandlung sollte erfolgen und entsprechend eingeleitet werden.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung, ATC-Code: R03DX05

Wirkmechanismus

Omalizumab ist ein rekombinanter, aus DNA abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an das menschliche Immunglobulin E (IgE) bindet und somit die Bindung von IgE an den FcRI (hochaffiner IgE-Rezeptor) auf Basophilen und Mastzellen verhindert, wodurch die Menge an freiem IgE reduziert wird, das zum Auslösen der allergischen Kaskade verfügbar ist. Es handelt sich um einen IgG1kappa-Antikörper mit einem humanen Grundgerüst, dessen komplementaritätsbestimmende Regionen muriner Herkunft sind und an IgE binden.

Die Behandlung von atopischen Patienten mit Omalizumab führt zu einer merklichen Herabregulation der FcRI-Rezeptordichte auf den Basophilen. Omalizumab hemmt die IgE-vermittelte Entzündung, belegt durch eine reduzierte Anzahl an Blut- und Gewebe-Eosinophilen und reduzierte Entzündungsmediatoren, einschließlich IL-4, IL-5 und IL-13 durch angeborene, adaptive und Nicht-Immunzellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

*Allergisches Asthma*

Die *In-vitro*-Histamin-Freisetzung aus Basophilen, die von mit Omalizumab behandelten Patienten isoliert wurden, war nach Stimulation mit einem Allergen um etwa 90 % reduziert im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung.

In klinischen Studien an Patienten mit allergischem Asthma wurde der Serum-Spiegel an freiem IgE dosisabhängig innerhalb 1 Stunde nach der ersten Dosis reduziert und zwischen den Verabreichungen beibehalten. Ein Jahr nach Absetzen von Omalizumab kehrten die IgE-Spiegel zu den Werten vor der Behandlung zurück, wobei nach dem Auswaschen des Arzneimittels kein Rebound beobachtet wurde.

*Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)*

In klinischen Studien an Patienten mit CRSwNP führte die Omalizumab-Behandlung zu einer Verringerung des freien IgE im Serum (ca. 95 %) und zu einem Anstieg des Gesamt-IgE-Spiegels im Serum, und zwar in einem ähnlichen Ausmaß, wie es bei Patienten mit allergischem Asthma beobachtet wurde. Die Gesamt-IgE-Spiegel im Serum stiegen aufgrund der Bildung von Omalizumab-IgE-Komplexen, die im Vergleich zum freien IgE eine langsamere Eliminationsrate aufweisen, an.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Allergisches Asthma*

*Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren*

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab wurde in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie über 28 Wochen (Studie 1) nachgewiesen, die 419 Patienten mit schwerem allergischem Asthma im Alter von 12-79 Jahren einschloss. Die Patienten hatten eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 40‑80 % des Referenzwertes) und wiesen trotz einer Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem langwirkenden inhalativen Beta2-Agonisten eine schlechte Kontrolle der Asthma-Symptome auf. Geeignete Patienten hatten im letzten Jahr trotz einer kontinuierlichen Behandlung mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem langwirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrere Asthma-Exazerbationen erfahren, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden nötig machten, oder wurden wegen einer schweren Asthma-Exazerbation hospitalisiert oder waren in einer Notfallambulanz. Omalizumab oder Placebo wurde subkutan verabreicht als Zusatz-Therapie zu >1 000 Mikrogramm Beclometasondipropionat (oder Äquivalent) und einem langwirkenden Beta2-Agonisten. Erhaltungstherapien mit oralen Kortikoiden, Theophyllin und Leukotrien-Rezeptorantagonisten waren erlaubt (je 22 %, 27 % und 35 % der Patienten).

Den primären Endpunkt stellte die Rate der Asthma-Exazerbationen dar, bei denen eine Akut-Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden nötig war. Omalizumab reduzierte die Rate der Asthma-Exazerbationen um 19 % (p = 0,153). Weitere Auswertungen, die statistische Signifikanz (p <0,05) zu Gunsten von Omalizumab zeigten, beinhalteten die Reduzierung von schweren Exazerbationen (bei denen die Lungenfunktion des Patienten auf weniger als 60 % des persönlichen Bestwertes reduziert war und systemische Kortikosteroide benötigt wurden) und asthmabedingtes Aufsuchen einer Notfallambulanz (einschließlich Hospitalisierungen, Notfallambulanz und nicht geplante Arztbesuche) sowie Verbesserungen der ärztlichen Gesamtbewertung der Wirksamkeit der Behandlung, der Lebensqualität bezüglich Asthma (AQL), der Asthmasymptome und der Lungenfunktion.

In einer Subgruppenanalyse bei Patienten mit einem IgE-Gesamtwert ≥76 I.E./ml vor der Behandlung war ein klinisch relevanter Nutzen von Omalizumab wahrscheinlicher. Bei diesen Patienten reduzierte Omalizumab in Studie 1 die Asthma-Exazerbationsrate um 40 % (p = 0,002). Zusätzlich zeigten im Studienprogramm zu Omalizumab bei schwerem Asthma in der Population mit einem IgE-Gesamtwert ≥76 I.E./ml mehr Patienten ein klinisch relevantes Ansprechen. Tabelle 5 beinhaltet die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie 1.

**Tabelle 5 Ergebnisse der Studie 1**

|  | Gesamtpopulation der Studie 1 | |
| --- | --- | --- |
|  | Omalizumab  n=209 | Placebo  n=210 |
| **Asthma-Exazerbationen** |  |  |
| Häufigkeit pro 28 Wochen | 0,74 | 0,92 |
| % Reduktion, p-Wert für Verhältnis der Häufigkeiten | 19,4 %, p = 0,153 | |
| **Schwere Asthma-Exazerbationen** |  |  |
| Häufigkeit pro 28 Wochen | 0,24 | 0,48 |
| % Reduktion, p-Wert für Verhältnis der Häufigkeiten | 50,1 %, p = 0,002 | |
| **Notfallambulanzbesuche** |  |  |
| Häufigkeit pro 28 Wochen | 0,24 | 0,43 |
| % Reduktion, p-Wert für Verhältnis der Häufigkeiten | 43,9 %, p = 0,038 | |
| **Ärztliche Gesamtbewertung** |  |  |
| % Responder\* | 60,5 % | 42,8 % |
| p-Wert\*\* | <0,001 | |
| **AQL-Verbesserungen** |  |  |
| % Patienten mit einer Verbesserung ≥0,5 | 60,8 % | 47,8 % |
| p-Wert | 0,008 | |

\* merkliche Verbesserung oder vollständige Kontrolle

\*\* p-Wert für die allgemeine Verteilung der Bewertung

In Studie 2 wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab in einer Population von 312 Patienten mit schwerem allergischem Asthma untersucht, die der Population in Studie 1 entspricht. In dieser offenen Studie führte die Behandlung mit Omalizumab zu einer 61%igen Reduktion der klinisch relevanten Exazerbationsrate im Vergleich zur gängigen Asthma-Therapie alleine.

In vier weiteren großen placebokontrollierten unterstützenden Studien mit einer Dauer von 28 bis 52 Wochen mit 1 722 Erwachsenen und Jugendlichen (Studien 3, 4, 5, 6) wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab bei Patienten mit schwerem persistierendem Asthma untersucht. Die meisten Patienten waren ungenügend kontrolliert, erhielten jedoch weniger Begleitmedikation für Asthma als Patienten in Studie 1 oder 2. Die Studien 3‑5 hatten Exazerbationen als primären Endpunkt, wogegen Studie 6 primär das Einsparen von inhalativen Kortikosteroiden ermittelte.

In den Studien 3, 4 und 5 hatten die mit Omalizumab behandelten Patienten jeweils Reduktionen der Exazerbationsraten von 37,5 % (p = 0,027), 40,3 % (p <0,001) bzw. 57,6 % (p <0,001) im Vergleich zu Placebo.

In Studie 6 waren signifikant mehr Patienten mit schwerem allergischem Asthma unter Omalizumab in der Lage, ohne Verschlechterung der Asthma-Kontrolle ihre Fluticason-Dosis auf 500 Mikrogramm/Tag zu reduzieren (60,3 %), im Vergleich zur Placebo-Gruppe (45,8 %, p <0,05).

Die Lebensqualität wurde mit Hilfe des asthmabezogenen Lebensqualitäts-Fragebogens nach Juniper ermittelt. Bei allen sechs Studien zeigte sich bei Omalizumab-Patienten im Vergleich zur Placebo- oder Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität.

Ärztliche Gesamtbewertung der Wirksamkeit der Behandlung:

Eine ärztliche Gesamtbewertung wurde in fünf der oben angeführten Studien als eine umfassende Beurteilung der Asthma-Kontrolle durch den behandelnden Arzt durchgeführt. Der Arzt konnte PEF (exspiratorischer Peak-Flow), Tages- und Nachtsymptome, Gebrauch von Notfallmedikation, Spirometrie und Exazerbationen berücksichtigen. In allen fünf Studien wurde im Vergleich zu Placebo-Patienten ein signifikant größerer Teil der mit Omalizumab behandelten Patienten eingeschätzt, entweder eine merkliche Verbesserung oder eine völlige Kontrolle ihrer Asthma-Symptome erreicht zu haben.

*Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren*

Die grundlegenden Daten für die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in der Altersgruppe von 6 bis <12 Jahren stammen aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studie (Studie 7).

Studie 7 war eine placebokontrollierte Studie mit einer spezifischen Subgruppe (n=235) von Patienten nach derzeitiger Indikation, die mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (≥500 µg Fluticason-Äquivalent/Tag) und langwirksamen Beta-Agonisten behandelt wurden.

Eine klinisch signifikante Exazerbation wurde definiert als eine vom Prüfarzt klinisch beurteilte Verschlechterung der Asthmasymptome, die eine Verdopplung der Ausgangsdosis des inhalativen Kortikosteroids für mindestens 3 Tage und/oder einer Notfallbehandlung mit systemischen (oral oder intravenös) Kortikosteroiden für mindestens 3 Tage erforderte.

Bei der spezifischen Subgruppe von Patienten, die hoch dosierte inhalative Kortikosteroide erhielten, zeigte die Omalizumab-Gruppe eine statistisch signifikant niedrigere Rate an klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen als die Placebo-Gruppe. Nach 24 Wochen wurde bei der Betrachtung der Differenzen der Raten für die Omalizumab-Patienten eine um 34 % (Verhältnis der Raten 0,662, p = 0,047) geringere Rate im Verhältnis zu Placebo erzielt. Im zweiten doppelblinden, 28-wöchigen Behandlungszeitraum wurde bei der Betrachtung der Differenzen der Raten für die Omalizumab-Patienten eine um 63 % (Verhältnis der Raten 0,37, p <0,001) geringere Rate im Verhältnis zu Placebo erzielt.

Während der 52-wöchigen, doppelblinden Behandlung (bestehend aus der 24-wöchigen Phase mit konstanter Steroid-Dosis und der 28-wöchigen Phase mit angepasster Steroid-Dosis) zeigten die Differenzen der Raten zwischen den Behandlungsgruppen eine 50%ige (Verhältnis der Raten 0,504, p <0,001) Abnahme der Exazerbationen für Omalizumab-Patienten.

Die Omalizumab-Gruppe zeigte am Ende der 52-wöchigen Behandlung eine größere Abnahme des Gebrauchs von Beta-Agonisten als Notfallmedikation als die Placebo-Gruppe, auch wenn der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant war. In der Gesamtauswertung der Wirksamkeit nach 52-wöchiger, doppelblinder Behandlung war in der Untergruppe der schwer erkrankten Patienten mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und gleichzeitigen langwirksamen Beta-Agonisten der Anteil der Patienten mit „exzellentem“ Behandlungserfolg bei der Omalizumab-Gruppe höher als bei der Placebo-Gruppe. Die Anteile der Patienten mit „moderatem“ oder „schlechtem“ Behandlungserfolg waren in der Omalizumab-Gruppe geringer als bei der Placebo-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant (p <0,001). Bei den subjektiven Patientenbewertungen ihrer Lebensqualität gab es keine Unterschiede zwischen der Omalizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

*Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien an Patienten mit CRSwNP untersucht (Tabelle 7). Die Patienten erhielten Omalizumab oder Placebo subkutan alle 2 oder 4 Wochen (siehe Abschnitt 4.2). Alle Patienten erhielten während der gesamten Studie eine intranasale Mometason-Hintergrundtherapie. Ein vorheriger chirurgischer Eingriff an der Nasenhöhle oder den Nasennebenhöhlen oder die vorherige Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden war für den Einschluss in die Studien nicht erforderlich. Die Patienten erhielten 24 Wochen lang Omalizumab oder Placebo, gefolgt von einer 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase. Demografische Angaben und Charakteristika zu Studienbeginn, einschließlich allergischer Komorbiditäten, sind in Tabelle 6 beschrieben.

**Tabelle 6 Demografische Angaben und Charakteristika zu Studienbeginn in den Nasenpolypenstudien**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parameter** | **Nasenpolypenstudie 1**  **n=138** | **Nasenpolypenstudie 2**  **n=127** |
| Mittleres Alter (in Jahren) (SD) | 51,0 (13,2) | 50,1 (11,9) |
| % Männlich | 63,8 | 65,4 |
| Patienten mit systemischer Kortikosteroid-Behandlung  im Vorjahr (%) | 18,8 | 26,0 |
| Bilateraler endoskopischer Nasenpolypenscore (NPS):  Mittelwert (SD), Bereich 0-8 | 6,2 (1,0) | 6,3 (0,9) |
| Score für nasale Kongestion (NCS): Mittelwert (SD), Bereich 0-3 | 2,4 (0,6) | 2,3 (0,7) |
| Score des Geruchssinns:  Mittelwert (SD), Bereich 0-3 | 2,7 (0,7) | 2,7 (0,7) |
| SNOT-22 Gesamtscore:  Mittelwert (SD) Bereich 0-110 | 60,1 (17,7) | 59,5 (19,3) |
| Blut-Eosinophile (Zellen/µl): Mittelwert (SD) | 346,1 (284,1) | 334,6 (187,6) |
| Gesamt-IgE I.E./ml: Mittelwert (SD) | 160,9 (139,6) | 190,2 (200,5) |
| Asthma (%) | 53,6 | 60,6 |
| leicht (%) | 37,8 | 32,5 |
| mittelschwer (%) | 58,1 | 58,4 |
| schwer (%) | 4,1 | 9,1 |
| Aspirin-Intoleranz-Syndrom (%) | 19,6 | 35,4 |
| Allergische Rhinitis | 43,5 | 42,5 |

SD = Standardabweichung (*Standard Deviation*); SNOT-22 = Sino-nasaler Ergebnistest, bestehend aus 22 Fragen (*Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire*); I.E. = Internationale Einheiten; IgE = Immunoglobulin E; Bei NPS, NCS und SNOT-22 deuten höhere Werte auf einen höheren Schweregrad der Erkrankung hin.

Die co-primären Endpunkte waren der bilaterale Nasenpolypenscore (NPS) und der durchschnittliche tägliche Score für nasale Kongestion (NCS) in Woche 24. In den beiden Nasenpolypenstudien 1 und 2 zeigten sich bei Patienten, die Omalizumab erhielten, in Woche 24 statistisch signifikant größere Verbesserungen des NPS und des wöchentlichen Durchschnitts des NCS gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Patienten, die ein Placebo erhielten. Die Ergebnisse der Nasenpolypenstudien 1 und 2 sind in Tabelle 7 dargestellt.

**Tabelle 7 Veränderung der klinischen Scores der Nasenpolypenstudie 1, der Nasenpolypenstudie 2 und der gepoolten Daten gegenüber den Ausgangswerten in Woche 24**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Nasenpolypenstudie 1** | | **Nasenpolypenstudie 2** | | **Gepoolte Ergebnisse Nasenpolypen** | |
|  | **Placebo** | **Omalizumab** | **Placebo** | **Omalizumab** | **Placebo** | **Omalizumab** |
| n | 66 | 72 | 65 | 62 | 131 | 134 |
| Nasenpolypenscore |  | |  | |  | |
| Mittelwert des Ausgangswertes | 6,32 | 6,19 | 6,09 | 6,44 | 6,21 | 6,31 |
| Änderung des  LS-Mittelwertes  in Woche 24 | 0,06 | -1,08 | -0,31 | -0,90 | -0,13 | -0,99 |
| Differenz (95 %-KI) | -1,14 (-1,59; -0,69) | | -0,59 (-1,05; -0,12) | | -0,86 (-1,18; -0,54) | |
| p-Wert | <0,0001 | | 0,0140 | | <0,0001 | |
| 7-Tagesdurchschnitt des täglichen Scores für nasale Kongestion |  | |  | |  | |
| Mittelwert des Ausgangswertes | 2,46 | 2,40 | 2,29 | 2,26 | 2,38 | 2,34 |
| Änderung des  LS-Mittelwertes  in Woche 24 | -0,35 | -0,89 | -0,20 | -0,70 | -0,28 | -0,80 |
| Differenz (95 %-KI) | -0,55 (-0,84; -0,25) | | -0,50 (-0,80; -0,19) | | -0,52 (-0,73; -0,31) | |
| p-Wert | 0,0004 | | 0,0017 | | <0,0001 | |
| TNSS |  | |  | |  | |
| Mittelwert des Ausgangswertes | 9,33 | 8,56 | 8,73 | 8,37 | 9,03 | 8,47 |
| Änderung des  LS-Mittelwertes  in Woche 24 | -1,06 | -2,97 | -0,44 | -2,53 | -0,77 | -2,75 |
| Differenz (95 %-KI) | -1,91 (-2,85; -0,96) | | -2,09 (-3,00; -1,18) | | -1,98 (-2,63; -1,33) | |
| p-Wert | 0,0001 | | <0,0001 | | <0,0001 | |
| SNOT-22 |  | |  | |  | |
| Mittelwert des Ausgangswertes | 60,26 | 59,82 | 59,80 | 59,21 | 60,03 | 59,54 |
| Änderung des  LS-Mittelwertes  in Woche 24 | -8,58 | -24,70 | -6,55 | -21,59 | -7,73 | -23,10 |
| Differenz (95 %-KI) | -16,12 (-21,86; -10,38) | | -15,04 (-21,26; -8,82) | | -15,36 (-19,57; -11,16) | |
| p-Wert | <0,0001 | | <0,0001 | | <0,0001 | |
| (MID = 8,9) |  | |  | |  | |
| UPSIT |  | |  | |  | |
| Mittelwert des Ausgangswertes | 13,56 | 12,78 | 13,27 | 12,87 | 13,41 | 12,82 |
| Änderung des  LS-Mittelwertes  in Woche 24 | 0,63 | 4,44 | 0,44 | 4,31 | 0,54 | 4,38 |
| Differenz (95 %-KI) | 3,81 (1,38; 6,24) | | 3,86 (1,57; 6,15) | | 3,84 (2,17; 5,51) | |
| p-Wert | 0,0024 | | 0,0011 | | <0,0001 | |

LS = Methode der kleinsten Quadrate (*least-square*); KI = Konfidenzintervall; TNSS = Nasaler Gesamtsymptomscore *(Total nasal symptom score)*; SNOT-22 = Sino-nasaler Ergebnistest, bestehend aus 22 Fragen (*Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire*); UPSIT = Riechtest der Universität von Pennsylvania (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*); MID = Minimaler bedeutsamer Unterschied (*minimal important difference*).

**Abbildung 1 Durchschnittliche Veränderung des Scores für nasale Kongestion gegenüber dem Ausgangswert und durchschnittliche Veränderung des Nasenpolypenscores gegenüber dem Ausgangswert nach Behandlungsgruppe in den Nasenpolypenstudien 1 und 2**



**-1,00**

**-1,25**

**-0,75**

**-0,50**

**-0,25**

**0,25**

**-1,25**

**-1,00**

**-0,75**

**-0,50**

**-0,25**

**Ausgangswert**

**Ausgnagswert**

Studie 1 / Placebo (n=66)

Studie 1 / Omalizumab (n=72)

Studie 2 / Placebo (n=65)

Studie 2 / Omalizumab (n=62)

Studie 1 / Placebo (n=66)

Studie 1 / Omalizumab (n=72)

Studie 2 / Placebo (n=65)

Studie 2 / Omalizumab (n=62)

Primäre Wirksamkeitsanalsye

Durchschnittliche Veränderung des Scores für nasale Kongestion gegenüber dem Ausgangswert

Durchschnittliche Veränderung des Nasenpolypenscores gegenüber dem Ausgangswert

Sekundäre Wirksamkeitsanalyse

Sekundäre Wirksamkeitsanalyse

Primäre Wirksamkeitsanalyse

**0,00**

**0,00**

**0,25**

**Woche**

**Woche**

**24**

**20**

**16**

**12**

**8**

**4**

**4**

**8**

**12**

**16**

**20**

**24**

In einer präspezifizierten gepoolten Analyse der Notfallbehandlung (systemische Kortikosteroide für 3 aufeinander folgende Tage oder nasale Polypektomie) während der 24-wöchigen Behandlungsdauer war der Anteil der Patienten, die eine Notfallbehandlung benötigten, bei Omalizumab im Vergleich zu Placebo niedriger (2,3 % gegenüber 6,2 %). Das relative Risiko (*odds ratio*) einer Notfallbehandlung bei Omalizumab im Vergleich zu Placebo betrug 0,38 (95 %-KI: 0,10; 1,49). In beiden Studien wurden keine sino-nasalen Eingriffe berichtet.

Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Omalizumab bei Patienten mit CRSwNP, die an den Nasenpolypenstudien 1 und 2 teilgenommen hatten, wurden in einer Open-Label-Extension-Studie untersucht. Die Wirksamkeitsdaten aus dieser Studie deuten darauf hin, dass der klinische Nutzen, der sich in Woche 24 einstellte, bis Woche 52 anhielt. Die Sicherheitsdaten stimmten insgesamt mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Omalizumab überein.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Omalizumab wurde an erwachsenen und jugendlichen Patienten mit allergischem Asthma untersucht sowie bei erwachsenen Patienten mit CRSwNP. Die allgemeinen pharmakokinetischen Eigenschaften von Omalizumab sind in diesen Patientengruppen vergleichbar.

Resorption

Nach subkutaner Verabreichung wird Omalizumab mit einer durchschnittlichen absoluten Bioverfügbarkeit von 62 % resorbiert. Nach einer einzelnen subkutanen Dosis bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit Asthma wurde Omalizumab langsam resorbiert und erreichte eine maximale Serumkonzentration nach durchschnittlich 7‑8 Tagen. Die Pharmakokinetik von Omalizumab verläuft bei Dosen von mehr als 0,5 mg/kg linear. Nach mehreren Dosen Omalizumab waren die Flächen unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve von Tag 0 bis Tag 14 unter Steady-State-Bedingungen bis zu 6-fach höher als nach der ersten Dosis.

Die Verabreichung von Xolair, hergestellt als lyophilisierte oder flüssige Formulierung, ergab ähnliche Serumkonzentrations-Kinetiken von Omalizumab.

Verteilung

*In vitro* bildet Omalizumab mit IgE Komplexe von begrenzter Größe. Komplexe, die ausfallen, und Komplexe mit einem Molekulargewicht von mehr als einer Million Dalton wurden weder *in vitro* noch *in vivo* beobachtet. Das scheinbare Verteilungsvolumen betrug bei Patienten nach einer subkutanen Verabreichung 78 ± 32 ml/kg.

Elimination

Die Clearance von Omalizumab ist sowohl mit Clearance-Prozessen von IgG als auch mit Clearance über spezifische Bindung und Komplexbildung mit seinem Zielliganden IgE verbunden. Elimination von IgG über die Leber umfasst den Abbau im retikuloendothelialen System und in Endothelzellen. Intaktes IgG wird auch in die Galle sezerniert. Bei Asthma-Patienten betrug die mittlere Halbwertszeit für die Elimination von Omalizumab aus dem Serum 26 Tage, mit einer scheinbaren mittleren Clearance von 2,4  1,1 ml/kg/Tag. Außerdem führte ein doppeltes Körpergewicht näherungsweise zu einer doppelten scheinbaren Clearance.

Besondere Patientengruppen

*Alter, ethnische Herkunft, Geschlecht, Body-Mass-Index*

Die Pharmakokinetik von Omalizumab wurde in verschiedenen Populationen analysiert, um Effekte von demografischen Besonderheiten zu bewerten. Die Analyse dieser begrenzten Daten deutet darauf hin, dass keine Dosisanpassungen bezüglich Alter (6 bis 76 Jahre für Patienten mit allergischem Asthma; 18 bis 75 Jahre für Patienten mit CRSwNP), ethnischer Herkunft, Geschlecht oder Body-Mass-Index benötigt werden (siehe Abschnitt 4.2).

*Renale und hepatische Störungen*

Es gibt keine Daten zur Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik bei Patienten mit renalen oder hepatischen Störungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die Sicherheit von Omalizumab wurde an Cynomolgusaffen untersucht, da Omalizumab an Cynomolgus- und humanes IgE mit ähnlicher Affinität bindet. Antikörper gegen Omalizumab wurden bei manchen Affen nach einer wiederholten subkutanen oder intravenösen Verabreichung gefunden. Jedoch wurde keine offensichtliche Toxizität wie eine durch Immunkomplexe vermittelte Erkrankung oder eine Komplement-abhängige Zytotoxizität gesehen. Es gab bei Cynomolgusaffen keine Hinweise auf eine anaphylaktische Reaktion aufgrund von Mastzelldegranulation.

Die chronische Anwendung von Omalizumab in Dosierungen von bis zu 250 mg/kg (mindestens das 14-Fache der höchsten empfohlenen klinischen Dosierung in mg/kg gemäß der empfohlenen Dosistabelle) wurde von nicht-humanen Primaten gut vertragen (sowohl bei erwachsenen als auch bei juvenilen Tieren), mit Ausnahme einer dosis- und altersabhängigen Verminderung der Plättchenzahl, mit einer höheren Empfindlichkeit bei Jungtieren. Die Serumkonzentration, die bei erwachsenen Cynomolgusaffen für einen 50%igen Abfall der Plättchenzahl vom Basiswert nötig war, war etwa 4- bis 20-fach höher als die zu erwartende maximale klinische Serumkonzentration. Außerdem wurden bei Cynomolgusaffen akute Hämorrhagie und Entzündung an der Injektionsstelle beobachtet.

Formale Karzinogenitätsstudien wurden mit Omalizumab nicht durchgeführt.

In Reproduktionsstudien an Cynomolgusaffen zeigten subkutane Dosen bis zu 75 mg/kg pro Woche (mindestens das 8-Fache der höchsten empfohlenen klinischen Dosierung in mg/kg über einen Zeitraum von 4 Wochen), die während der Organogenese verabreicht wurden, keine Toxizität bei den Muttertieren, Embryotoxizität oder Teratogenität. Außerdem wurden bei einer Verabreichung während der späten Schwangerschaftsphase, der Entbindung und des Stillens keine nachteiligen Effekte auf das fetale oder neonatale Wachstum beobachtet.

Omalizumab wird in die Muttermilch von Cynomolgusaffen sezerniert. Die Spiegel von Omalizumab in der Milch betrugen 0,15 % der mütterlichen Serumkonzentration.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Argininhydrochlorid

Histidinhydrochlorid-Monohydrat

Histidin

Polysorbat 20

Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate

Das Produkt darf für eine Gesamtdauer von 48 Stunden bei 25 °C aufbewahrt werden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Xolair 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (eingesetzte 26-Gauge-Nadel, blauer Spritzenschutz)

Xolair 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze ist erhältlich als 0,5 ml Lösung in einem vorgefüllten Spritzenzylinder (Typ-I-Glas) mit eingesetzter 26-Gauge-Nadel (Edelstahl), Kolbenstopfen (Typ I) und Nadelschutzkappe.

Packungsgrößen: Packungen mit 1 Fertigspritze und Mehrfachpackungen mit 4 (4 x 1) oder 10 (10 x 1) Fertigspritzen.

Xolair 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (eingesetzte 27-Gauge-Nadel, blauer Kolben)

Xolair 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze ist erhältlich als 0,5 ml Lösung in einem vorgefüllten Spritzenzylinder (Typ-I-Glas) mit eingesetzter 27-Gauge-Nadel (Edelstahl), Kolbenstopfen (Typ I) und Nadelschutzkappe.

Packungsgrößen: Packungen mit 1 Fertigspritze und Mehrfachpackungen mit 3 (3 x 1) oder 6 (6 x 1) Fertigspritzen.

Xolair 75 mg Injektionslösung im Fertigpen

Xolair 75 mg Injektionslösung im Fertigpen ist erhältlich als 0,5 ml Lösung in einem Fertigpenzylinder (Typ‑I‑Glas) mit eingesetzter 27‑Gauge-Nadel (Edelstahl), Kolbenstopfen (Typ I) und Nadelschutzkappe.

Packungsgrößen: Packungen mit 1 Fertigpen und Mehrfachpackungen mit 3 (3 x 1) oder 6 (6 x 1) Fertigpens.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Fertigspritze

Die Fertigspritze zum Einmalgebrauch ist für die individuelle Anwendung bestimmt. Sie sollte 30 Minuten vor der Injektion aus dem Kühlschrank genommen werden, damit sie Raumtemperatur annehmen kann.

Fertigpen

Der Fertigpen zum Einmalgebrauch ist für die individuelle Anwendung bestimmt. Er sollte 30 Minuten vor der Injektion aus dem Kühlschrank genommen werden, damit er Raumtemperatur annehmen kann.

Entsorgungsmaßnahme

Entsorgen Sie die benutzte Spritze oder den benutzten Pen unmittelbar in einem Behälter für spitze Gegenstände.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Xolair 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/05/319/005

EU/1/05/319/006

EU/1/05/319/007

EU/1/05/319/018

EU/1/05/319/019

EU/1/05/319/020

Xolair 75 mg Injektionslösung im Fertigpen

EU/1/05/319/021

EU/1/05/319/022

EU/1/05/319/023

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Oktober 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Juni 2015

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Xolair 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Xolair 150 mg Injektionslösung im Fertigpen

Xolair 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Xolair 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 150 mg Omalizumab\* in 1 ml Lösung.

Xolair 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 300 mg Omalizumab\* in 2 ml Lösung.

Xolair 150 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 150 mg Omalizumab\* in 1 ml Lösung.

Xolair 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 300 mg Omalizumab\* in 2 ml Lösung.

\*Omalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der in einer Säugetier-Zelllinie aus dem Ovar des chinesischen Hamsters (CHO) durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung (Injektion)

Klare bis leicht opalisierende, farblose bis schwach bräunlich-gelbe Lösung.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Allergisches Asthma

Xolair wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 bis <12 Jahre).

Die Behandlung mit Xolair sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 4.2).

*Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)*

Xolair wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder *In-vitro*-Reaktivitätgegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 <80 %) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem langwirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten.

*Kinder (6 bis <12 Jahre)*

Xolair wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder *In-vitro*-Reaktivitätgegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem langwirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

Xolair wird als Zusatztherapie zu intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen (ab 18 Jahren) mit schwerer CRSwNP angewendet, bei denen durch eine Therapie mit INCS keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt wird.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

Xolair wird als Zusatztherapie für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika angewendet.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung mit der Diagnose und der Behandlung von schwerem persistierendem Asthma, chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) oder chronischer spontaner Urtikaria haben.

Dosierung

*Allergisches Asthma* *und chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)*

Die Dosierung bei allergischem Asthma und CRSwNP folgt den gleichen Dosierungsprinzipien. Die geeignete Dosierung und Häufigkeit der Anwendung von Omalizumab bei diesen Erkrankungen wird anhand des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts (kg) bestimmt. Zur Dosisfestlegung ist es erforderlich, vor der ersten Anwendung den IgE-Wert des Patienten mit einem handelsüblichen Gesamt-Serum-IgE-Test zu bestimmen. Basierend auf diesen Messungen können pro Verabreichung 75 bis 600 mg Omalizumab in Form von 1 bis 4 Injektionen benötigt werden.

Für Patienten mit allergischem Asthma mit einem IgE-Basiswert unter 76 I.E./ml war ein Nutzen weniger wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1). Verschreibende Ärzte sollten vor Beginn der Therapie sicherstellen, dass erwachsene und jugendliche Patienten mit einem IgE-Wert unter 76 I.E./ml und Kinder (6 bis < 12 Jahre) mit einem IgE-Wert unter 200 I.E./ml eine eindeutige *In-vitro-*Reaktivität (RAST) gegenüber einem ganzjährig auftretenden Allergen zeigen.

Siehe Tabelle 1 für das Umrechnungsschema und Tabellen 2 und 3 zur Dosisbestimmung.

Patienten, deren IgE-Basiswert oder Körpergewicht in Kilogramm außerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle liegen, sollten nicht mit Omalizumab behandelt werden.

Die empfohlene Maximaldosis beträgt 600 mg Omalizumab alle zwei Wochen.

**Tabelle 1 Umrechnung der Dosierung auf die Anzahl der Fertigspritzen/Fertigpens\*, die Anzahl der Injektionen\*\* und die Gesamtinjektionsmenge pro Verabreichung**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Dosis (mg) | Anzahl der Spritzen/Pens\* | | | Anzahl der Injektionen | Gesamtinjektionsmenge (ml) |
|  | 75 mg | 150 mg | 300 mg\* |  |  |
| 75 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0,5 |
| 150 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1,0 |
| 225 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1,5 |
| 300 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2,0 |
| 375 | 1 | 0 | 1 | 2 | 2,5 |
| 450 | 0 | 1 | 1 | 2 | 3,0 |
| 525 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3,5 |
| 600 | 0 | 0 | 2 | 2 | 4,0 |

\*Xolair 300 mg Fertigspritze und alle Dosisstärken des Xolair-Fertigpens sind nicht für die Anwendung bei Patienten <12 Jahren vorgesehen.

\*\*Diese Tabelle stellt die geringste Anzahl von Injektionen für die Patienten dar, es sind jedoch auch andere Dosierkombinationen mit Spritze/Pen möglich, um die gewünschte Dosis zu erreichen.

**Tabelle 2 VERABREICHUNG ALLE 4 WOCHEN. Dosierung von Omalizumab (Milligramm pro Dosis) bei subkutaner Injektion alle 4 Wochen**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Körpergewicht (kg)** | | | | | | | | | |
| **IgE- Basiswert (I.E./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 |  |  |  |  | VERABREICHUNG ALLE 2 WOCHEN  SIEHE TABELLE 3 | | | | |  |
| >900-1 000 |  |  |  |  |  |
| >1 000-1 100 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

\*Körpergewichte unter 30 kg wurden in den Zulassungsstudien zu CRSwNP nicht untersucht.

**Tabelle 3 VERABREICHUNG ALLE 2 WOCHEN. Dosierung von Omalizumab (Milligramm pro Dosis) bei subkutaner Injektion alle 2 Wochen**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Körpergewicht (kg)** | | | | | | | | | | | |
| **IgE- Basiswert (I.E./ml)** | 20‑  25\* | >25‑  30\* | >30‑  40 | >40‑  50 | >50‑  60 | >60‑  70 | >70‑  80 | >80‑  90 | >90- 125 | | >125- 150 | |
| 30‑100 | VERABREICHUNG ALLE 4 WOCHEN  SIEHE TABELLE 2 | | | | |  |  |  |  | |  | |
| >100‑200 |  |  |  |  | |  | |
| >200‑300 |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | 375 | |
| >300‑400 |  |  |  |  |  |  |  |  | 450 | | 525 | |
| >400‑500 |  |  |  |  |  |  | 375 | 375 | 525 | | 600 | |
| >500‑600 |  |  |  |  |  | 375 | 450 | 450 | 600 | |  | |
| >600‑700 |  | 225 |  |  | 375 | 450 | 450 | 525 |  | |  | |
| >700‑800 | 225 | 225 | 300 | 375 | 450 | 450 | 525 | 600 |  | |  | |
| >800‑900 | 225 | 225 | 300 | 375 | 450 | 525 | 600 |  |  | |  | |
| >900-1 000 | 225 | 300 | 375 | 450 | 525 | 600 |  |  |  | |  | |
| >1 000-1 100 | 225 | 300 | 375 | 450 | 600 |  |  |  |  | |  | |
| >1 100-1 200 | 300 | 300 | 450 | 525 | 600 | Unzureichende Datenlage für Dosisempfehlung | | | | | | |
| >1 200-1 300 | 300 | 375 | 450 | 525 |  |  |  |  | |  | |  |
| >1 300-1 500 | 300 | 375 | 525 | 600 |  |  |  |  | |  | |  |

\*Körpergewichte unter 30 kg wurden in den Zulassungsstudien zu CRSwNP nicht untersucht.

*Therapiedauer, Überwachung und Dosisanpassung*

*Allergisches Asthma*

Xolair ist angezeigt für die Langzeitbehandlung. Klinische Studien zeigten, dass es mindestens 12‑16 Wochen dauert, bis die Behandlung eine Wirkung zeigt. 16 Wochen nach Beginn der Therapie mit Xolair sollte bei den Patienten die Wirksamkeit der Behandlung durch den Arzt überprüft werden, bevor weitere Injektionen verabreicht werden. Nach dem 16-Wochen-Zeitpunkt oder auch später sollte die Entscheidung zur Weiterbehandlung auf einer merklichen Verbesserung der gesamten Asthma-Kontrolle basieren (siehe Abschnitt 5.1, Ärztliche Gesamtbewertung der Wirksamkeit der Behandlung).

*Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)*

In klinischen Studien zu CRSwNP wurden nach 4 Wochen Veränderungen im Nasenpolypenscore (NPS) und im Score für nasale Kongestion (NCS) beobachtet. Die Notwendigkeit, die Therapie fortzusetzen, sollte auf Grundlage des Schweregrades der Erkrankung des Patienten und des Grades der Symptomkontrolle in regelmäßigen Abständen neu bewertet werden.

*Allergisches Asthma und chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)*

Ein Absetzen der Behandlung führt im Allgemeinen zu einer Rückkehr zu erhöhten Werten von freiem IgE und den damit verbundenen Symptomen. Der Gesamt-IgE-Spiegel ist während der Behandlung erhöht und bleibt bis zu einem Jahr nach Absetzen der Behandlung erhöht. Deshalb kann eine erneute Messung des IgE-Spiegels während der Behandlung nicht als Richtwert für die Dosisfestsetzung verwendet werden. Die Dosisfestsetzung nach Unterbrechungen der Behandlung um weniger als ein Jahr muss anhand der Serum-IgE-Spiegel erfolgen, die bei der ursprünglichen Dosisfestsetzung ermittelt wurden. Die Gesamt-Serum-IgE-Spiegel sollten für die Dosisfestsetzung erneut bestimmt werden, wenn die Behandlung für ein Jahr oder länger unterbrochen wurde.

Bei erheblichen Veränderungen des Körpergewichts sollte die Dosis angepasst werden (siehe Tabellen 2 und 3).

*Chronische spontane Urtikaria (csU)*

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg als subkutane Injektion alle vier Wochen. Jede 300-mg-Dosis wird als eine subkutane Injektion mit 300 mg oder als zwei subkutane Injektionen mit je 150 mg verabreicht.

Verordnenden Ärzten wird geraten, die Notwendigkeit der Fortsetzung der Therapie in regelmäßigen Abständen neu zu überprüfen.

Die Erfahrung aus klinischen Studien mit einer Langzeitbehandlung in diesem Anwendungsgebiet ist in Abschnitt 5.1 beschrieben.

*Spezielle Patientengruppen*

*Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Omalizumab bei Patienten über 65 Jahren vor, aber es gibt keine Hinweise, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung erforderlich ist als bei jüngeren erwachsenen Patienten.

*Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion*

Es wurden keine Studien zum Einfluss einer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Omalizumab durchgeführt. Da bei klinischen Dosen die Omalizumab-Clearance durch das retikuloendotheliale System (RES) bei Weitem überwiegt, ist eine Beeinflussung durch eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion unwahrscheinlich. Obwohl keine besondere Dosisanpassung für diese Patienten empfohlen wird, muss die Anwendung von Omalizumab mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in der Behandlung von allergischem Asthma bei Patienten unter 6 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in der Behandlung von CRSwNP bei Patienten unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in der Behandlung von csU bei Patienten unter 12 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung. Omalizumab darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Die Xolair 300 mg Fertigspritze und alle Dosisstärken des Xolair-Fertigpens sind nicht für die Anwendung bei Kindern <12 Jahren vorgesehen. Die Xolair 75 mg Fertigspritze und die Xolair 150 mg Fertigspritze können bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit allergischem Asthma angewendet werden.

Falls mehr als eine Injektion benötigt wird, um die erforderliche Dosierung zu erreichen, sollten die Injektionen auf zwei oder mehr Injektionsstellen verteilt werden (Tabelle 1).

Patienten mit keiner bekannten Anaphylaxie in der Vorgeschichte können sich ab der vierten Anwendung Xolair selbst injizieren oder von einer Betreuungsperson injizieren lassen, wenn ein Arzt dies für angemessen hält (siehe Abschnitt 4.4). Der Patient oder die Betreuungsperson muss in der korrekten Injektionstechnik und dem Erkennen von frühen Anzeichen und Symptomen schwerer allergischer Reaktionen geschult worden sein.

Patienten oder Betreuungspersonen sollten angewiesen werden, den gesamten Inhalt der Xolair‑Spritze gemäß den Anwendungshinweisen in der Packungsbeilage zu injizieren.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemein

Omalizumab ist nicht angezeigt für die Behandlung von akuten Asthma-Exazerbationen, akuten Bronchospasmen oder eines Status asthmaticus.

Omalizumab wurde nicht untersucht bei Patienten mit Hyper-Immunglobulin-E-Syndrom oder allergischer bronchopulmonarer Aspergillose oder zur Vorbeugung von anaphylaktischen Reaktionen, einschließlich durch Nahrungsmittelallergien, atopischer Dermatitis oder allergischer Rhinitis ausgelöster Anaphylaxien. Omalizumab ist für die Behandlung dieser Zustände nicht angezeigt.

Die Therapie mit Omalizumab wurde bei Patienten mit Autoimmunkrankheiten, immunkomplexvermittelten Erkrankungen sowie mit vorgeschädigter Niere oder Leber (siehe Abschnitt 4.2) nicht untersucht. Bei der Verabreichung von Omalizumab an diese Patienten ist Vorsicht geboten.

Nach Beginn der Therapie von allergischem Asthma oder CRSwNP mit Omalizumab wird ein plötzliches Absetzen von systemischen oder inhalativen Kortikosteroiden nicht empfohlen. Eine Reduktion der Kortikosteroide sollte unter ärztlicher Aufsicht erfolgen und muss gegebenenfalls stufenweise durchgeführt werden.

Erkrankungen des Immunsystems

*Allergische Reaktionen Typ I*

Bei der Anwendung von Omalizumab können lokale oder systemische allergische Reaktionen vom Typ I einschließlich Anaphylaxie und anaphylaktischem Schock auftreten. Diese können sogar nach einer längeren Behandlungsdauer eintreten. Allerdings traten die meisten dieser Reaktionen innerhalb von 2 Stunden nach der ersten und den folgenden Injektionen von Omalizumab auf, aber manche ereigneten sich nach mehr als 2 Stunden und sogar nach mehr als 24 Stunden nach der Injektion. Die meisten anaphylaktischen Reaktionen traten bei den ersten 3 Anwendungen von Omalizumab auf. Daher müssen die ersten 3 Anwendungen durch medizinisches Fachpersonal oder unter dessen Aufsicht verabreicht werden. Anaphylaxie in der Vorgeschichte, die nicht im Zusammenhang mit Omalizumab stand, kann einen Risikofaktor für das Auftreten von Anaphylaxie nach Verabreichung von Omalizumab darstellen. Aus diesem Grund muss Omalizumab bei Patienten mit bekannter Anaphylaxie in der Vorgeschichte durch medizinisches Fachpersonal verabreicht werden. Dabei sollten immer Arzneimittel für die Behandlung einer anaphylaktischen Reaktion zum sofortigen Einsatz nach der Verabreichung von Omalizumab vorhanden sein. Tritt eine anaphylaktische oder eine andere schwerwiegende allergische Reaktion auf, muss die Verabreichung von Omalizumab sofort abgebrochen und eine angemessene Therapie eingeleitet werden. Die Patienten müssen darüber informiert werden, dass solche Reaktionen möglich sind und sofortige medizinische Behandlung erforderlich ist, wenn allergische Reaktionen auftreten.

In klinischen Studien wurden bei einer geringen Anzahl von Patienten Antikörper gegen Omalizumab nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.8). Die klinische Relevanz von Anti-Omalizumab-Antikörpern ist noch nicht gut verstanden.

*Serumkrankheit*

Bei Patienten, die mit humanisierten monoklonalen Antikörpern wie Omalizumab behandelt wurden, wurden Serumkrankheit und Serumkrankheit-ähnliche Reaktionen, die verzögerte allergische Typ-III-Reaktionen sind, festgestellt. Der vermutliche pathophysiologische Mechanismus beinhaltet die Bildung von Immunkomplexen und deren Ausfällung aufgrund der Entstehung von Antikörpern gegen Omalizumab. Das Auftreten der Symptome erfolgte typischerweise 1‑5 Tage nach Verabreichung der ersten oder einer der folgenden Injektionen, aber auch nach längerer Dauer der Behandlung. Typische Symptome der Serumkrankheit sind Arthritis/Arthralgien, Ausschlag (Urtikaria oder andere Formen), Fieber und Lymphadenopathie. Zur Vorbeugung oder Behandlung dieser Erkrankung können Antihistaminika und Kortikosteroide verwendet werden. Patienten sollen angehalten werden, sämtliche vermuteten Symptome zu melden.

*Churg-Strauss-Syndrom und hypereosinophiles Syndrom*

Patienten mit schwerem allergischem Asthma können selten ein systemisches hypereosinophiles Syndrom oder eine allergische eosinophile granulomatöse Vaskulitis (Churg-Strauss-Syndrom) aufweisen, die beide üblicherweise mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.

In seltenen Fällen können Patienten, die mit Arzneimitteln gegen Asthma einschließlich Omalizumab behandelt werden, eine systemische Eosinophilie oder Vaskulitis aufweisen oder entwickeln. Diese Ereignisse sind häufig mit der Reduktion einer oralen Kortikosteroid-Therapie vergesellschaftet.

Bei diesen Patienten sollten Ärzte mit der Entwicklung einer ausgeprägten Eosinophilie, eines vaskulitischen Exanthems, einer Verschlechterung pulmonaler Symptome, Anomalien der Nasennebenhöhlen, kardialen Komplikationen und/oder einer Neuropathie rechnen.

Das Absetzen von Omalizumab sollte bei allen schwerwiegenden Fällen der oben erwähnten Erkrankungen des Immunsystems in Erwägung gezogen werden.

Parasitäre (Wurm-)Infektionen

IgE kann in die Immunantwort auf manche Wurminfektionen involviert sein. In einer placebokontrollierten Studie an Patienten mit chronischem hohem Risiko für eine Wurminfektion zeigte sich bei allergischen Patienten ein geringer Anstieg der Infektionsrate unter Omalizumab, obgleich der Verlauf, die Schwere und das Ansprechen auf die Behandlung der Infektion unverändert waren. Die Häufigkeit der Wurminfektionen war im gesamten klinischen Programm, das nicht dafür ausgelegt war, solche Infektionen zu erfassen, kleiner als 1 von 1 000 Patienten. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine Wurminfektion kann jedoch Vorsicht geboten sein, insbesondere bei Reisen in Gebiete mit endemischen Wurminfektionen. Wenn Patienten nicht auf die empfohlene Anti-Wurmbehandlung ansprechen, sollte ein Absetzen der Behandlung mit Omalizumab erwogen werden.

Latex-empfindliche Personen (Fertigspritze)

Die abnehmbare Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält ein Naturkautschuklatex-Derivat. Bislang wurde noch kein Naturkautschuklatex in der abnehmbaren Nadelschutzkappe nachgewiesen. Die Anwendung von Xolair Injektionslösung in Fertigspritzen wurde bei Latex-empfindlichen Personen dennoch nicht untersucht. Daher kann ein potenzielles Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen nicht vollständig ausgeschlossen werden.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Da IgE an der Immunantwort auf manche Wurminfektionen beteiligt sein kann, kann Omalizumab indirekt die Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Behandlung von Wurm- oder anderen parasitären Infektionen verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Cytochrom-P450-Enzyme, Austausch-Pumpen und proteinbindende Mechanismen sind nicht an der Clearance von Omalizumab beteiligt; deshalb besteht nur eine geringe Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen. Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen von Arzneimitteln oder Impfstoffen mit Omalizumab durchgeführt. Aus pharmakologischer Sicht besteht kein Grund, Wechselwirkungen von üblicherweise zur Behandlung von Asthma, CRSwNP oder csU verschriebenen Arzneimitteln mit Omalizumab zu erwarten.

Allergisches Asthma

In klinischen Studien wurde Omalizumab im Allgemeinen zusammen mit inhalativen und oralen Kortikosteroiden, inhalativen kurz- und langwirksamen Beta-Agonisten, Leukotrien-Rezeptorantagonisten, Theophyllinen und oralen Antihistaminika eingesetzt. Es gab keine Anzeichen, dass die Sicherheit von Omalizumab in Kombination mit diesen anderen, allgemein gegen Asthma verwendeten Arzneimitteln verändert war. Es sind begrenzte Daten zur Anwendung von Omalizumab in Kombination mit spezifischer Immuntherapie (Hyposensibilisierungstherapie) vorhanden. In einer klinischen Studie, in der Omalizumab zusammen mit einer Immuntherapie angewendet wurde, wurde festgestellt, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in Kombination mit einer spezifischen Immuntherapie nicht verschieden war von der von Omalizumab allein.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

In klinischen Studien wurde Omalizumab in Verbindung mit intranasalem Mometasonspray gemäß Protokoll angewendet. Andere, häufig angewendete Begleitmedikationen umfassten andere intranasale Kortikosteroide, Bronchodilatatoren, Antihistaminika, Leukotrienrezeptorantagonisten, Adrenergika/Sympathomimetika und lokale Nasenanästhetika. Es gab keinen Hinweis darauf, dass die Sicherheit von Omalizumab durch die gleichzeitige Anwendung dieser häufig angewendeten Arzneimittel verändert war.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

In klinischen Studien zur csU wurde Omalizumab gemeinsam mit Antihistaminika (Anti-H1, Anti-H2) und Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten (LTRAs) angewendet. Es gab keinen Hinweis darauf, dass die Sicherheit von Omalizumab bei gemeinsamer Anwendung mit diesen Arzneimitteln gegenüber dem bekannten Sicherheitsprofil bei allergischem Asthma verändert war. Darüber hinaus zeigte sich in einer Analyse der Populationspharmakokinetik kein relevanter Effekt von H2-Antihistaminika und LTRAs auf die Pharmakokinetik von Omalizumab (siehe Abschnitt 5.2).

*Kinder und Jugendliche*

Klinische Studien zur csU schlossen einige Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren ein, die Omalizumab gemeinsam mit Antihistaminika (Anti-H1, Anti-H2) und LTRAs erhalten haben. Es wurden keine Studien mit Kindern unter 12 Jahren durchgeführt.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Die überschaubare Menge an Daten über schwangere Frauen (zwischen 300 und 1 000 Schwangerschaftsverläufe), die auf einem Schwangerschaftsregister und Spontanberichten nach dem Inverkehrbringen basieren, zeigen keine Hinweise auf Fehlbildungen oder fötale/neonatale Toxizität. Eine prospektive Schwangerschafts-Registerstudie (EXPECT) an 250 schwangeren Frauen mit Asthma, die mit Omalizumab behandelt wurden, zeigte, dass die Prävalenz der wesentlichen kongenitalen Fehlbildungen zwischen EXPECT-Patientinnen und Asthma-Patientinnen allgemein (mittelschweres und schweres Asthma) vergleichbar war (8,1 % vs. 8,9 %). Die Interpretation der Daten kann aufgrund methodischer Einschränkungen, einschließlich einer geringen Stichprobengröße und eines nicht-randomisierten Designs, beeinträchtigt sein.

Omalizumab durchdringt die Plazentaschranke. Allerdings ergaben tierexperimentelle Studien keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen bezogen auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Omalizumab wurde mit altersabhängiger Abnahme von Blutplättchen bei nicht-humanen Primaten in Verbindung gebracht, mit einer höheren relativen Empfindlichkeit bei Jungtieren (siehe Abschnitt 5.3).

Bei klinischer Notwendigkeit kann die Anwendung von Omalizumab während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Immunglobuline G (IgGs) sind in der Muttermilch vorhanden und daher ist davon auszugehen, dass Omalizumab in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden Daten von nicht-humanen Primaten zeigten, dass Omalizumab in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

Die EXPECT-Studie mit 154 Säuglingen, die während der Schwangerschaft und durch das Stillen Omalizumab ausgesetzt waren, zeigte keine negativen Auswirkungen auf das gestillte Kind. Die Interpretation der Daten kann aufgrund methodischer Einschränkungen, einschließlich einer geringen Stichprobengröße und eines nicht-randomisierten Designs, beeinträchtigt sein.

Oral verabreichte Immunglobulin-G-Proteine unterliegen im Darm einer Proteolyse und haben eine geringe Bioverfügbarkeit. Es sind keine Auswirkungen auf die gestillten Neugeborenen/Säuglinge zu erwarten. Folglich kann bei klinischer Notwendigkeit die Anwendung von Omalizumab während der Stillzeit in Betracht gezogen werden.

Fertilität

Es liegen keine Fertilitätsdaten für Omalizumab beim Menschen vor. In eigens geplanten präklinischen Fertilitätsstudien an nicht-humanen Primaten, einschließlich Fortpflanzungsstudien, wurde nach wiederholter Gabe von Omalizumab mit Dosierungen von bis zu 75 mg/kg keine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität beobachtet. Des Weiteren wurden in einer separaten präklinischen Genotoxizitätsstudie keine genotoxischen Effekte beobachtet.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Omalizumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Allergisches Asthma und chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

*Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Während der klinischen Studien zu allergischem Asthma mit Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwellungen, Erythem und Pruritus. In klinischen Studien mit Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Fieber und Schmerzen im Oberbauch. Die Schwere der meisten Reaktionen war leicht bis mittelschwer. In klinischen Studien zu CRSwNP mit Patienten ≥18 Jahren waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Schwindel, Arthralgie, Schmerzen im Oberbauch und Reaktionen an der Injektionsstelle.

*Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen*

In Tabelle 4 sind gemäß MedDRA-Organklassen und Häufigkeiten die Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien in der mit Xolair behandelten gesamthaft überwachten Population mit allergischem Asthma und CRSwNP auftraten. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1 000, <1/100), selten (1/10 000, <1/1 000) und sehr selten (<1/10 000). Reaktionen, die nach der Markteinführung gemeldet wurden, sind mit der Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) aufgeführt.

**Tabelle 4 Nebenwirkungen bei allergischem Asthma und CRSwNP**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | |
| Gelegentlich | Pharyngitis |
| Selten | Parasitäre Infektion |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | |
| Nicht bekannt | Idiopathische Thrombozytopenie, einschließlich schwerer Fälle |
| **Erkrankungen des Immunsystems** | |
| Selten | Anaphylaktische Reaktion, andere schwerwiegende allergische Zustände, Bildung von Anti-Omalizumab-Antikörpern |
| Nicht bekannt | Serumkrankheit, eventuell mit Fieber und Lymphadenopathie |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | |
| Häufig | Kopfschmerzen\* |
| Gelegentlich | Synkope, Parästhesie, Schläfrigkeit, Schwindel# |
| **Gefäßerkrankungen** | |
| Gelegentlich | Orthostasesyndrom, Flush |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | |
| Gelegentlich | Allergischer Bronchospasmus, Husten |
| Selten | Larynxödem |
| Nicht bekannt | Allergische granulomatöse Vaskulitis (Churg-Strauss-Syndrom) |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | |
| Häufig | Schmerzen im Oberbauch\*\*,# |
| Gelegentlich | Dyspeptische Anzeichen und Symptome, Diarrhö, Übelkeit |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | |
| Gelegentlich | Photosensibilität, Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus |
| Selten | Angioödem |
| Nicht bekannt | Haarausfall |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | |
| Häufig | Arthralgie† |
| Selten | Systemischer Lupus erythematodes (SLE) |
| Nicht bekannt | Muskelschmerzen, Gelenkschwellung |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | |
| Sehr häufig | Fieber\*\* |
| Häufig | Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schwellung, Erythem, Schmerzen, Pruritus |
| Gelegentlich | Grippeähnliches Krankheitsbild, Anschwellen der Arme, Gewichtszunahme, Müdigkeit |

\*: Sehr häufig bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren

\*\*: Bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren

#: Häufig in Studien zu Nasenpolypen

†: Häufigkeit nicht bekannt in Studien zu allergischem Asthma

Chronische spontane Urtikaria (csU)

*Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Omalizumab wurden mit Dosen von 75 mg, 150 mg und 300 mg alle vier Wochen bei 975 csU-Patienten untersucht; 242 dieser Patienten erhielten Placebo. Insgesamt wurden 733 Patienten bis zu 12 Wochen lang mit Omalizumab behandelt und 490 Patienten bis zu 24 Wochen lang. Davon wurden 412 Patienten für bis zu 12 Wochen und 333 Patienten bis zu 24 Wochen lang mit der 300‑mg-Dosis behandelt.

*Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen*

Eine separate Tabelle (Tabelle 5) zeigt die Nebenwirkungen in der Indikation csU infolge von Unterschieden in der Dosis und den Behandlungsgruppen (mit deutlichen Unterschieden bezüglich Risikofaktoren, Komorbiditäten, Begleitmedikationen und Alter [z. B. schlossen Asthma-Studien Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren ein]).

Tabelle 5 enthält eine Auflistung der Nebenwirkungen (Ereignisse, die bei ≥1 % der Patienten in jeder Behandlungsgruppe auftraten und ≥2 % häufiger in den Omalizumab-Behandlungsgruppen beobachtet wurden als unter Placebo (nach medizinischer Auswertung)), die in den drei zusammengefassten Phase-III-Studien unter 300 mg verzeichnet wurden. Die aufgelisteten Nebenwirkungen sind in zwei Gruppen unterteilt: Nebenwirkungen, die während des 12‑wöchigen bzw. des 24‑wöchigen Behandlungszeitraums registriert wurden.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit geordnet. Die jeweiligen Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen beruhen auf der folgenden Konvention: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1 000, <1/100); selten (≥1/10 000, <1/1 000); sehr selten (<1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 5 Nebenwirkungen aus der zusammengefassten csU-Sicherheitsdatenbank (Tag 1 bis Woche 24) unter 300 mg Omalizumab**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **12-Wochen** | **Zusammengefasste Omalizumab-Studien 1, 2 und 3** | | **Häufigkeitskategorie** |
| Placebo n=242 | 300 mg n=412 |  | |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | |
| Sinusitis | 5 (2,1 %) | 20 (4,9 %) | Häufig | |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | | | |
| Kopfschmerzen | 7 (2,9 %) | 25 (6,1 %) | Häufig | |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | | |
| Arthralgie | 1 (0,4 %) | 12 (2,9 %) | Häufig | |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | | |
| Reaktionen an der Injektionsstelle\* | 2 (0,8 %) | 11 (2,7 %) | Häufig | |
| **24-Wochen** | **Zusammengefasste Omalizumab-Studien**  **1 und 3** | | **Häufigkeitskategorie** |
| Placebo n=163 | 300 mg n=333 |  | |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | |
| Infektionen der oberen Atemwege | 5 (3,1 %) | 19 (5,7 %) | Häufig | |

\*Trotz eines nicht erreichten Unterschiedes von 2 % im Vergleich zu Placebo wurden alle Reaktionen an der Injektionsstelle einbezogen, da ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Studienbehandlung und den aufgetretenen Fällen angenommen wurde.

In einer 48-Wochen-Studie erhielten 81 csU-Patienten 300 mg Omalizumab alle 4 Wochen (siehe Abschnitt 5.1). Das Sicherheitsprofil bei Langzeitanwendung war ähnlich dem Sicherheitsprofil der 24-Wochen-csU-Studien.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Erkrankungen des Immunsystems*

Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4.

*Anaphylaxie*

Anaphylaktische Reaktionen traten in klinischen Studien selten auf. Jedoch ergaben Daten nach der Markteinführung, basierend auf einer kumulativen Suche in der Sicherheitsdatenbank, eine Gesamtanzahl von 898 Anaphylaxie-Fällen. Basierend auf einer geschätzten Exposition von 566 923 Patientenbehandlungsjahren führt dies zu einer Melderate von ungefähr 0,20 %.

*Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)*

In kontrollierten klinischen Studien und bei Interimsanalysen einer Beobachtungsstudie wurde ein numerisches Ungleichgewicht von ATEs beobachtet. Die Definition des kombinierten Endpunkts ATE beinhaltete Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Herzinfarkt, instabile Angina Pectoris und kardiovaskulären Tod (einschließlich Tod unbekannter Ursache). In der Abschlussanalyse der Beobachtungsstudie war die Rate an ATEs pro 1 000 Patientenjahren 7,52 (115/15 286 Patientenjahre) für mit Xolair behandelte Patienten und 5,12 (51/9 963 Patientenjahre) für Kontrollpatienten. In einer multivariaten Analyse lag unter Berücksichtigung der vorliegenden kardiovaskulären Grund-Risikofaktoren die Hazard-Ratio bei 1,32 (95 %-Konfidenzintervall 0,91‑1,91). In einer gesonderten gepoolten Analyse, die alle randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien mit einer Dauer von 8 Wochen oder länger einschloss, betrug die Rate für ATE pro 1 000 Patientenjahre 2,69 (5/1 856 Patientenjahre) bei mit Xolair behandelten Patienten und 2,38 (4/1 680 Patientenjahre) für Placebo-Patienten (Verhältnis der Häufigkeiten 1,13, 95 %-Konfidenzintervall 0,24‑5,71).

*Blutplättchen*

In den klinischen Studien war bei wenigen Patienten die Anzahl der Blutplättchen unterhalb des Normalbereiches. Nach der Markteinführung wurden einzelne Fälle von idiopathischer Thrombozytopenie, einschließlich schwerer Fälle, berichtet.

*Parasitäre Infektionen*

In einer placebokontrollierten Studie an allergischen Patienten mit chronischem, hohem Risiko für eine Wurminfektion zeigte sich ein geringer Anstieg der Infektionsrate mit Omalizumab, der nicht statistisch signifikant war. Der Verlauf, die Schwere und das Ansprechen auf die Behandlung der Infektion waren nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4).

*Systemischer Lupus erythematodes*

In klinischen Studien und nach der Markteinführung wurden Fälle von systemischem Lupus erythematodes (SLE) bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma und bei Patienten mit csU berichtet. Über die Pathogenese von SLE ist wenig bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Die maximal tolerierte Dosis von Xolair wurde nicht ermittelt. Intravenöse Einzeldosen bis zu 4 000 mg wurden Patienten verabreicht ohne Anzeichen von dosislimitierender Toxizität. Die höchste an Patienten kumulativ verabreichte Dosis betrug 44 000 mg über einen Zeitraum von 20 Wochen und dies führte zu keinen ungünstigen Akuteffekten.

Falls eine Überdosierung vermutet wird, sollte der Patient hinsichtlich abnormer Anzeichen oder Symptome überwacht werden. Eine medizinische Behandlung sollte erfolgen und entsprechend eingeleitet werden.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung, ATC-Code: R03DX05

Allergisches Asthma und chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

*Wirkmechanismus*

Omalizumab ist ein rekombinanter, aus DNA abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an das menschliche Immunglobulin E (IgE) bindet und somit die Bindung von IgE an den FcRI (hochaffiner IgE-Rezeptor) auf Basophilen und Mastzellen verhindert, wodurch die Menge an freiem IgE reduziert wird, das zum Auslösen der allergischen Kaskade verfügbar ist. Es handelt sich um einen IgG1kappa-Antikörper mit einem humanen Grundgerüst, dessen komplementaritätsbestimmende Regionen muriner Herkunft sind und an IgE binden.

Die Behandlung von atopischen Patienten mit Omalizumab führt zu einer merklichen Herabregulation der FcRI-Rezeptordichte auf den Basophilen. Omalizumab hemmt die IgE-vermittelte Entzündung, belegt durch eine reduzierte Anzahl an Blut- und Gewebe-Eosinophilen und reduzierte Entzündungsmediatoren, einschließlich IL-4, IL-5 und IL-13 durch angeborene, adaptive und Nicht-Immunzellen.

*Pharmakodynamische Wirkungen*

*Allergisches Asthma*

Die *In-vitro*-Histamin-Freisetzung aus Basophilen, die von mit Omalizumab behandelten Patienten isoliert wurden, war nach Stimulation mit einem Allergen um etwa 90 % reduziert im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung.

In klinischen Studien an Patienten mit allergischem Asthma wurde der Serum-Spiegel an freiem IgE dosisabhängig innerhalb 1 Stunde nach der ersten Dosis reduziert und zwischen den Verabreichungen beibehalten. Ein Jahr nach Absetzen von Omalizumab kehrten die IgE-Spiegel zu den Werten vor der Behandlung zurück, wobei nach dem Auswaschen des Arzneimittels kein Rebound beobachtet wurde.

*Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)*

In klinischen Studien an Patienten mit CRSwNP führte die Omalizumab-Behandlung zu einer Verringerung des freien IgE im Serum (ca. 95 %) und zu einem Anstieg des Gesamt-IgE-Spiegels im Serum, und zwar in einem ähnlichen Ausmaß, wie es bei Patienten mit allergischem Asthma beobachtet wurde. Die Gesamt-IgE-Spiegel im Serum stiegen aufgrund der Bildung von Omalizumab-IgE-Komplexen, die im Vergleich zum freien IgE eine langsamere Eliminationsrate aufweisen, an.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

*Wirkmechanismus*

Omalizumab ist ein rekombinanter, aus DNA abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an das menschliche Immunglobulin E (IgE) bindet und die Menge an freiem IgE senkt. Es handelt sich um einen IgG1kappa-Antikörper mit einem humanen Grundgerüst, dessen komplementaritätsbestimmende Regionen muriner Herkunft sind und an IgE binden. Somit kommt es zur Herunterregulierung von IgE-Rezeptoren (FcεRI) auf den Zellen. Wie dies zu einer Linderung von csU-Symptomen führt, ist bislang noch nicht vollständig aufgeklärt.

*Pharmakodynamische Wirkungen*

In klinischen Studien mit csU-Patienten wurde die maximale Suppression des freien IgE 3 Tage nach der ersten subkutanen Dosis beobachtet. Nach wiederholter Verabreichung einmal alle 4 Wochen blieben die Spiegel des freien IgE vor der Gabe zwischen der 12. und 24. Behandlungswoche stabil. Nach dem Absetzen von Omalizumab stieg der Serumspiegel des freien IgE über einen 16-wöchigen behandlungsfreien Nachbeobachtungszeitraum wieder auf die prätherapeutischen Spiegel an.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Allergisches Asthma*

*Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren*

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab wurde in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie über 28 Wochen (Studie 1) nachgewiesen, die 419 Patienten mit schwerem allergischem Asthma im Alter von 12‑79 Jahren einschloss. Die Patienten hatten eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 40‑80 % des Referenzwertes) und wiesen trotz einer Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem langwirkenden inhalativen Beta2-Agonisten eine schlechte Kontrolle der Asthma-Symptome auf. Geeignete Patienten hatten im letzten Jahr trotz einer kontinuierlichen Behandlung mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem langwirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrere Asthma-Exazerbationen erfahren, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden nötig machten, oder wurden wegen einer schweren Asthma-Exazerbation hospitalisiert oder waren in einer Notfallambulanz. Omalizumab oder Placebo wurde subkutan verabreicht als Zusatz-Therapie zu >1 000 Mikrogramm Beclometasondipropionat (oder Äquivalent) und einem langwirkenden Beta2-Agonisten. Erhaltungstherapien mit oralen Kortikoiden, Theophyllin und Leukotrien-Rezeptorantagonisten waren erlaubt (je 22 %, 27 % und 35 % der Patienten).

Den primären Endpunkt stellte die Rate der Asthma-Exazerbationen dar, bei denen eine Akut-Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden nötig war. Omalizumab reduzierte die Rate der Asthma-Exazerbationen um 19 % (p = 0,153). Weitere Auswertungen, die statistische Signifikanz (p <0,05) zu Gunsten von Omalizumab zeigten, beinhalteten die Reduzierung von schweren Exazerbationen (bei denen die Lungenfunktion des Patienten auf weniger als 60 % des persönlichen Bestwertes reduziert war und systemische Kortikosteroide benötigt wurden) und asthmabedingtes Aufsuchen einer Notfallambulanz (einschließlich Hospitalisierungen, Notfallambulanz und nicht geplante Arztbesuche) sowie Verbesserungen der ärztlichen Gesamtbewertung der Wirksamkeit der Behandlung, der Lebensqualität bezüglich Asthma (AQL), der Asthmasymptome und der Lungenfunktion.

In einer Subgruppenanalyse bei Patienten mit einem IgE-Gesamtwert ≥76 I.E./ml vor der Behandlung war ein klinisch relevanter Nutzen von Omalizumab wahrscheinlicher. Bei diesen Patienten reduzierte Omalizumab in Studie 1 die Asthma-Exazerbationsrate um 40 % (p = 0,002). Zusätzlich zeigten im Studienprogramm zu Omalizumab bei schwerem Asthma in der Population mit einem IgE-Gesamtwert ≥76 I.E./ml mehr Patienten ein klinisch relevantes Ansprechen. Tabelle 6 beinhaltet die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie 1.

**Tabelle 6 Ergebnisse der Studie 1**

|  | Gesamtpopulation der Studie 1 | |
| --- | --- | --- |
|  | Omalizumab  n=209 | Placebo  n=210 |
| **Asthma-Exazerbationen** |  |  |
| Häufigkeit pro 28 Wochen | 0,74 | 0,92 |
| % Reduktion, p-Wert für Verhältnis der Häufigkeiten | 19,4 %, p = 0,153 | |
| **Schwere Asthma-Exazerbationen** |  |  |
| Häufigkeit pro 28 Wochen | 0,24 | 0,48 |
| % Reduktion, p-Wert für Verhältnis der Häufigkeiten | 50,1 %, p = 0,002 | |
| **Notfallambulanzbesuche** |  |  |
| Häufigkeit pro 28 Wochen | 0,24 | 0,43 |
| % Reduktion, p-Wert für Verhältnis der Häufigkeiten | 43,9 %, p = 0,038 | |
| **Ärztliche Gesamtbewertung** |  |  |
| % Responder\* | 60,5 % | 42,8 % |
| p-Wert\*\* | <0,001 | |
| **AQL-Verbesserungen** |  |  |
| % Patienten mit einer Verbesserung ≥0,5 | 60,8 % | 47,8 % |
| p-Wert | 0,008 | |

\* merkliche Verbesserung oder vollständige Kontrolle

\*\* p-Wert für die allgemeine Verteilung der Bewertung

In Studie 2 wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab in einer Population von 312 Patienten mit schwerem allergischem Asthma untersucht, die der Population in Studie 1 entspricht. In dieser offenen Studie führte die Behandlung mit Omalizumab zu einer 61%igen Reduktion der klinisch relevanten Exazerbationsrate im Vergleich zur gängigen Asthma-Therapie alleine.

In vier weiteren großen placebokontrollierten unterstützenden Studien mit einer Dauer von 28 bis 52 Wochen mit 1 722 Erwachsenen und Jugendlichen (Studien 3, 4, 5, 6) wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab bei Patienten mit schwerem persistierendem Asthma untersucht. Die meisten Patienten waren ungenügend kontrolliert, erhielten jedoch weniger Begleitmedikation für Asthma als Patienten in Studie 1 oder 2. Die Studien 3‑5 hatten Exazerbationen als primären Endpunkt, wogegen Studie 6 primär das Einsparen von inhalativen Kortikosteroiden ermittelte.

In den Studien 3, 4 und 5 hatten die mit Omalizumab behandelten Patienten jeweils Reduktionen der Exazerbationsraten von 37,5 % (p = 0,027), 40,3 % (p <0,001) bzw. 57,6 % (p <0,001) im Vergleich zu Placebo.

In Studie 6 waren signifikant mehr Patienten mit schwerem allergischem Asthma unter Omalizumab in der Lage, ohne Verschlechterung der Asthma-Kontrolle ihre Fluticason-Dosis auf 500 Mikrogramm/Tag zu reduzieren (60,3 %), im Vergleich zur Placebo-Gruppe (45,8 %, p <0,05).

Die Lebensqualität wurde mit Hilfe des asthmabezogenen Lebensqualitäts-Fragebogens nach Juniper ermittelt. Bei allen sechs Studien zeigte sich bei Omalizumab-Patienten im Vergleich zur Placebo- oder Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität.

Ärztliche Gesamtbewertung der Wirksamkeit der Behandlung:

Eine ärztliche Gesamtbewertung wurde in fünf der oben angeführten Studien als eine umfassende Beurteilung der Asthma-Kontrolle durch den behandelnden Arzt durchgeführt. Der Arzt konnte PEF (exspiratorischer Peak-Flow), Tages- und Nachtsymptome, Gebrauch von Notfallmedikation, Spirometrie und Exazerbationen berücksichtigen. In allen fünf Studien wurde im Vergleich zu Placebo-Patienten ein signifikant größerer Teil der mit Omalizumab behandelten Patienten eingeschätzt, entweder eine merkliche Verbesserung oder eine völlige Kontrolle ihrer Asthma-Symptome erreicht zu haben.

*Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren*

Die grundlegenden Daten für die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in der Altersgruppe von 6 bis <12 Jahren stammen aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studie (Studie 7).

Studie 7 war eine placebokontrollierte Studie mit einer spezifischen Subgruppe (n=235) von Patienten nach derzeitiger Indikation, die mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (≥500 µg Fluticason-Äquivalent/Tag) und langwirksamen Beta-Agonisten behandelt wurden.

Eine klinisch signifikante Exazerbation wurde definiert als eine vom Prüfarzt klinisch beurteilte Verschlechterung der Asthmasymptome, die eine Verdopplung der Ausgangsdosis des inhalativen Kortikosteroids für mindestens 3 Tage und/oder einer Notfallbehandlung mit systemischen (oral oder intravenös) Kortikosteroiden für mindestens 3 Tage erforderte.

Bei der spezifischen Subgruppe von Patienten, die hoch dosierte inhalative Kortikosteroide erhielten, zeigte die Omalizumab-Gruppe eine statistisch signifikant niedrigere Rate an klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen als die Placebo-Gruppe. Nach 24 Wochen wurde bei der Betrachtung der Differenzen der Raten für die Omalizumab-Patienten eine um 34 % (Verhältnis der Raten 0,662, p = 0,047) geringere Rate im Verhältnis zu Placebo erzielt. Im zweiten doppelblinden, 28-wöchigen Behandlungszeitraum wurde bei der Betrachtung der Differenzen der Raten für die Omalizumab-Patienten eine um 63 % (Verhältnis der Raten 0,37, p <0,001) geringere Rate im Verhältnis zu Placebo erzielt.

Während der 52-wöchigen, doppelblinden Behandlung (bestehend aus der 24-wöchigen Phase mit konstanter Steroid-Dosis und der 28-wöchigen Phase mit angepasster Steroid-Dosis) zeigten die Differenzen der Raten zwischen den Behandlungsgruppen eine 50%ige (Verhältnis der Raten 0,504, p <0,001) Abnahme der Exazerbationen für Omalizumab-Patienten.

Die Omalizumab-Gruppe zeigte am Ende der 52-wöchigen Behandlung eine größere Abnahme des Gebrauchs von Beta-Agonisten als Notfallmedikation als die Placebo-Gruppe, auch wenn der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant war. In der Gesamtauswertung der Wirksamkeit nach 52-wöchiger, doppelblinder Behandlung war in der Untergruppe der schwer erkrankten Patienten mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und gleichzeitigen langwirksamen Beta-Agonisten der Anteil der Patienten mit „exzellentem“ Behandlungserfolg bei der Omalizumab-Gruppe höher als bei der Placebo-Gruppe. Die Anteile der Patienten mit „moderatem“ oder „schlechtem“ Behandlungserfolg waren in der Omalizumab-Gruppe geringer als bei der Placebo-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant (p <0,001). Bei den subjektiven Patientenbewertungen ihrer Lebensqualität gab es keine Unterschiede zwischen der Omalizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

*Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien an Patienten mit CRSwNP untersucht (Tabelle 8). Die Patienten erhielten Omalizumab oder Placebo subkutan alle 2 oder 4 Wochen (siehe Abschnitt 4.2). Alle Patienten erhielten während der gesamten Studie eine intranasale Mometason-Hintergrundtherapie. Ein vorheriger chirurgischer Eingriff an der Nasenhöhle oder den Nasennebenhöhlen oder die vorherige Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden war für den Einschluss in die Studien nicht erforderlich. Die Patienten erhielten 24 Wochen lang Omalizumab oder Placebo, gefolgt von einer 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase. Demografische Angaben und Charakteristika zu Studienbeginn, einschließlich allergischer Komorbiditäten, sind in Tabelle 7 beschrieben.

**Tabelle 7 Demografische Angaben und Charakteristika zu Studienbeginn in den Nasenpolypenstudien**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parameter** | **Nasenpolypenstudie 1**  **n=138** | **Nasenpolypenstudie 2**  **n=127** |
| Mittleres Alter (in Jahren) (SD) | 51,0 (13,2) | 50,1 (11,9) |
| % Männlich | 63,8 | 65,4 |
| Patienten mit systemischer Kortikosteroid-Behandlung im Vorjahr (%) | 18,8 | 26,0 |
| Bilateraler endoskopischer Nasenpolypenscore (NPS): Mittelwert (SD), Bereich 0-8 | 6,2 (1,0) | 6,3 (0,9) |
| Score für nasale Kongestion (NCS): Mittelwert (SD), Bereich 0-3 | 2,4 (0,6) | 2,3 (0,7) |
| Score des Geruchssinns (*sense of smell score*): Mittelwert (SD), Bereich 0-3 | 2,7 (0,7) | 2,7 (0,7) |
| SNOT-22 Gesamtscore: Mittelwert (SD) Bereich 0-110 | 60,1 (17,7) | 59,5 (19,3) |
| Blut-Eosinophile (Zellen/µl): Mittelwert (SD) | 346,1 (284,1) | 334,6 (187,6) |
| Gesamt-IgE I.E./ml: Mittelwert (SD) | 160,9 (139,6) | 190,2 (200,5) |
| Asthma (%) | 53,6 | 60,6 |
| leicht (%) | 37,8 | 32,5 |
| mittelschwer (%) | 58,1 | 58,4 |
| schwer (%) | 4,1 | 9,1 |
| Aspirin-Intoleranz-Syndrom (*Aspirin exacerbated respiratory disease*) (%) | 19,6 | 35,4 |
| Allergische Rhinitis | 43,5 | 42,5 |

SD = Standardabweichung *(Standard Deviation)*; SNOT-22 = Sino-nasaler Ergebnistest, bestehend aus 22 Fragen *(Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire)*; IgE = Immunoglobulin E; I.E. = Internationale Einheiten. Bei NPS, NCS und SNOT-22 deuten höhere Werte auf einen höheren Schweregrad der Erkrankung hin.

Die co-primären Endpunkte waren der bilaterale Nasenpolypenscore (NPS) und der durchschnittliche tägliche Score für nasale Kongestion (NCS) in Woche 24. In den beiden Nasenpolypenstudien 1 und 2 zeigten sich bei Patienten, die Omalizumab erhielten, in Woche 24 statistisch signifikant größere Verbesserungen des NPS und des wöchentlichen Durchschnitts des NCS gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Patienten, die ein Placebo erhielten. Die Ergebnisse der Nasenpolypenstudien 1 und 2 sind in Tabelle 8 dargestellt.

**Tabelle 8 Veränderung der klinischen Scores der Nasenpolypenstudie 1, der Nasenpolypenstudie 2 und der gepoolten Daten gegenüber den Ausgangswerten in Woche 24**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Nasenpolypenstudie 1** | | **Nasenpolypenstudie 2** | | **Gepoolte Ergebnisse Nasenpolypen** | |
|  | **Placebo** | **Omalizumab** | **Placebo** | **Omalizumab** | **Placebo** | **Omalizumab** |
| n | 66 | 72 | 65 | 62 | 131 | 134 |
| Nasenpolypenscore |  | |  | |  | |
| Mittelwert des Ausgangswertes | 6,32 | 6,19 | 6,09 | 6,44 | 6,21 | 6,31 |
| Änderung des LS-Mittelwertes in Woche 24 | 0,06 | -1,08 | -0,31 | -0,90 | -0,13 | -0,99 |
| Differenz (95 %-KI) | -1,14 (-1,59; -0,69) | | -0,59 (-1,05; -0,12) | | -0,86 (-1,18; -0,54) | |
| p-Wert | <0,0001 | | 0,0140 | | <0,0001 | |
| 7-Tagesdurchschnitt des täglichen Scores für nasale Kongestion |  | |  | |  | |
| Mittelwert des Ausgangswertes | 2,46 | 2,40 | 2,29 | 2,26 | 2,38 | 2,34 |
| Änderung des LS-Mittelwertes in Woche 24 | -0,35 | -0,89 | -0,20 | -0,70 | -0,28 | -0,80 |
| Differenz (95 %-KI) | -0,55 (-0,84; -0,25) | | -0,50 (-0,80; -0,19) | | -0,52 (-0,73; -0,31) | |
| p-Wert | 0,0004 | | 0,0017 | | <0,0001 | |
| TNSS |  | |  | |  | |
| Mittelwert des Ausgangswertes | 9,33 | 8,56 | 8,73 | 8,37 | 9,03 | 8,47 |
| Änderung des LS-Mittelwertes in Woche 24 | -1,06 | -2,97 | -0,44 | -2,53 | -0,77 | -2,75 |
| Differenz (95 %-KI) | -1,91 (-2,85; -0,96) | | -2,09 (-3,00; -1,18) | | -1,98 (-2,63; -1,33) | |
| p-Wert | 0,0001 | | <0,0001 | | <0,0001 | |
| SNOT-22 |  | |  | |  | |
| Mittelwert des Ausgangswertes | 60,26 | 59,82 | 59,80 | 59,21 | 60,03 | 59,54 |
| Änderung des LS-Mittelwertes in Woche 24 | -8,58 | -24,70 | -6,55 | -21,59 | -7,73 | -23,10 |
| Differenz (95 %-KI) | -16,12 (-21,86; -10,38) | | -15,04 (-21,26; -8,82) | | -15,36 (-19,57; -11,16) | |
| p-Wert | <0,0001 | | <0,0001 | | <0,0001 | |
| (MID = 8,9) |  | |  | |  | |
| UPSIT |  | |  | |  | |
| Mittelwert des Ausgangswertes | 13,56 | 12,78 | 13,27 | 12,87 | 13,41 | 12,82 |
| Änderung des LS-Mittelwertes in Woche 24 | 0,63 | 4,44 | 0,44 | 4,31 | 0,54 | 4,38 |
| Differenz (95 %-KI) | 3,81 (1,38; 6,24) | | 3,86 (1,57; 6,15) | | 3,84 (2,17; 5,51) | |
| p-Wert | 0,0024 | | 0,0011 | | <0,0001 | |

LS = Methode der kleinsten Quadrate (*least-square*); KI = Konfidenzintervall; TNSS = Nasaler Gesamtsymptomscore (*Total nasal symptom score*); SNOT-22 = Sino-nasaler Ergebnistest, bestehend aus 22 Fragen (*Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire*); UPSIT = Riechtest der Universität von Pennsylvania (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*); MID = Minimaler bedeutsamer Unterschied (*minimal important difference*).

**Abbildung 1 Durchschnittliche Veränderung des Scores für nasale Kongestion gegenüber dem Ausgangswert und durchschnittliche Veränderung des Nasenpolypenscores gegenüber dem Ausgangswert nach Behandlungsgruppe in den Nasenpolypenstudien 1 und 2**



Primäre Wirksamkeitsanalsye

**-1,00**

**-1,25**

**-0,75**

**-0,50**

**-1,25**

**-1,00**

**-0,75**

**-0,50**

**-0,25**

**-0,25**

**Ausgangswert**

Durchschnittliche Veränderung des Scores für nasale Kongestion gegenüber dem Ausgangswert

Durchschnittliche Veränderung des Nasenpolypenscores gegenüber dem Ausgangswert

**Ausgangswert**

Sekundäre Wirksamkeitsanalyse

Sekundäre Wirksamkeitsanalyse

Primäre Wirksamkeitsanalyse

**0,00**

**0,00**

**0,25**

**0,25**

**Woche**

**Woche**

**24**

**20**

**16**

**12**

**8**

**4**

**4**

**8**

**12**

**16**

**20**

**24**

Studie 2 / Placebo (n=65)

Studie 2 / Omalizumab (n=62)

Studie 2 / Placebo (n=65)

Studie 2 / Omalizumab (n=62)

Studie 1 / Placebo (n=66)

Studie 1 / Omalizumab (n=72)

Studie 1 / Placebo (n=66)

Studie 1 / Omalizumab (n=72)

In einer präspezifizierten gepoolten Analyse der Notfallbehandlung (systemische Kortikosteroide für 3 aufeinander folgende Tage oder nasale Polypektomie) während der 24-wöchigen Behandlungsdauer war der Anteil der Patienten, die eine Notfallbehandlung benötigten, bei Omalizumab im Vergleich zu Placebo niedriger (2,3 % gegenüber 6,2 %). Das relative Risiko (*odds ratio*) einer Notfallbehandlung bei Omalizumab im Vergleich zu Placebo betrug 0,38 (95 %-KI: 0,10; 1,49). In beiden Studien wurden keine sino-nasalen Eingriffe berichtet.

Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Omalizumab bei Patienten mit CRSwNP, die an den Nasenpolypenstudien 1 und 2 teilgenommen hatten, wurden in einer Open-Label-Extension-Studie untersucht. Die Wirksamkeitsdaten aus dieser Studie deuten darauf hin, dass der klinische Nutzen, der sich in Woche 24 einstellte, bis Woche 52 anhielt. Die Sicherheitsdaten stimmten insgesamt mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Omalizumab überein.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Omalizumab wurde in zwei randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien (Studie 1 und 2) an csU-Patienten nachgewiesen, die trotz Behandlung mit H1-Antihistaminika in der zugelassenen Dosis symptomatisch blieben. Eine dritte Studie (Studie 3) untersuchte primär die Sicherheit von Omalizumab bei csU-Patienten, die trotz Behandlung mit H1-Antihistaminika (bis zu dem Vierfachen der zugelassenen Dosis) und H2-Antihistaminika und/oder LTRAs symptomatisch blieben. In die drei Studien wurden 975 Patienten im Alter von 12 bis 75 Jahren eingeschlossen (mittleres Alter 42,3 Jahre; 39 Patienten 12‑17 Jahre, 54 Patienten ≥65 Jahre; 259 Männer und 716 Frauen). Alle Patienten mussten an den 7 Tagen vor der Randomisierung eine unzureichende Symptomkontrolle aufweisen, trotz Anwendung eines Antihistaminikums während mindestens 2 vorangegangener Wochen. Als unzureichend wurde ein wöchentlicher Urtikaria-Aktivitäts-Wert (UAS7; Bereich 0-42) von ≥16 und ein wöchentlicher Wert für den Schweregrad des Juckreizes (der eine Komponente des UAS7 darstellt; Bereich 0‑21) von ≥8 eingestuft.

In den Studien 1 und 2 wiesen die Patienten einen mittleren wöchentlichen Wert für den Schweregrad des Juckreizes zwischen 13,7 und 14,5 zu Studienbeginn sowie einen mittleren UAS7-Wert von 29,5 bzw. 31,7 auf. Patienten in der Sicherheitsstudie 3 zeigten zu Studienbeginn einen mittleren wöchentlichen Wert für den Schweregrad des Juckreizes von 13,8 und einen mittleren UAS7-Wert von 31,2. Die Patienten aller drei Studien gaben an, vor Aufnahme in die Studie im Durchschnitt 4 bis 6 Arzneimittel (einschließlich H1-Antihistaminika) zur Behandlung ihrer csU-Symptome erhalten zu haben. Die Patienten erhielten in den Studien 1 und 2 Omalizumab in einer Dosis von 75 mg, 150 mg oder 300 mg oder Placebo als subkutane Injektion alle 4 Wochen über 24 bzw. 12 Wochen und in Studie 3 300 mg oder Placebo als subkutane Injektion alle 4 Wochen über 24 Wochen. Alle Studien beinhalteten eine 16-wöchige behandlungsfreie Nachbeobachtungsphase.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des wöchentlichen Wertes für den Schweregrad des Juckreizes zwischen Studienbeginn und Woche 12. Unter der 300 mg Dosierung reduzierte Omalizumab den wöchentlichen Wert für den Schweregrad des Juckreizes um 8,55 bis 9,77 (p<0,0001) im Vergleich zu einer Reduktion um 3,63 bis 5,14 unter Placebo (siehe Tabelle 9). Statistisch signifikante Ergebnisse wurden darüber hinaus bei den Responder-Raten für UAS7≤6 (in Woche 12) erhalten, die für die Behandlung mit 300 mg bei 52‑66 % (p<0,0001) lagen und somit im Vergleich zu 11‑19 % in den Placebogruppen höher ausfielen. Ein vollständiges Ansprechen (UAS7=0) wurde bei 34‑44 % (p<0,0001) der Patienten, die mit 300 mg behandelt wurden, erreicht, im Vergleich zu 5‑9 % der Patienten in den Placebogruppen. Patienten mit einer 300 mg-Behandlung erreichten den höchsten mittleren Anteil an angioödemfreien Tagen von Woche 4 bis Woche 12 (91,0‑96,1 %; p<0,001) verglichen mit der Placebogruppe (88,1‑89,2 %). In den Behandlungsgruppen mit 300 mg war eine stärkere mittlere Veränderung des allgemeinen DLQI zwischen Studienbeginn und Woche 12 (p<0,001) zu verzeichnen als in den Placebogruppen; so zeigte sich in den Verumgruppen eine Verbesserung in einem Bereich von 9,7‑10,3 Punkten, verglichen mit 5,1‑6,1 Punkten in den entsprechenden Placebogruppen.

**Tabelle 9 Veränderung des wöchentlichen Wertes für den Schweregrad des Juckreizes zwischen Studienbeginn und Woche 12; Studien 1, 2 und 3 (mITT-Population\*)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Placebo** | **Omalizumab 300 mg** |
| **Studie 1** |  |  |
| N | 80 | 81 |
| Mittelwert (SD) | −3,63 (5,22) | −9,40 (5,73) |
| Veränderung der LS-Mittelwerte vs. Placebo1 | - | −5,80 |
| 95 %-KI für den Unterschied | - | −7,49;−4,10 |
| P-Wert vs. Placebo2 | - | <0,0001 |
| **Studie 2** |  |  |
| N | 79 | 79 |
| Mittelwert (SD) | −5,14 (5,58) | −9,77 (5,95) |
| Veränderung der LS-Mittelwerte vs. Placebo1 | - | −4,81 |
| 95 %-KI für den Unterschied | - | −6,49;−3,13 |
| P-Wert vs. Placebo2 | - | <0,0001 |
| **Studie 3** |  |  |
| N | 83 | 252 |
| Mittelwert (SD) | −4,01 (5,87) | −8,55 (6,01) |
| Veränderung der LS-Mittelwerte vs. Placebo1 | - | ‑4,52 |
| 95 %-KI für den Unterschied | - | −5,97; −3,08 |
| P-Wert vs. Placebo2 | - | <0,0001 |

\*Modifizierte Intent-to-treat-(mITT-)Population: umfasste alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Die Imputation fehlender Daten erfolgte mittels BOCF (Baseline Observation Carried Forward; Fortschreibung des zu Studienbeginn erfassten Wertes).

1 Der LS-Mittelwert wurde mittels ANCOVA-Modell geschätzt. Die Schichten waren der wöchentliche Wert für den Schweregrad des Juckreizes zu Studienbeginn (<13 vs. ≥13) sowie das Körpergewicht zu Studienbeginn (<80 kg vs. ≥80 kg).

2 Der p-Wert wurde aus dem ANCOVA-t-Test abgeleitet.

Abbildung 2 zeigt die mittleren wöchentlichen Werte für den Schweregrad des Juckreizes im Zeitverlauf in Studie 1. Die mittleren wöchentlichen Werte für den Schweregrad des Juckreizes nahmen signifikant ab; dabei wurde die maximale Wirkung um Woche 12 verzeichnet und über die 24‑wöchige Behandlungsphase aufrechterhalten. Die Ergebnisse in Studie 3 waren ähnlich.

In allen drei Studien nahm der mittlere wöchentliche Wert für den Schweregrad des Juckreizes während der 16-wöchigen behandlungsfreien Nachbeobachtungsphase allmählich zu, was dem Wiederauftreten der Symptome entsprach. Die mittleren Werte am Ende der Nachbeobachtungsphase fielen ähnlich aus wie in der Placebogruppe, lagen jedoch unter den jeweiligen mittleren Ausgangswerten.

**Abbildung 2 Mittlerer wöchentlicher Wert für den Schweregrad des Juckreizes im Zeitverlauf in Studie 1 (mITT-Population)**



Primärer Endpunkt

Woche 12

Placebo

Omalizumab 300 mg

Mittlerer wöchentlicher Wert für den   
Schweregrad des Juckreizes

Woche

Woche

Verabreichung von Omalizumab oder Placebo

BOCF=baseline observation carried forward, Fortschreibung des zu Studienbeginn erfassten Wertes; mITT=modifizierte Intent-to-treat-Population

Die Größenordnung der in Behandlungswoche 24 verzeichneten Wirksamkeitsergebnisse war mit der in Woche 12 beobachteten vergleichbar:

Unter der Dosis von 300 mg in den Studien 1 und 3 lag die mittlere Verminderung des wöchentlichen Wertes für den Schweregrad des Juckreizes gegenüber Studienbeginn bei 9,8 bzw. 8,6, der Anteil von Patienten mit einem UAS7≤6 betrug 61,7 % bzw. 55,6 % und der Anteil von Patienten mit einem vollständigen Ansprechen (UAS7=0) belief sich auf 48,1 % bzw. 42,5 % (alle p<0,0001 im Vergleich mit Placebo).

Daten aus klinischen Studien an Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) beinhalteten insgesamt 39 Patienten, von denen 11 die 300‑mg-Dosis erhielten. Ergebnisse für die 300 mg sind für 9 Patienten in Woche 12 und 6 Patienten in Woche 24 verfügbar. Sie zeigen, im Vergleich zu Erwachsenen, ein ähnliches Ausmaß der Reaktion auf eine Omalizumab-Behandlung. Die gemittelte Abweichung vom Ausgangswert des wöchentlichen Wertes für den Schweregrad des Juckreizes reduzierte sich um 8,25 in Woche 12 und um 8,95 in Woche 24. Die Responder-Raten beliefen sich auf 33 % in Woche 12 und auf 67 % in Woche 24 für UAS7=0, und auf 56 % in Woche 12 und 67 % in Woche 24 für UAS7≤6.

In einer 48-wöchigen Studie wurden 206 Patienten im Alter von 12 bis 75 Jahren in eine 24-wöchige unverblindete Behandlungsphase mit 300 mg Omalizumab alle 4 Wochen eingeschlossen. Patienten, die auf die Behandlung in dieser unverblindeten Phase ansprachen, wurden anschließend randomisiert und erhielten für weitere 24 Wochen 300 mg Omalizumab (81 Patienten) oder Placebo (53 Patienten) alle 4 Wochen.

Von den Patienten, die 48 Wochen lang mit Omalizumab behandelt wurden, kam es bei 21 % zu einer klinischen Verschlechterung (UAS7-Score 12 für mindestens 2 aufeinander folgende Wochen nach der Randomisierung zwischen den Wochen 24 und 48), gegenüber 60,4 % der Patienten, die in Woche 48 mit Placebo behandelt wurden (Unterschied 39,4 %; p<0,0001; 95 %-KI: 54,5 %; 22,5 %).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Omalizumab wurde an erwachsenen und jugendlichen Patienten mit allergischem Asthma, bei erwachsenen Patienten mit CRSwNP sowie bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit csU untersucht. Die allgemeinen pharmakokinetischen Eigenschaften von Omalizumab sind in diesen Patientengruppen vergleichbar.

Resorption

Nach subkutaner Verabreichung wird Omalizumab mit einer durchschnittlichen absoluten Bioverfügbarkeit von 62 % resorbiert. Nach einer einzelnen subkutanen Dosis bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit Asthma oder csU wurde Omalizumab langsam resorbiert und erreichte eine maximale Serumkonzentration nach durchschnittlich 6-8 Tagen. Bei Patienten mit Asthma waren nach mehreren Dosen Omalizumab die Flächen unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve von Tag 0 bis Tag 14 unter Steady-State-Bedingungen bis zu 6-fach höher als nach der ersten Dosis.

Die Pharmakokinetik von Omalizumab verläuft bei Dosen von mehr als 0,5 mg/kg linear. Nach Anwendung von Dosen von 75 mg, 150 mg oder 300 mg alle 4 Wochen bei Patienten mit csU stiegen die Talkonzentrationen von Omalizumab im Serum dosisproportional an.

Die Verabreichung von Xolair, hergestellt als lyophilisierte oder flüssige Formulierung, ergab ähnliche Serumkonzentrations-Kinetiken von Omalizumab.

Verteilung

*In vitro* bildet Omalizumab mit IgE Komplexe von begrenzter Größe. Komplexe, die ausfallen, und Komplexe mit einem Molekulargewicht von mehr als einer Million Dalton wurden weder *in vitro* noch *in vivo* beobachtet. Populationspharmakokinetische Untersuchungen zeigten, dass die Verteilung von Omalizumab bei Patienten mit allergischem Asthma und Patienten mit csU vergleichbar war. Das scheinbare Verteilungsvolumen betrug bei Asthma-Patienten nach einer subkutanen Verabreichung 78 ± 32 ml/kg.

Elimination

Die Clearance von Omalizumab ist sowohl mit Clearance-Prozessen von IgG als auch mit Clearance über spezifische Bindung und Komplexbildung mit seinem Zielliganden IgE verbunden. Elimination von IgG über die Leber umfasst den Abbau im retikuloendothelialen System und in Endothelzellen. Intaktes IgG wird auch in die Galle sezerniert. Bei Asthma-Patienten betrug die mittlere Halbwertszeit für die Elimination von Omalizumab aus dem Serum 26 Tage, mit einer scheinbaren mittleren Clearance von 2,4  1,1 ml/kg/Tag. Ein doppeltes Körpergewicht führte näherungsweise zu einer doppelten scheinbaren Clearance. Populationspharmakokinetische Simulationen ergaben, dass bei csU-Patienten die Serumeliminationshalbwertszeit von Omalizumab im Steady-State im Mittel bei 24 Tagen lag und die scheinbare Clearance im Steady-State bei einem 80 kg schweren Patienten 3,0 ml/kg/Tag betrug.

Besondere Patientengruppen

*Alter, ethnische Herkunft, Geschlecht, Body-Mass-Index*

*Patienten mit allergischem Asthma und chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)*

Die Pharmakokinetik von Omalizumab wurde in verschiedenen Populationen analysiert, um Effekte von demografischen Besonderheiten zu bewerten. Die Analyse dieser begrenzten Daten deutet darauf hin, dass keine Dosisanpassungen bezüglich Alter (6 bis 76 Jahre für Patienten mit allergischem Asthma; 18 bis 75 Jahre für Patienten mit CRSwNP), ethnischer Herkunft, Geschlecht oder Body-Mass-Index benötigt werden (siehe Abschnitt 4.2).

*Patienten mit csU*

Die Effekte demografischer Merkmale und sonstiger Faktoren auf die Omalizumab-Exposition wurden auf Grundlage der Populationspharmakokinetik beurteilt. Darüber hinaus wurden die Effekte von Kovariablen durch eine Analyse des Zusammenhangs zwischen den Konzentrationen von Omalizumab und dem klinischen Ansprechen beurteilt. Diese Analysen deuten darauf hin, dass bei csU-Patienten keine Dosisanpassung auf Grundlage von Alter (12‑75 Jahre), ethnischer Herkunft, Geschlecht, Körpergewicht, Body-Mass-Index, IgE-Ausgangswert, Anti-FcRI-Autoantikörpern oder einer gleichzeitigen Anwendung von H2-Antihistaminika oder LTRAs erforderlich ist.

*Renale und hepatische Störungen*

Es gibt keine Daten zur Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik bei Patienten mit allergischem Asthma oder csU mit renalen oder hepatischen Störungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die Sicherheit von Omalizumab wurde an Cynomolgusaffen untersucht, da Omalizumab an Cynomolgus- und humanes IgE mit ähnlicher Affinität bindet. Antikörper gegen Omalizumab wurden bei manchen Affen nach einer wiederholten subkutanen oder intravenösen Verabreichung gefunden. Jedoch wurde keine offensichtliche Toxizität wie eine durch Immunkomplexe vermittelte Erkrankung oder eine Komplement-abhängige Zytotoxizität gesehen. Es gab bei Cynomolgusaffen keine Hinweise auf eine anaphylaktische Reaktion aufgrund von Mastzelldegranulation.

Die chronische Anwendung von Omalizumab in Dosierungen von bis zu 250 mg/kg (mindestens das 14-Fache der höchsten empfohlenen klinischen Dosierung in mg/kg gemäß der empfohlenen Dosistabelle) wurde von nicht-humanen Primaten gut vertragen (sowohl bei erwachsenen als auch bei juvenilen Tieren), mit Ausnahme einer dosis- und altersabhängigen Verminderung der Plättchenzahl, mit einer höheren Empfindlichkeit bei Jungtieren. Die Serumkonzentration, die bei erwachsenen Cynomolgusaffen für einen 50%igen Abfall der Plättchenzahl vom Basiswert nötig war, war etwa 4- bis 20-fach höher als die zu erwartende maximale klinische Serumkonzentration. Außerdem wurden bei Cynomolgusaffen akute Hämorrhagie und Entzündung an der Injektionsstelle beobachtet.

Formale Karzinogenitätsstudien wurden mit Omalizumab nicht durchgeführt.

In Reproduktionsstudien an Cynomolgusaffen zeigten subkutane Dosen bis zu 75 mg/kg pro Woche (mindestens das 8-Fache der höchsten empfohlenen klinischen Dosierung in mg/kg über einen Zeitraum von 4 Wochen), die während der Organogenese verabreicht wurden, keine Toxizität bei den Muttertieren, Embryotoxizität oder Teratogenität. Außerdem wurden bei einer Verabreichung während der späten Schwangerschaftsphase, der Entbindung und des Stillens keine nachteiligen Effekte auf das fetale oder neonatale Wachstum beobachtet.

Omalizumab wird in die Muttermilch von Cynomolgusaffen sezerniert. Die Spiegel von Omalizumab in der Milch betrugen 0,15 % der mütterlichen Serumkonzentration.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Argininhydrochlorid

Histidinhydrochlorid-Monohydrat

Histidin

Polysorbat 20

Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate

Das Produkt darf für eine Gesamtdauer von 48 Stunden bei 25 °C aufbewahrt werden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Xolair 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (eingesetzte 26‑Gauge‑Nadel, lila Spritzenschutz)

Xolair 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze ist erhältlich als 1 ml Lösung in einem vorgefüllten Spritzenzylinder (Typ‑I‑Glas) mit eingesetzter 26‑Gauge‑Nadel (Edelstahl), Kolbenstopfen (Typ I) und Nadelschutzkappe.

Packungsgrößen: Packungen mit 1 Fertigspritze und Mehrfachpackungen mit 4 (4 x 1) , 6 (6 x 1) oder 10 (10 x 1) Fertigspritzen.

Xolair 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (eingesetzte 27‑Gauge‑Nadel, lila Kolben)

Xolair 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze ist erhältlich als 1 ml Lösung in einem vorgefüllten Spritzenzylinder (Typ‑I‑Glas) mit eingesetzter 27‑Gauge‑Nadel (Edelstahl), Kolbenstopfen (Typ I) und Nadelschutzkappe.

Packungsgrößen: Packungen mit 1 Fertigspritze und Mehrfachpackungen mit 3 (3 x 1) oder 6 (6 x 1) Fertigspritzen.

Xolair 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Xolair 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze ist erhältlich als 2 ml Lösung in einem vorgefüllten Spritzenzylinder (Typ‑I‑Glas) mit eingesetzter 27‑Gauge‑Nadel (Edelstahl), Kolbenstopfen (Typ I) und Nadelschutzkappe.

Packungsgrößen: Packungen mit 1 Fertigspritze und Mehrfachpackungen mit 3 (3 x 1) oder 6 (6 x 1) Fertigspritzen.

Xolair 150 mg Injektionslösung im Fertigpen

Xolair 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen ist erhältlich als 1 ml Lösung in einem vorgefüllten Fertigpenzylinder (Typ‑I‑Glas) mit eingesetzter 27‑Gauge‑Nadel (Edelstahl), Kolbenstopfen (Typ I) und Nadelschutzkappe.

Packungsgrößen: Packungen mit 1 Fertigpen und Mehrfachpackungen mit 3 (3 x 1), 6 (6 x 1) oder 10 (10 x 1) Fertigpens.

Xolair 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

Xolair 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen ist erhältlich als 2 ml Lösung in einem vorgefüllten Fertigpenzylinder (Typ‑I‑Glas) mit eingesetzter 27‑Gauge‑Nadel (Edelstahl), Kolbenstopfen (Typ I) und Nadelschutzkappe.

Packungsgrößen: Packungen mit 1 Fertigpen und Mehrfachpackungen mit 3 (3 x 1) oder 6 (6 x 1) Fertigpens.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Fertigspritze

Die Fertigspritze zum Einmalgebrauch ist für die individuelle Anwendung bestimmt. Sie sollte 30 Minuten vor der Injektion aus dem Kühlschrank genommen werden, damit sie Raumtemperatur annehmen kann.

Fertigpen

Der Fertigpen zum Einmalgebrauch ist für die individuelle Anwendung bestimmt. Er sollte 30 Minuten vor der Injektion aus dem Kühlschrank genommen werden, damit er Raumtemperatur annehmen kann.

Entsorgungsmaßnahme

Entsorgen Sie die benutzte Spritze oder den benutzten Pen unmittelbar in einem Behälter für spitze Gegenstände.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Xolair 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/05/319/008

EU/1/05/319/009

EU/1/05/319/010

EU/1/05/319/011

EU/1/05/319/024

EU/1/05/319/025

EU/1/05/319/026

Xolair 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/05/319/012

EU/1/05/319/013

EU/1/05/319/014

Xolair 150 mg Injektionslösung im Fertigpen

EU/1/05/319/027

EU/1/05/319/028

EU/1/05/319/029

EU/1/05/319/030

Xolair 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

EU/1/05/319/015

EU/1/05/319/016

EU/1/05/319/017

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Oktober 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Juni 2015

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Durchstechflasche enthält 75 mg Omalizumab\*.

Nach der Rekonstitution enthält eine Durchstechflasche 125 mg/ml Omalizumab (75 mg in 0,6 ml).

\*Omalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der in einer Säugetier-Zelllinie aus dem Ovar des chinesischen Hamsters (CHO) durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver: weißes bis cremefarbenes Lyophilisat

Lösungsmittel: klare und farblose Lösung

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Allergisches Asthma

Xolair wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 bis <12 Jahre).

Die Behandlung mit Xolair sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 4.2).

*Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)*

Xolair wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder *In-vitro*-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 <80 %) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem langwirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten.

*Kinder (6 bis <12 Jahre)*

Xolair wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder *In-vitro*-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem langwirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

Xolair wird als Zusatztherapie zu intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen (ab 18 Jahren) mit schwerer CRSwNP angewendet, bei denen durch eine Therapie mit INCS keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt wird.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung mit der Diagnose und der Behandlung von schwerem persistierendem Asthma oder chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) haben.

Dosierung

Die Dosierung bei allergischem Asthma und CRSwNP folgt den gleichen Dosierungsprinzipien. Die geeignete Dosierung und Häufigkeit der Anwendung von Omalizumab bei diesen Erkrankungen wird anhand des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts (kg) bestimmt. Zur Dosisfestlegung ist es erforderlich, vor der ersten Anwendung den IgE-Wert des Patienten mit einem handelsüblichen Gesamt-Serum-IgE-Test zu bestimmen. Basierend auf diesen Messungen können pro Verabreichung 75 bis 600 mg Omalizumab in Form von 1 bis 4 Injektionen benötigt werden.

Für Patienten mit allergischem Asthma mit einem IgE-Basiswert unter 76 I.E./ml war ein Nutzen weniger wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1). Verschreibende Ärzte sollten vor Beginn der Therapie sicherstellen, dass erwachsene und jugendliche Patienten mit einem IgE-Wert unter 76 I.E./ml und Kinder (6 bis <12 Jahre) mit einem IgE-Wert unter 200 I.E./ml eine eindeutige *In-vitro*-Reaktivität(RAST) gegenüber einem ganzjährig auftretenden Allergen zeigen.

Siehe Tabelle 1 für das Umrechnungsschema und Tabellen 2 und 3 zur Dosisbestimmung.

Patienten, deren IgE-Basiswert oder Körpergewicht in Kilogramm außerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle liegen, sollten nicht mit Omalizumab behandelt werden.

Die empfohlene Maximaldosis beträgt 600 mg Omalizumab alle zwei Wochen.

**Tabelle 1 Umrechnung der Dosierung auf die Anzahl der Durchstechflaschen, die Anzahl der Injektionen und die Gesamtinjektionsmenge pro Verabreichung**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Dosis (mg) | Anzahl der Durchstechflaschen | | | Anzahl der Injektionen | Gesamtinjektionsmenge (ml) | |
|  | 75 mg a | | 150 mg b |  |  | |
| 75 | 1c | | 0 | 1 | 0,6 | |
| 150 | 0 | | 1 | 1 | 1,2 | |
| 225 | 1c | | 1 | 2 | 1,8 | |
| 300 | 0 | | 2 | 2 | 2,4 | |
| 375 | 1c | | 2 | 3 | 3,0 | |
| 450 | 0 | 3 | | 3 | | 3,6 |
| 525 | 1c | 3 | | 4 | | 4,2 |
| 600 | 0 | 4 | | 4 | | 4,8 |
| a 0,6 ml = Maximalmenge pro Durchstechflasche (Xolair 75 mg). | | | | | | |
| b 1,2 ml = Maximalmenge pro Durchstechflasche (Xolair 150 mg). | | | | | | |
| c oder 0,6 ml aus einer 150 mg Durchstechflasche. | | | | | | |

**Tabelle 2 VERABREICHUNG ALLE 4 WOCHEN. Dosierung von Omalizumab (Milligramm pro Dosis) bei subkutaner Injektion alle 4 Wochen**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Körpergewicht (kg)** | | | | | | | | | |
| **IgE-Basiswert (I.E./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 |  |  |  |  | VERABREICHUNG ALLE 2 WOCHEN  SIEHE TABELLE 3 | | | | |  |
| >900-1 000 |  |  |  |  |  |
| >1 000-1 100 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

\*Körpergewichte unter 30 kg wurden in den Zulassungsstudien zu CRSwNP nicht untersucht.

**Tabelle 3 VERABREICHUNG ALLE 2 WOCHEN. Dosierung von Omalizumab (Milligramm pro Dosis) bei subkutaner Injektion alle 2 Wochen**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Körpergewicht (kg)** | | | | | | | | | | | |
| **IgE- Basiswert (I.E./ml)** | 20‑ 25\* | | >25‑ 30\* | >30‑  40 | >40‑  50 | >50‑  60 | >60‑  70 | >70‑  80 | >80‑  90 | >90- 125 | | >125-150 |
| 30‑100 | VERABREICHUNG ALLE 4 WOCHEN SIEHE TABELLE 2 | | | | | |  |  |  |  | |  |
| >100‑200 |  |  |  |  | |  |
| >200‑300 |  |  | |  |  |  |  |  |  |  | | 375 |
| >300‑400 |  |  | |  |  |  |  |  |  | 450 | | 525 |
| >400‑500 |  |  | |  |  |  |  | 375 | 375 | 525 | | 600 |
| >500‑600 |  |  | |  |  |  | 375 | 450 | 450 | 600 | |  |
| >600‑700 |  | 225 | |  |  | 375 | 450 | 450 | 525 |  | |  |
| >700‑800 | 225 | 225 | | 300 | 375 | 450 | 450 | 525 | 600 |  | |  |
| >800‑900 | 225 | 225 | | 300 | 375 | 450 | 525 | 600 |  |  | |  |
| >900-1 000 | 225 | 300 | | 375 | 450 | 525 | 600 |  |  |  | |  |
| >1 000-1 100 | 225 | 300 | | 375 | 450 | 600 |  |  |  |  | |  |
| >1 100-1 200 | 300 | 300 | | 450 | 525 | 600 | Unzureichende Datenlage für eine Dosisempfehlung | | | | | |
| >1 200-1 300 | 300 | 375 | | 450 | 525 |  |  |  |  |  |  | |
| >1 300-1 500 | 300 | 375 | | 525 | 600 |  |  |  |  |  |  | |

\*Körpergewichte unter 30 kg wurden in den Zulassungsstudien zu CRSwNP nicht untersucht.

*Therapiedauer, Überwachung und Dosisanpassung*

*Allergisches Asthma*

Xolair ist angezeigt für die Langzeitbehandlung. Klinische Studien zeigten, dass es mindestens 12‑16 Wochen dauert, bis die Behandlung eine Wirkung zeigt. 16 Wochen nach Beginn der Therapie mit Xolair sollte bei den Patienten die Wirksamkeit der Behandlung durch den Arzt überprüft werden, bevor weitere Injektionen verabreicht werden. Nach dem 16-Wochen-Zeitpunkt oder auch später sollte die Entscheidung zur Weiterbehandlung auf einer merklichen Verbesserung der gesamten Asthma-Kontrolle basieren (siehe Abschnitt 5.1, Ärztliche Gesamtbewertung der Wirksamkeit der Behandlung).

*Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)*

In klinischen Studien zu CRSwNP wurden nach 4 Wochen Veränderungen im Nasenpolypenscore (NPS) und im Score für nasale Kongestion (NCS) beobachtet. Die Notwendigkeit einer fortlaufenden Therapie sollte regelmäßig neu bewertet werden, basierend auf dem Schweregrad der Erkrankung des Patienten und des Grades der Symptomkontrolle.

*Allergisches Asthma und chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)*

Ein Absetzen der Behandlung führt im Allgemeinen zu einer Rückkehr zu erhöhten Werten von freiem IgE und den damit verbundenen Symptomen. Der Gesamt-IgE-Spiegel ist während der Behandlung erhöht und bleibt bis zu einem Jahr nach Absetzen der Behandlung erhöht. Deshalb kann eine erneute Messung des IgE-Spiegels während der Behandlung nicht als Richtwert für die Dosisfestsetzung verwendet werden. Die Dosisfestsetzung nach Unterbrechungen der Behandlung um weniger als ein Jahr muss anhand der Serum-IgE-Spiegel erfolgen, die bei der ursprünglichen Dosisfestsetzung ermittelt wurden. Die Gesamt-Serum-IgE-Spiegel sollten für die Dosisfestsetzung erneut bestimmt werden, wenn die Behandlung für ein Jahr oder länger unterbrochen wurde.

Bei erheblichen Veränderungen des Körpergewichts sollte die Dosis angepasst werden (siehe Tabellen 2 und 3).

*Spezielle Patientengruppen*

*Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Omalizumab bei Patienten über 65 Jahren vor, aber es gibt keine Hinweise, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung erforderlich ist als bei jüngeren erwachsenen Patienten.

*Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion*

Es wurden keine Studien zum Einfluss einer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Omalizumab durchgeführt. Da bei klinischen Dosen die Omalizumab-Clearance durch das retikuloendotheliale System (RES) bei Weitem überwiegt, ist eine Beeinflussung durch eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion unwahrscheinlich. Obwohl keine besondere Dosisanpassung für diese Patienten empfohlen wird, muss die Anwendung von Omalizumab mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in der Behandlung von allergischem Asthma bei Patienten unter 6 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in der Behandlung von CRSwNP bei Patienten unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung. Omalizumab darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Dosen von mehr als 150 mg (Tabelle 1) sollten auf zwei oder mehr Injektionsstellen verteilt werden.

Die Verabreichung von Xolair Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung ist nur durch medizinisches Fachpersonal vorgesehen.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und auch im Abschnitt „Informationen für medizinisches Fachpersonal“ der Gebrauchsinformation.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemein

Omalizumab ist nicht angezeigt für die Behandlung von akuten Asthma-Exazerbationen, akuten Bronchospasmen oder eines Status asthmaticus.

Omalizumab wurde nicht untersucht bei Patienten mit Hyper-Immunglobulin-E-Syndrom oder allergischer bronchopulmonarer Aspergillose oder zur Vorbeugung von anaphylaktischen Reaktionen, einschließlich durch Nahrungsmittelallergien, atopischer Dermatitis oder allergischer Rhinitis ausgelöster Anaphylaxien. Omalizumab ist für die Behandlung dieser Zustände nicht angezeigt.

Die Therapie mit Omalizumab wurde bei Patienten mit Autoimmunkrankheiten, immunkomplexvermittelten Erkrankungen sowie mit vorgeschädigter Niere oder Leber (siehe Abschnitt 4.2) nicht untersucht. Bei der Verabreichung von Omalizumab an diese Patienten ist Vorsicht geboten.

Nach Beginn der Therapie von allergischem Asthma oder CRSwNP mit Omalizumab wird ein plötzliches Absetzen von systemischen oder inhalativen Kortikosteroiden nicht empfohlen. Eine Reduktion der Kortikosteroide sollte unter ärztlicher Aufsicht erfolgen und muss gegebenenfalls stufenweise durchgeführt werden.

Erkrankungen des Immunsystems

*Allergische Reaktionen Typ I*

Bei der Anwendung von Omalizumab können lokale oder systemische allergische Reaktionen vom Typ I einschließlich Anaphylaxie und anaphylaktischem Schock auftreten. Diese können sogar nach einer längeren Behandlungsdauer eintreten. Allerdings traten die meisten dieser Reaktionen innerhalb von 2 Stunden nach der ersten und den folgenden Injektionen von Omalizumab auf, aber manche ereigneten sich nach mehr als 2 Stunden und sogar nach mehr als 24 Stunden nach der Injektion. Die meisten anaphylaktischen Reaktionen traten bei den ersten 3 Anwendungen von Omalizumab auf. Anaphylaxie in der Vorgeschichte, die nicht im Zusammenhang mit Omalizumab stand, kann einen Risikofaktor für das Auftreten von Anaphylaxie nach Verabreichung von Omalizumab darstellen. Daher sollten immer Arzneimittel für die Behandlung einer anaphylaktischen Reaktion zum sofortigen Einsatz nach der Verabreichung von Omalizumab vorhanden sein. Tritt eine anaphylaktische oder eine andere schwerwiegende allergische Reaktion auf, muss die Verabreichung von Omalizumab sofort abgebrochen und eine angemessene Therapie eingeleitet werden. Die Patienten müssen darüber informiert werden, dass solche Reaktionen möglich sind und sofortige medizinische Behandlung erforderlich ist, wenn allergische Reaktionen auftreten.

In klinischen Studien wurden bei einer geringen Anzahl von Patienten Antikörper gegen Omalizumab nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.8). Die klinische Relevanz von Anti-Omalizumab-Antikörpern ist noch nicht gut verstanden.

*Serumkrankheit*

Bei Patienten, die mit humanisierten monoklonalen Antikörpern wie Omalizumab behandelt wurden, wurden Serumkrankheit und Serumkrankheit-ähnliche Reaktionen, die verzögerte allergische Typ-III-Reaktionen sind, festgestellt. Der vermutliche pathophysiologische Mechanismus beinhaltet die Bildung von Immunkomplexen und deren Ausfällung aufgrund der Entstehung von Antikörpern gegen Omalizumab. Das Auftreten der Symptome erfolgte typischerweise 1‑5 Tage nach Verabreichung der ersten oder einer der folgenden Injektionen, aber auch nach längerer Dauer der Behandlung. Typische Symptome der Serumkrankheit sind Arthritis/Arthralgien, Ausschlag (Urtikaria oder andere Formen), Fieber und Lymphadenopathie. Zur Vorbeugung oder Behandlung dieser Erkrankung können Antihistaminika und Kortikosteroide verwendet werden. Patienten sollen angehalten werden, sämtliche vermuteten Symptome zu melden.

*Churg-Strauss-Syndrom und hypereosinophiles Syndrom*

Patienten mit schwerem allergischem Asthma können selten ein systemisches hypereosinophiles Syndrom oder eine allergische eosinophile granulomatöse Vaskulitis (Churg-Strauss-Syndrom) aufweisen, die beide üblicherweise mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.

In seltenen Fällen können Patienten, die mit Arzneimitteln gegen Asthma einschließlich Omalizumab behandelt werden, eine systemische Eosinophilie oder Vaskulitis aufweisen oder entwickeln. Diese Ereignisse sind häufig mit der Reduktion einer oralen Kortikosteroid-Therapie vergesellschaftet.

Bei diesen Patienten sollten Ärzte mit der Entwicklung einer ausgeprägten Eosinophilie, eines vaskulitischen Exanthems, einer Verschlechterung pulmonaler Symptome, Anomalien der Nasennebenhöhlen, kardialen Komplikationen und/oder einer Neuropathie rechnen.

Das Absetzen von Omalizumab sollte bei allen schwerwiegenden Fällen der oben erwähnten Erkrankungen des Immunsystems in Erwägung gezogen werden.

Parasitäre (Wurm-)Infektionen

IgE kann in die Immunantwort auf manche Wurminfektionen involviert sein. In einer placebokontrollierten Studie an Patienten mit chronischem hohem Risiko für eine Wurminfektion zeigte sich ein geringer Anstieg der Infektionsrate unter Omalizumab, obgleich der Verlauf, die Schwere und das Ansprechen auf die Behandlung der Infektion unverändert waren. Die Häufigkeit der Wurminfektionen war im gesamten klinischen Programm, das nicht dafür ausgelegt war, solche Infektionen zu erfassen, kleiner als 1 von 1 000 Patienten. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine Wurminfektion kann jedoch Vorsicht geboten sein, insbesondere bei Reisen in Gebiete mit endemischen Wurminfektionen. Wenn Patienten nicht auf die empfohlene Anti-Wurmbehandlung ansprechen, sollte ein Absetzen der Behandlung mit Omalizumab erwogen werden.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Da IgE an der Immunantwort auf manche Wurminfektionen beteiligt sein kann, kann Omalizumab indirekt die Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Behandlung von Wurm- oder anderen parasitären Infektionen verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Cytochrom-P450-Enzyme, Austausch-Pumpen und proteinbindende Mechanismen sind nicht an der Clearance von Omalizumab beteiligt; deshalb besteht nur eine geringe Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen. Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen von Arzneimitteln oder Impfstoffen mit Omalizumab durchgeführt. Aus pharmakologischer Sicht besteht kein Grund, Wechselwirkungen von üblicherweise zur Behandlung von Asthma oder CRSwNP verschriebenen Arzneimitteln mit Omalizumab zu erwarten.

Allergisches Asthma

In klinischen Studien wurde Omalizumab im Allgemeinen zusammen mit inhalativen und oralen Kortikosteroiden, inhalativen kurz- und langwirksamen Beta-Agonisten, Leukotrien-Rezeptorantagonisten, Theophyllinen und oralen Antihistaminika eingesetzt. Es gab keine Anzeichen, dass die Sicherheit von Omalizumab in Kombination mit diesen anderen, allgemein gegen Asthma verwendeten Arzneimitteln verändert war. Es sind begrenzte Daten zur Anwendung von Omalizumab in Kombination mit spezifischer Immuntherapie (Hyposensibilisierungstherapie) vorhanden. In einer klinischen Studie, in der Omalizumab zusammen mit einer Immuntherapie angewendet wurde, wurde festgestellt, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in Kombination mit einer spezifischen Immuntherapie nicht verschieden war von der von Omalizumab allein.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

In klinischen Studien wurde Omalizumab in Verbindung mit intranasalem Mometasonspray gemäß Protokoll angewendet. Andere, häufig angewendete Begleitmedikationen umfassten andere intranasale Kortikosteroide, Bronchodilatatoren, Antihistaminika, Leukotrienrezeptorantagonisten, Adrenergika/Sympathomimetika und lokale Nasenanästhetika. Es gab keinen Hinweis darauf, dass die Sicherheit von Omalizumab durch die gleichzeitige Anwendung dieser häufig angewendeten Arzneimittel verändert war.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Die überschaubare Menge an Daten über schwangere Frauen (zwischen 300 und 1 000 Schwangerschaftsverläufe), die auf einem Schwangerschaftsregister und Spontanberichten nach dem Inverkehrbringen basieren, zeigen keine Hinweise auf Fehlbildungen oder fötale/neonatale Toxizität. Eine prospektive Schwangerschafts-Registerstudie (EXPECT) an 250 schwangeren Frauen mit Asthma, die mit Omalizumab behandelt wurden, zeigte, dass die Prävalenz der wesentlichen kongenitalen Fehlbildungen zwischen EXPECT-Patientinnen und Asthma-Patientinnen allgemein (mittelschweres und schweres Asthma) vergleichbar war (8,1 % vs. 8,9 %). Die Interpretation der Daten kann aufgrund methodischer Einschränkungen, einschließlich einer geringen Stichprobengröße und eines nicht-randomisierten Designs, beeinträchtigt sein.

Omalizumab durchdringt die Plazentaschranke. Allerdings ergaben tierexperimentelle Studien keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen bezogen auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Omalizumab wurde mit altersabhängiger Abnahme von Blutplättchen bei nicht-humanen Primaten in Verbindung gebracht, mit einer höheren relativen Empfindlichkeit bei Jungtieren (siehe Abschnitt 5.3).

Bei klinischer Notwendigkeit kann die Anwendung von Omalizumab während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Immunglobuline G (IgGs) sind in der Muttermilch vorhanden und daher ist davon auszugehen, dass Omalizumab in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden Daten von nicht-humanen Primaten zeigten, dass Omalizumab in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

Die EXPECT-Studie mit 154 Säuglingen, die während der Schwangerschaft und durch das Stillen Omalizumab ausgesetzt waren, zeigte keine negativen Auswirkungen auf das gestillte Kind. Die Interpretation der Daten kann aufgrund methodischer Einschränkungen, einschließlich einer geringen Stichprobengröße und eines nicht-randomisierten Designs, beeinträchtigt sein.

Oral verabreichte Immunglobulin-G-Proteine unterliegen im Darm einer Proteolyse und haben eine geringe Bioverfügbarkeit. Es sind keine Auswirkungen auf die gestillten Neugeborenen/Säuglinge zu erwarten. Folglich kann bei klinischer Notwendigkeit die Anwendung von Omalizumab während der Stillzeit in Betracht gezogen werden.

Fertilität

Es liegen keine Fertilitätsdaten für Omalizumab beim Menschen vor. In eigens geplanten präklinischen Fertilitätsstudien an nicht-humanen Primaten, einschließlich Fortpflanzungsstudien, wurde nach wiederholter Gabe von Omalizumab mit Dosierungen von bis zu 75 mg/kg keine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität beobachtet. Des Weiteren wurden in einer separaten präklinischen Genotoxizitätsstudie keine genotoxischen Effekte beobachtet.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Omalizumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Allergisches Asthma und chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

*Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Während der klinischen Studien zu allergischem Asthma mit Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwellungen, Erythem und Pruritus. In klinischen Studien mit Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Fieber und Schmerzen im Oberbauch. Die Schwere der meisten Reaktionen war leicht bis mittelschwer. In klinischen Studien zu CRSwNP mit Patienten ≥18 Jahren waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Schwindel, Arthralgie, Schmerzen im Oberbauch und Reaktionen an der Injektionsstelle.

*Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen*

In Tabelle 4 sind gemäß MedDRA-Organklassen und Häufigkeiten die Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien in der mit Xolair behandelten, gesamthaft überwachten Population mit allergischem Asthma und CRSwNP auftraten. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1 000, <1/100), selten (1/10 000, <1/1 000) und sehr selten (<1/10 000). Reaktionen, die nach der Markteinführung gemeldet wurden, sind mit der Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) aufgeführt.

**Tabelle 4 Nebenwirkungen bei allergischem Asthma und CRSwNP**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | |
| Gelegentlich | Pharyngitis |
| Selten | Parasitäre Infektion |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | |
| Nicht bekannt | Idiopathische Thrombozytopenie, einschließlich schwerer Fälle |
| **Erkrankungen des Immunsystems** | |
| Selten | Anaphylaktische Reaktion, andere schwerwiegende allergische Zustände, Bildung von Anti-Omalizumab-Antikörpern |
| Nicht bekannt | Serumkrankheit, eventuell mit Fieber und Lymphadenopathie |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | |
| Häufig | Kopfschmerzen\* |
| Gelegentlich | Synkope, Parästhesie, Schläfrigkeit, Schwindel# |
| **Gefäßerkrankungen** | |
| Gelegentlich | Orthostasesyndrom, Flush |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | |
| Gelegentlich | Allergischer Bronchospasmus, Husten |
| Selten | Larynxödem |
| Nicht bekannt | Allergische granulomatöse Vaskulitis (Churg-Strauss-Syndrom) |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | |
| Häufig | Schmerzen im Oberbauch\*\*,# |
| Gelegentlich | Dyspeptische Anzeichen und Symptome, Diarrhö, Übelkeit |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | |
| Gelegentlich | Photosensibilität, Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus |
| Selten | Angioödem |
| Nicht bekannt | Haarausfall |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | |
| Häufig | Arthralgie† |
| Selten | Systemischer Lupus erythematodes (SLE) |
| Nicht bekannt | Muskelschmerzen, Gelenkschwellung |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | |
| Sehr häufig | Fieber\*\* |
| Häufig | Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schwellung, Erythem, Schmerzen, Pruritus |
| Gelegentlich | Grippeähnliches Krankheitsbild, Anschwellen der Arme, Gewichtszunahme, Müdigkeit |

\*: Sehr häufig bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren

\*\*: Bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren

#: Häufig in Studien zu Nasenpolypen

†: Häufigkeit nicht bekannt in Studien zu allergischem Asthma

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Erkrankungen des Immunsystems*

Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4.

*Anaphylaxie*

Anaphylaktische Reaktionen traten in klinischen Studien selten auf. Jedoch ergaben Daten nach der Markteinführung, basierend auf einer kumulativen Suche in der Sicherheitsdatenbank, eine Gesamtanzahl von 898 Anaphylaxie-Fällen. Basierend auf einer geschätzten Exposition von 566 923 Patientenbehandlungsjahren führt dies zu einer Melderate von ungefähr 0,20 %.

*Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)*

In kontrollierten klinischen Studien und bei Interimsanalysen einer Beobachtungsstudie wurde ein numerisches Ungleichgewicht von ATEs beobachtet. Die Definition des kombinierten Endpunkts ATE beinhaltete Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Herzinfarkt, instabile Angina Pectoris und kardiovaskulären Tod (einschließlich Tod unbekannter Ursache). In der Abschlussanalyse der Beobachtungsstudie war die Rate an ATEs pro 1 000 Patientenjahren 7,52 (115/15 286 Patientenjahre) für mit Xolair behandelte Patienten und 5,12 (51/9 963 Patientenjahre) für Kontrollpatienten. In einer multivariaten Analyse lag unter Berücksichtigung der vorliegenden kardiovaskulären Grund-Risikofaktoren die Hazard-Ratio bei 1,32 (95 %-Konfidenzintervall 0,91‑1,91). In einer gesonderten gepoolten Analyse, die alle randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien mit einer Dauer von 8 Wochen oder länger einschloss, betrug die Rate für ATE pro 1 000 Patientenjahre 2,69 (5/1 856 Patientenjahre) bei mit Xolair behandelten Patienten und 2,38 (4/1 680 Patientenjahre) für Placebo-Patienten (Verhältnis der Häufigkeiten 1,13, 95 %-Konfidenzintervall 0,24‑5,71).

*Blutplättchen*

In den klinischen Studien war bei wenigen Patienten die Anzahl der Blutplättchen unterhalb des Normalbereiches. Nach der Markteinführung wurden einzelne Fälle von idiopathischer Thrombozytopenie, einschließlich schwerer Fälle, berichtet.

*Parasitäre Infektionen*

In einer placebokontrollierten Studie an Patienten mit chronischem, hohem Risiko für eine Wurminfektion zeigte sich ein geringer Anstieg der Infektionsrate mit Omalizumab, der nicht statistisch signifikant war. Der Verlauf, die Schwere und das Ansprechen auf die Behandlung der Infektion waren nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4).

*Systemischer Lupus erythematodes*

In klinischen Studien und nach der Markteinführung wurden Fälle von systemischem Lupus erythematodes (SLE) bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma und bei Patienten mit csU berichtet. Über die Pathogenese von SLE ist wenig bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Die maximal tolerierte Dosis von Xolair wurde nicht ermittelt. Intravenöse Einzeldosen bis zu 4 000 mg wurden Patienten verabreicht ohne Anzeichen von dosislimitierender Toxizität. Die höchste an Patienten kumulativ verabreichte Dosis betrug 44 000 mg über einen Zeitraum von 20 Wochen und dies führte zu keinen ungünstigen Akuteffekten.

Falls eine Überdosierung vermutet wird, sollte der Patient hinsichtlich abnormer Anzeichen oder Symptome überwacht werden. Eine medizinische Behandlung sollte erfolgen und entsprechend eingeleitet werden.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung, ATC-Code: R03DX05

Wirkmechanismus

Omalizumab ist ein rekombinanter, aus DNA abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an das menschliche Immunglobulin E (IgE) bindet und somit die Bindung von IgE an den FcRI (hochaffiner IgE-Rezeptor) auf Basophilen und Mastzellen verhindert, wodurch die Menge an freiem IgE reduziert wird, das zum Auslösen der allergischen Kaskade verfügbar ist. Es handelt sich um einen IgG1kappa-Antikörper mit einem humanen Grundgerüst, dessen komplementaritätsbestimmende Regionen muriner Herkunft sind und an IgE binden.

Die Behandlung von atopischen Patienten mit Omalizumab führt zu einer merklichen Herabregulation der FcRI-Rezeptordichte auf den Basophilen. Omalizumab hemmt die IgE-vermittelte Entzündung, belegt durch eine reduzierte Anzahl an Blut- und Gewebe-Eosinophilen und reduzierte Entzündungsmediatoren, einschließlich IL-4, IL-5 und IL-13 durch angeborene, adaptive und Nicht-Immunzellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

*Allergisches Asthma*

Die *In-vitro*-Histamin-Freisetzung aus Basophilen, die von mit Omalizumab behandelten Patienten isoliert wurden, war nach Stimulation mit einem Allergen um etwa 90 % reduziert im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung.

In klinischen Studien an Patienten mit allergischem Asthma wurde der Serum-Spiegel an freiem IgE dosisabhängig innerhalb 1 Stunde nach der ersten Dosis reduziert und zwischen den Verabreichungen beibehalten. Ein Jahr nach Absetzen von Omalizumab kehrten die IgE-Spiegel zu den Werten vor der Behandlung zurück, wobei nach dem Auswaschen des Arzneimittels kein Rebound beobachtet wurde.

*Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)*

In klinischen Studien an Patienten mit CRSwNP führte die Omalizumab-Behandlung zu einer Verringerung des freien IgE im Serum (ca. 95 %) und zu einem Anstieg des Gesamt-IgE-Spiegels im Serum, und zwar in einem ähnlichen Ausmaß, wie es bei Patienten mit allergischem Asthma beobachtet wurde. Die Gesamt-IgE-Spiegel im Serum stiegen aufgrund der Bildung von Omalizumab-IgE-Komplexen, die im Vergleich zum freien IgE eine langsamere Eliminationsrate aufweisen, an.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Allergisches Asthma*

*Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren*

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab wurde in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie über 28 Wochen (Studie 1) nachgewiesen, die 419 Patienten mit schwerem allergischem Asthma im Alter von 12‑79 Jahren einschloss. Die Patienten hatten eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 40‑80 % des Referenzwertes) und wiesen trotz einer Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem langwirkenden inhalativen Beta2-Agonisten eine schlechte Kontrolle der Asthma-Symptome auf. Geeignete Patienten hatten im letzten Jahr trotz einer kontinuierlichen Behandlung mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem langwirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrere Asthma-Exazerbationen erfahren, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden nötig machten, oder wurden wegen einer schweren Asthma-Exazerbation hospitalisiert oder waren in einer Notfallambulanz. Omalizumab oder Placebo wurde subkutan verabreicht als Zusatz-Therapie zu >1 000 Mikrogramm Beclometasondipropionat (oder Äquivalent) und einem langwirkenden Beta2-Agonisten. Erhaltungstherapien mit oralen Kortikoiden, Theophyllin und Leukotrien-Rezeptorantagonisten waren erlaubt (je 22 %, 27 % und 35 % der Patienten).

Den primären Endpunkt stellte die Rate der Asthma-Exazerbationen dar, bei denen eine Akut-Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden nötig war. Omalizumab reduzierte die Rate der Asthma-Exazerbationen um 19 % (p = 0,153). Weitere Auswertungen, die statistische Signifikanz (p <0,05) zu Gunsten von Omalizumab zeigten, beinhalteten die Reduzierung von schweren Exazerbationen (bei denen die Lungenfunktion des Patienten auf weniger als 60 % des persönlichen Bestwertes reduziert war und systemische Kortikosteroide benötigt wurden) und asthmabedingtes Aufsuchen einer Notfallambulanz (einschließlich Hospitalisierungen, Notfallambulanz und nicht geplante Arztbesuche) sowie Verbesserungen der ärztlichen Gesamtbewertung der Wirksamkeit der Behandlung, der Lebensqualität bezüglich Asthma (AQL), der Asthmasymptome und der Lungenfunktion.

In einer Subgruppenanalyse bei Patienten mit einem IgE-Gesamtwert ≥76 I.E./ml vor der Behandlung war ein klinisch relevanter Nutzen von Omalizumab wahrscheinlicher. Bei diesen Patienten reduzierte Omalizumab in Studie 1 die Asthma-Exazerbationsrate um 40 % (p = 0,002). Zusätzlich zeigten im Studienprogramm zu Omalizumab bei schwerem Asthma in der Population mit einem IgE-Gesamtwert ≥76 I.E./ml mehr Patienten ein klinisch relevantes Ansprechen. Tabelle 5 beinhaltet die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie 1.

**Tabelle 5 Ergebnisse der Studie 1**

|  | Gesamtpopulation der Studie 1 | |
| --- | --- | --- |
|  | Omalizumab  n=209 | Placebo  n=210 |
| **Asthma-Exazerbationen** |  |  |
| Häufigkeit pro 28 Wochen | 0,74 | 0,92 |
| % Reduktion, p-Wert für Verhältnis der Häufigkeiten | 19,4 %, p = 0,153 | |
| **Schwere Asthma-Exazerbationen** |  |  |
| Häufigkeit pro 28 Wochen | 0,24 | 0,48 |
| % Reduktion, p-Wert für Verhältnis der Häufigkeiten | 50,1 %, p = 0,002 | |
| **Notfallambulanzbesuche** |  |  |
| Häufigkeit pro 28 Wochen | 0,24 | 0,43 |
| % Reduktion, p-Wert für Verhältnis der Häufigkeiten | 43,9 %, p = 0,038 | |
| **Ärztliche Gesamtbewertung** |  |  |
| % Responder\* | 60,5 % | 42,8 % |
| p-Wert\*\* | <0,001 | |
| **AQL-Verbesserungen** |  |  |
| % Patienten mit einer Verbesserung ≥0,5 | 60,8 % | 47,8 % |
| p-Wert | 0,008 | |

\* merkliche Verbesserung oder vollständige Kontrolle

\*\* p-Wert für die allgemeine Verteilung der Bewertung

In Studie 2 wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab in einer Population von 312 Patienten mit schwerem allergischem Asthma untersucht, die der Population in Studie 1 entspricht. In dieser offenen Studie führte die Behandlung mit Omalizumab zu einer 61%igen Reduktion der klinisch relevanten Exazerbationsrate im Vergleich zur gängigen Asthma-Therapie alleine.

In vier weiteren großen placebokontrollierten unterstützenden Studien mit einer Dauer von 28 bis 52 Wochen mit 1 722 Erwachsenen und Jugendlichen (Studien 3, 4, 5, 6) wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab bei Patienten mit schwerem persistierendem Asthma untersucht. Die meisten Patienten waren ungenügend kontrolliert, erhielten jedoch weniger Begleitmedikation für Asthma als Patienten in Studie 1 oder 2. Die Studien 3‑5 hatten Exazerbationen als primären Endpunkt, wogegen Studie 6 primär das Einsparen von inhalativen Kortikosteroiden ermittelte.

In den Studien 3, 4 und 5 hatten die mit Omalizumab behandelten Patienten jeweils Reduktionen der Exazerbationsraten von 37,5 % (p = 0,027), 40,3 % (p <0,001) bzw. 57,6 % (p <0,001) im Vergleich zu Placebo.

In Studie 6 waren signifikant mehr Patienten mit schwerem allergischem Asthma unter Omalizumab in der Lage, ohne Verschlechterung der Asthma-Kontrolle ihre Fluticason-Dosis auf 500 Mikrogramm/Tag zu reduzieren (60,3 %), im Vergleich zur Placebo-Gruppe (45,8 %, p <0,05).

Die Lebensqualität wurde mit Hilfe des asthmabezogenen Lebensqualitäts-Fragebogens nach Juniper ermittelt. Bei allen sechs Studien zeigte sich bei Omalizumab-Patienten im Vergleich zur Placebo- oder Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität.

Ärztliche Gesamtbewertung der Wirksamkeit der Behandlung:

Eine ärztliche Gesamtbewertung wurde in fünf der oben angeführten Studien als eine umfassende Beurteilung der Asthma-Kontrolle durch den behandelnden Arzt durchgeführt. Der Arzt konnte PEF (exspiratorischer Peak-Flow), Tages- und Nachtsymptome, Gebrauch von Notfallmedikation, Spirometrie und Exazerbationen berücksichtigen. In allen fünf Studien wurde im Vergleich zu Placebo-Patienten ein signifikant größerer Teil der mit Omalizumab behandelten Patienten eingeschätzt, entweder eine merkliche Verbesserung oder eine völlige Kontrolle ihrer Asthma-Symptome erreicht zu haben.

*Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren*

Die grundlegenden Daten für die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in der Altersgruppe von 6 bis <12 Jahren stammen aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studie (Studie 7).

Studie 7 war eine placebokontrollierte Studie mit einer spezifischen Subgruppe (n=235) von Patienten nach derzeitiger Indikation, die mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (≥500 µg Fluticason-Äquivalent/Tag) und langwirksamen Beta-Agonisten behandelt wurden.

Eine klinisch signifikante Exazerbation wurde definiert als eine vom Prüfarzt klinisch beurteilte Verschlechterung der Asthmasymptome, die eine Verdopplung der Ausgangsdosis des inhalativen Kortikosteroids für mindestens 3 Tage und/oder einer Notfallbehandlung mit systemischen (oral oder intravenös) Kortikosteroiden für mindestens 3 Tage erforderte.

Bei der spezifischen Subgruppe von Patienten, die hoch dosierte inhalative Kortikosteroide erhielten, zeigte die Omalizumab-Gruppe eine statistisch signifikant niedrigere Rate an klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen als die Placebo-Gruppe. Nach 24 Wochen wurde bei der Betrachtung der Differenzen der Raten für die Omalizumab-Patienten eine um 34 % (Verhältnis der Raten 0,662, p = 0,047) geringere Rate im Verhältnis zu Placebo erzielt. Im zweiten doppelblinden, 28-wöchigen Behandlungszeitraum wurde bei der Betrachtung der Differenzen der Raten für die Omalizumab-Patienten eine um 63 % (Verhältnis der Raten 0,37, p <0,001) geringere Rate im Verhältnis zu Placebo erzielt.

Während der 52-wöchigen, doppelblinden Behandlung (bestehend aus der 24-wöchigen Phase mit konstanter Steroid-Dosis und der 28-wöchigen Phase mit angepasster Steroid-Dosis) zeigten die Differenzen der Raten zwischen den Behandlungsgruppen eine 50%ige (Verhältnis der Raten 0,504, p <0,001) Abnahme der Exazerbationen für Omalizumab-Patienten.

Die Omalizumab-Gruppe zeigte am Ende der 52-wöchigen Behandlung eine größere Abnahme des Gebrauchs von Beta-Agonisten als Notfallmedikation als die Placebo-Gruppe, auch wenn der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant war. In der Gesamtauswertung der Wirksamkeit nach 52-wöchiger, doppelblinder Behandlung war in der Untergruppe der schwer erkrankten Patienten mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und gleichzeitigen langwirksamen Beta-Agonisten der Anteil der Patienten mit „exzellentem“ Behandlungserfolg bei der Omalizumab-Gruppe höher als bei der Placebo-Gruppe. Die Anteile der Patienten mit „moderatem“ oder „schlechtem“ Behandlungserfolg waren in der Omalizumab-Gruppe geringer als bei der Placebo-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant (p <0,001). Bei den subjektiven Patientenbewertungen ihrer Lebensqualität gab es keine Unterschiede zwischen der Omalizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

*Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien an Patienten mit CRSwNP untersucht (Tabelle 7). Die Patienten erhielten Omalizumab oder Placebo subkutan alle 2 oder 4 Wochen (siehe Abschnitt 4.2). Alle Patienten erhielten während der gesamten Studie eine intranasale Mometason-Hintergrundtherapie. Ein vorheriger chirurgischer Eingriff an der Nasenhöhle oder den Nasennebenhöhlen oder die vorherige Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden war für den Einschluss in die Studien nicht erforderlich. Die Patienten erhielten 24 Wochen lang Omalizumab oder Placebo, gefolgt von einer 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase. Demografische Angaben und Charakteristika zu Studienbeginn, einschließlich allergischer Komorbiditäten, sind in Tabelle 6 beschrieben.

**Tabelle 6 Demografische Angaben und Charakteristika zu Studienbeginn in den Nasenpolypenstudien**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parameter** | **Nasenpolypenstudie 1**  **n=138** | **Nasenpolypenstudie 2**  **n=127** |
| Mittleres Alter (in Jahren) (SD) | 51,0 (13,2) | 50,1 (11,9) |
| % Männlich | 63,8 | 65,4 |
| Patienten mit systemischer Kortikosteroid-Behandlung im Vorjahr (%) | 18,8 | 26,0 |
| Bilateraler endoskopischer Nasenpolypenscore (NPS): Mittelwert (SD), Bereich 0-8 | 6,2 (1,0) | 6,3 (0,9) |
| Score für nasale Kongestion (NCS): Mittelwert (SD), Bereich 0-3 | 2,4 (0,6) | 2,3 (0,7) |
| Score des Geruchssinns: Mittelwert (SD), Bereich 0-3 | 2,7 (0,7) | 2,7 (0,7) |
| SNOT-22 Gesamtscore: Mittelwert (SD) Bereich 0-110 | 60,1 (17,7) | 59,5 (19,3) |
| Blut-Eosinophile (Zellen/µl): Mittelwert (SD) | 346,1 (284,1) | 334,6 (187,6) |
| Gesamt-IgE I.E./ml: Mittelwert (SD) | 160,9 (139,6) | 190,2 (200,5) |
| Asthma (%) | 53,6 | 60,6 |
| leicht (%) | 37,8 | 32,5 |
| mittelschwer (%) | 58,1 | 58,4 |
| schwer (%) | 4,1 | 9,1 |
| Aspirin-Intoleranz-Syndrom (%) | 19,6 | 35,4 |
| Allergische Rhinitis | 43,5 | 42,5 |

SD = Standardabweichung *(Standard Deviation)*; SNOT-22 = Sino-nasaler Ergebnistest, bestehend aus 22 Fragen *(Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire)*; IgE = Immunoglobulin E; I.E.= Internationale Einheiten. Bei NPS, NCS und SNOT-22 deuten höhere Werte auf einen höheren Schweregrad der Erkrankung hin.

Die co-primären Endpunkte waren der bilaterale Nasenpolypenscore (NPS) und der durchschnittliche tägliche Score für nasale Kongestion (NCS) in Woche 24. In den beiden Nasenpolypenstudien 1 und 2 zeigten sich bei Patienten, die Omalizumab erhielten, in Woche 24 statistisch signifikant größere Verbesserungen des NPS und des wöchentlichen Durchschnitts des NCS gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Patienten, die ein Placebo erhielten. Die Ergebnisse der Nasenpolypenstudien 1 und 2 sind in Tabelle 7 dargestellt.

**Tabelle 7 Veränderung der klinischen Scores der Nasenpolypenstudie 1, der Nasenpolypenstudie 2 und der gepoolten Daten gegenüber den Ausgangswerten in Woche 24**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Nasenpolypenstudie 1** | | **Nasenpolypenstudie 2** | | **Gepoolte Ergebnisse Nasenpolypen** | |
|  | **Placebo** | **Omalizumab** | **Placebo** | **Omalizumab** | **Placebo** | **Omalizumab** |
| n | 66 | 72 | 65 | 62 | 131 | 134 |
| Nasenpolypenscore |  | |  | |  | |
| Mittelwert des Ausgangswertes | 6,32 | 6,19 | 6,09 | 6,44 | 6,21 | 6,31 |
| Änderung des LS-Mittelwertes in Woche 24 | 0,06 | -1,08 | -0,31 | -0,90 | -0,13 | -0,99 |
| Differenz (95 %-KI) | -1,14 (-1,59; -0,69) | | -0,59 (-1,05; -0,12) | | -0,86 (-1,18; -0,54) | |
| p-Wert | <0,0001 | | 0,0140 | | <0,0001 | |
| 7-Tagesdurchschnitt des täglichen Scores für nasale Kongestion |  | |  | |  | |
| Mittelwert des Ausgangswertes | 2,46 | 2,40 | 2,29 | 2,26 | 2,38 | 2,34 |
| Änderung des LS-Mittelwertes in Woche 24 | -0,35 | -0,89 | -0,20 | -0,70 | -0,28 | -0,80 |
| Differenz (95 %-KI) | -0,55 (-0,84; -0,25) | | -0,50 (-0,80; -0,19) | | -0,52 (-0,73; -0,31) | |
| p-Wert | 0,0004 | | 0,0017 | | <0,0001 | |
| TNSS |  | |  | |  | |
| Mittelwert des Ausgangswertes | 9,33 | 8,56 | 8,73 | 8,37 | 9,03 | 8,47 |
| Änderung des LS-Mittelwertes in Woche 24 | -1,06 | -2,97 | -0,44 | -2,53 | -0,77 | -2,75 |
| Differenz (95 %-KI) | -1,91 (-2,85; -0,96) | | -2,09 (-3,00; -1,18) | | -1,98 (-2,63; -1,33) | |
| p-Wert | 0,0001 | | <0,0001 | | <0,0001 | |
| SNOT-22 |  | |  | |  | |
| Mittelwert des Ausgangswertes | 60,26 | 59,82 | 59,80 | 59,21 | 60,03 | 59,54 |
| Änderung des LS-Mittelwertes in Woche 24 | -8,58 | -24,70 | -6,55 | -21,59 | -7,73 | -23,10 |
| Differenz (95 %-KI) | -16,12 (-21,86; -10,38) | | -15,04 (-21,26; -8,82) | | -15,36 (-19,57; -11,16) | |
| p-Wert | <0,0001 | | <0,0001 | | <0,0001 | |
| (MID = 8,9) |  | |  | |  | |
| UPSIT |  | |  | |  | |
| Mittelwert des Ausgangswertes | 13,56 | 12,78 | 13,27 | 12,87 | 13,41 | 12,82 |
| Änderung des LS-Mittelwertes in Woche 24 | 0,63 | 4,44 | 0,44 | 4,31 | 0,54 | 4,38 |
| Differenz (95 %-KI) | 3,81 (1,38; 6,24) | | 3,86 (1,57; 6,15) | | 3,84 (2,17; 5,51) | |
| p-Wert | 0,0024 | | 0,0011 | | <0,0001 | |

LS = Methode der kleinsten Quadrate (*least-square*); KI = Konfidenzintervall; TNSS = Nasaler Gesamtsymptomscore *(Total nasal symptom score)*; SNOT-22 = Sino-nasaler Ergebnistest, bestehend aus 22 Fragen (*Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire*); UPSIT = Riechtest der Universität von Pennsylvania (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*); MID = Minimaler bedeutsamer Unterschied (*minimal important difference*).

**Abbildung 1 Durchschnittliche Veränderung des Scores für nasale Kongestion gegenüber dem Ausgangswert und durchschnittliche Veränderung des Nasenpolypenscores gegenüber dem Ausgangswert nach Behandlungsgruppe in den Nasenpolypenstudien 1 und 2**



**-1,25**

**-1,00**

**-0,75**

**-0,50**

**-0,25**

**-1,25**

**-1,00**

**-0,75**

**-0,50**

**-0,25**

Primäre Wirksamkeitsanalsye

**Ausgangswert**

Durchschnittliche Veränderung des Scores für nasale Kongestion gegenüber dem Ausgangswert

Durchschnittliche Veränderung des Nasenpolypenscores gegenüber dem Ausgangswert

**Ausgangswert**

Sekundäre Wirksamkeitsanalyse

Sekundäre Wirksamkeitsanalyse

Primäre Wirksamkeitsanalyse

**0,00**

**0,00**

**0,25**

**0,25**

**Woche**

**Woche**

**24**

**20**

**16**

**12**

**8**

**4**

**4**

**8**

**12**

**16**

**20**

**24**

Studie 2 / Placebo (n=65)

Studie 2 / Omalizumab (n=62)

Studie 2 / Placebo (n=65)

Studie 2 / Omalizumab (n=62)

Studie 1 / Placebo (n=66)

Studie 1 / Omalizumab (n=72)

Studie 1 / Placebo (n=66)

Studie 1 / Omalizumab (n=72)

In einer präspezifizierten gepoolten Analyse der Notfallbehandlung (systemische Kortikosteroide für 3 aufeinander folgende Tage oder nasale Polypektomie) während der 24-wöchigen Behandlungsdauer war der Anteil der Patienten, die eine Notfallbehandlung benötigten, bei Omalizumab im Vergleich zu Placebo niedriger (2,3 % gegenüber 6,2 %). Das relative Risiko (*odds ratio*) einer Notfallbehandlung bei Omalizumab im Vergleich zu Placebo betrug 0,38 (95 %-KI: 0,10; 1,49). In beiden Studien wurden keine sino-nasalen Eingriffe berichtet.

Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Omalizumab bei Patienten mit CRSwNP, die an den Nasenpolypenstudien 1 und 2 teilgenommen hatten, wurden in einer Open-Label-Extension-Studie untersucht. Die Wirksamkeitsdaten aus dieser Studie deuten darauf hin, dass der klinische Nutzen, der sich in Woche 24 einstellte, bis Woche 52 anhielt. Die Sicherheitsdaten stimmten insgesamt mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Omalizumab überein.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Omalizumab wurde an erwachsenen und jugendlichen Patienten mit allergischem Asthma untersucht sowie bei erwachsenen Patienten mit CRSwNP. Die allgemeinen pharmakokinetischen Eigenschaften von Omalizumab sind in diesen Patientengruppen vergleichbar.

Resorption

Nach subkutaner Verabreichung wird Omalizumab mit einer durchschnittlichen absoluten Bioverfügbarkeit von 62 % resorbiert. Nach einer einzelnen subkutanen Dosis bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit Asthma wurde Omalizumab langsam resorbiert und erreichte eine maximale Serumkonzentration nach durchschnittlich 7‑8 Tagen. Die Pharmakokinetik von Omalizumab verläuft bei Dosen von mehr als 0,5 mg/kg linear. Nach mehreren Dosen Omalizumab waren die Flächen unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve von Tag 0 bis Tag 14 unter Steady-State-Bedingungen bis zu 6-fach höher als nach der ersten Dosis.

Die Verabreichung von Xolair, hergestellt als lyophilisierte oder flüssige Formulierung, ergab ähnliche Serumkonzentrations-Kinetiken von Omalizumab.

Verteilung

*In vitro* bildet Omalizumab mit IgE Komplexe von begrenzter Größe. Komplexe, die ausfallen, und Komplexe mit einem Molekulargewicht von mehr als einer Million Dalton wurden weder *in vitro* noch *in vivo* beobachtet. Das scheinbare Verteilungsvolumen betrug bei Patienten nach einer subkutanen Verabreichung 78 ± 32 ml/kg.

Elimination

Die Clearance von Omalizumab ist sowohl mit Clearance-Prozessen von IgG als auch mit Clearance über spezifische Bindung und Komplexbildung mit seinem Zielliganden IgE verbunden. Elimination von IgG über die Leber umfasst den Abbau im retikuloendothelialen System und in Endothelzellen. Intaktes IgG wird auch in die Galle sezerniert. Bei Asthma-Patienten betrug die mittlere Halbwertszeit für die Elimination von Omalizumab aus dem Serum 26 Tage, mit einer scheinbaren mittleren Clearance von 2,4  1,1 ml/kg/Tag. Außerdem führte ein doppeltes Körpergewicht näherungsweise zu einer doppelten scheinbaren Clearance.

Besondere Patientengruppen

*Alter, ethnische Herkunft, Geschlecht, Body-Mass-Index*

Die Pharmakokinetik von Omalizumab wurde in verschiedenen Populationen analysiert, um Effekte von demografischen Besonderheiten zu bewerten. Die Analyse dieser begrenzten Daten deutet darauf hin, dass keine Dosisanpassungen bezüglich Alter (6 bis 76 Jahre für Patienten mit allergischem Asthma; 18 bis 75 Jahre für Patienten mit CRSwNP), ethnischer Herkunft, Geschlecht oder Body-Mass-Index benötigt werden (siehe Abschnitt 4.2).

*Renale und hepatische Störungen*

Es gibt keine Daten zur Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik bei Patienten mit renalen oder hepatischen Störungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die Sicherheit von Omalizumab wurde an Cynomolgusaffen untersucht, da Omalizumab an Cynomolgus- und humanes IgE mit ähnlicher Affinität bindet. Antikörper gegen Omalizumab wurden bei manchen Affen nach einer wiederholten subkutanen oder intravenösen Verabreichung gefunden. Jedoch wurde keine offensichtliche Toxizität wie eine durch Immunkomplexe vermittelte Erkrankung oder eine Komplement-abhängige Zytotoxizität gesehen. Es gab bei Cynomolgusaffen keine Hinweise auf eine anaphylaktische Reaktion aufgrund von Mastzelldegranulation.

Die chronische Anwendung von Omalizumab in Dosierungen von bis zu 250 mg/kg (mindestens das 14-Fache der höchsten empfohlenen klinischen Dosierung in mg/kg gemäß der empfohlenen Dosistabelle) wurde von nicht-humanen Primaten gut vertragen (sowohl bei erwachsenen als auch bei juvenilen Tieren), mit Ausnahme einer dosis- und altersabhängigen Verminderung der Plättchenzahl, mit einer höheren Empfindlichkeit bei Jungtieren. Die Serumkonzentration, die bei erwachsenen Cynomolgusaffen für einen 50%igen Abfall der Plättchenzahl vom Basiswert nötig war, war etwa 4- bis 20-fach höher als die zu erwartende maximale klinische Serumkonzentration. Außerdem wurden bei Cynomolgusaffen akute Hämorrhagie und Entzündung an der Injektionsstelle beobachtet.

Formale Karzinogenitätsstudien wurden mit Omalizumab nicht durchgeführt.

In Reproduktionsstudien an Cynomolgusaffen zeigten subkutane Dosen bis zu 75 mg/kg pro Woche (mindestens das 8-Fache der höchsten empfohlenen klinischen Dosierung in mg/kg über einen Zeitraum von 4 Wochen), die während der Organogenese verabreicht wurden, keine Toxizität bei den Muttertieren, Embryotoxizität oder Teratogenität. Außerdem wurden bei einer Verabreichung während der späten Schwangerschaftsphase, der Entbindung und des Stillens keine nachteiligen Effekte auf das fetale oder neonatale Wachstum beobachtet.

Omalizumab wird in die Muttermilch von Cynomolgusaffen sezerniert. Die Spiegel von Omalizumab in der Milch betrugen 0,15 % der mütterlichen Serumkonzentration.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Pulver

Saccharose

Histidin

Histidinhydrochlorid-Monohydrat

Polysorbat 20

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre.

Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels wurde für 8 Stunden bei 2 °C – 8 °C und für 4 Stunden bei 30 °C gezeigt.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte das Arzneimittel unmittelbar nach der Rekonstitution verbraucht werden. Falls es nicht unmittelbar verbraucht wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 8 Stunden bei 2 °C – 8 °C oder 2 Stunden bei 25 °C betragen.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchstechflasche für Pulver: Durchstechflasche aus klarem, farblosem Glas, Typ I, mit einem Butylgummistopfen und einer grauen Flip-off-Kappe.

Lösungsmittelampulle: Klare, farblose Typ-I-Glasampulle mit 2 ml Wasser für Injektionszwecke.

Die Packung enthält eine Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und eine Ampulle mit Wasser für Injektionszwecke.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Xolair 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung wird in einer Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch geliefert.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte das Arzneimittel unmittelbar nach der Rekonstitution verbraucht werden (siehe Abschnitt 6.3).

Das lyophilisierte Arzneimittel benötigt 15–20 Minuten, um sich komplett aufzulösen, in manchen Fällen kann es auch länger dauern. Das vollständig rekonstituierte Arzneimittel ist klar bis leicht opaleszierend, farblos bis schwach bräunlich-gelb, mit wenigen kleinen Blasen oder Schaum am Rand der Durchstechflasche. Wegen der Viskosität des rekonstituierten Arzneimittels muss auf das komplette Aufziehen des Arzneimittels aus der Durchstechflasche geachtet werden, bevor Luft oder überschüssige Lösung aus der Spritze gedrückt wird, um 0,6 ml zu erhalten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/319/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Oktober 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Juni 2015

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 150 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Durchstechflasche enthält 150 mg Omalizumab\*.

Nach der Rekonstitution enthält eine Durchstechflasche 125 mg/ml Omalizumab (150 mg in 1,2 ml).

\*Omalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der in einer Säugetier-Zelllinie aus dem Ovar des chinesischen Hamsters (CHO) durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver: weißes bis cremefarbenes Lyophilisat

Lösungsmittel: klare und farblose Lösung

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Allergisches Asthma

Xolair wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 bis <12 Jahre).

Die Behandlung mit Xolair sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 4.2).

*Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)*

Xolair wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder *In-vitro*-Reaktivitätgegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 <80 %) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem langwirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten.

*Kinder (6 bis <12 Jahre)*

Xolair wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder *In-vitro*-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem langwirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

Xolair wird als Zusatztherapie zu intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen (ab 18 Jahren) mit schwerer CRSwNP angewendet, bei denen durch eine Therapie mit INCS keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt wird.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

Xolair wird als Zusatztherapie für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika angewendet.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung mit der Diagnose und der Behandlung von schwerem persistierendem Asthma, chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) oder chronischer spontaner Urtikaria haben.

Dosierung

*Allergisches Asthma und chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)*

Die Dosierung bei allergischem Asthma und CRSwNP folgt den gleichen Dosierungsprinzipien. Die geeignete Dosierung und Häufigkeit der Anwendung von Omalizumab bei diesen Erkrankungen wird anhand des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts (kg) bestimmt. Zur Dosisfestlegung ist es erforderlich, vor der ersten Anwendung den IgE-Wert des Patienten mit einem handelsüblichen Gesamt-Serum-IgE-Test zu bestimmen. Basierend auf diesen Messungen können pro Verabreichung 75 bis 600 mg Omalizumab in Form von 1 bis 4 Injektionen benötigt werden.

Für Patienten mit allergischem Asthma mit einem IgE-Basiswert unter 76 I.E./ml war ein Nutzen weniger wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1). Verschreibende Ärzte sollten vor Beginn der Therapie sicherstellen, dass erwachsene und jugendliche Patienten mit einem IgE-Wert unter 76 I.E./ml und Kinder (6 bis <12 Jahre) mit einem IgE-Wert unter 200 I.E./ml eine eindeutige *In-vitro*-Reaktivität(RAST) gegenüber einem ganzjährig auftretenden Allergen zeigen.

Siehe Tabelle 1 für das Umrechnungsschema und Tabellen 2 und 3 zur Dosisbestimmung.

Patienten, deren IgE-Basiswert oder Körpergewicht in Kilogramm außerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle liegen, sollten nicht mit Omalizumab behandelt werden.

Die empfohlene Maximaldosis beträgt 600 mg Omalizumab alle zwei Wochen.

**Tabelle 1 Umrechnung der Dosierung auf die Anzahl der Durchstechflaschen, die Anzahl der Injektionen und die Gesamtinjektionsmenge pro Verabreichung**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Dosis (mg) | Anzahl der Durchstechflaschen | | | Anzahl der Injektionen | Gesamtinjektionsmenge (ml) | |
|  | 75 mg a | | 150 mg b |  |  | |
| 75 | 1c | | 0 | 1 | 0,6 | |
| 150 | 0 | | 1 | 1 | 1,2 | |
| 225 | 1c | | 1 | 2 | 1,8 | |
| 300 | 0 | | 2 | 2 | 2,4 | |
| 375 | 1c | | 2 | 3 | 3,0 | |
| 450 | 0 | 3 | | 3 | | 3,6 |
| 525 | 1c | 3 | | 4 | | 4,2 |
| 600 | 0 | 4 | | 4 | | 4,8 |
| a 0,6 ml = Maximalmenge pro Durchstechflasche (Xolair 75 mg). | | | | | | |
| b 1,2 ml = Maximalmenge pro Durchstechflasche (Xolair 150 mg). | | | | | | |
| c oder 0,6 ml aus einer 150 mg Durchstechflasche. | | | | | | |

**Tabelle 2 VERABREICHUNG ALLE 4 WOCHEN. Dosierung von Omalizumab (Milligramm pro Dosis) bei subkutaner Injektion alle 4 Wochen**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Körpergewicht (kg)** | | | | | | | | | |
| **IgE- Basiswert (I.E./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 |  |  |  |  | VERABREICHUNG ALLE 2 WOCHEN  SIEHE TABELLE 3 | | | | |  |
| >900-1 000 |  |  |  |  |  |
| >1 000-1 100 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

\*Körpergewichte unter 30 kg wurden in den Zulassungsstudien zu CRSwNP nicht untersucht.

**Tabelle 3 VERABREICHUNG ALLE 2 WOCHEN. Dosierung von Omalizumab (Milligramm pro Dosis) bei subkutaner Injektion alle 2 Wochen**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Körpergewicht (kg)** | | | | | | | | | | | |
| **IgE- Basiswert (I.E./ml)** | 20‑  25\* | >25‑  30\* | >30‑  40 | >40‑  50 | >50‑  60 | >60‑  70 | >70‑  80 | >80‑  90 | >90- 125 | | >125- 150 | |
| 30‑100 | VERABREICHUNG ALLE 4 WOCHEN  SIEHE TABELLE 2 | | | | |  |  |  |  | |  | |
| >100‑200 |  |  |  |  | |  | |
| >200‑300 |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | 375 | |
| >300‑400 |  |  |  |  |  |  |  |  | 450 | | 525 | |
| >400‑500 |  |  |  |  |  |  | 375 | 375 | 525 | | 600 | |
| >500‑600 |  |  |  |  |  | 375 | 450 | 450 | 600 | |  | |
| >600‑700 |  | 225 |  |  | 375 | 450 | 450 | 525 |  | |  | |
| >700‑800 | 225 | 225 | 300 | 375 | 450 | 450 | 525 | 600 |  | |  | |
| >800‑900 | 225 | 225 | 300 | 375 | 450 | 525 | 600 |  |  | |  | |
| >900-1 000 | 225 | 300 | 375 | 450 | 525 | 600 |  |  |  | |  | |
| >1 000-1 100 | 225 | 300 | 375 | 450 | 600 |  |  |  |  | |  | |
| >1 100-1 200 | 300 | 300 | 450 | 525 | 600 | Unzureichende Datenlage für Dosisempfehlung | | | | | | |
| >1 200-1 300 | 300 | 375 | 450 | 525 |  |  |  |  | |  | |  |
| >1 300-1 500 | 300 | 375 | 525 | 600 |  |  |  |  | |  | |  |

\*Körpergewichte unter 30 kg wurden in den Zulassungsstudien zu CRSwNP nicht untersucht.

*Therapiedauer, Überwachung und Dosisanpassung*

*Allergisches Asthma*

Xolair ist angezeigt für die Langzeitbehandlung. Klinische Studien zeigten, dass es mindestens 12‑16 Wochen dauert, bis die Behandlung eine Wirkung zeigt. 16 Wochen nach Beginn der Therapie mit Xolair sollte bei den Patienten die Wirksamkeit der Behandlung durch den Arzt überprüft werden, bevor weitere Injektionen verabreicht werden. Nach dem 16-Wochen-Zeitpunkt oder auch später sollte die Entscheidung zur Weiterbehandlung auf einer merklichen Verbesserung der gesamten Asthma-Kontrolle basieren (siehe Abschnitt 5.1, Ärztliche Gesamtbewertung der Wirksamkeit der Behandlung).

*Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)*

In klinischen Studien zu CRSwNP wurden nach 4 Wochen Veränderungen im Nasenpolypenscore (NPS) und im Score für nasale Kongestion (NCS) beobachtet. Die Notwendigkeit, die Therapie fortzusetzen, sollte auf Grundlage des Schweregrades der Erkrankung des Patienten und des Grades der Symptomkontrolle in regelmäßigen Abständen neu bewertet werden.

*Allergisches Asthma und chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)*

Ein Absetzen der Behandlung führt im Allgemeinen zu einer Rückkehr zu erhöhten Werten von freiem IgE und den damit verbundenen Symptomen. Der Gesamt-IgE-Spiegel ist während der Behandlung erhöht und bleibt bis zu einem Jahr nach Absetzen der Behandlung erhöht. Deshalb kann eine erneute Messung des IgE-Spiegels während der Behandlung nicht als Richtwert für die Dosisfestsetzung verwendet werden. Die Dosisfestsetzung nach Unterbrechungen der Behandlung um weniger als ein Jahr muss anhand der Serum-IgE-Spiegel erfolgen, die bei der ursprünglichen Dosisfestsetzung ermittelt wurden. Die Gesamt-Serum-IgE-Spiegel sollten für die Dosisfestsetzung erneut bestimmt werden, wenn die Behandlung für ein Jahr oder länger unterbrochen wurde.

Bei erheblichen Veränderungen des Körpergewichts sollte die Dosis angepasst werden (siehe Tabellen 2 und 3).

*Chronische spontane Urtikaria (csU)*

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg als subkutane Injektion alle vier Wochen.

Verordnenden Ärzten wird geraten, die Notwendigkeit der Fortsetzung der Therapie in regelmäßigen Abständen neu zu überprüfen.

Die Erfahrung aus klinischen Studien mit einer Langzeitbehandlung in diesem Anwendungsgebiet ist in Abschnitt 5.1 beschrieben.

*Spezielle Patientengruppen*

*Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Omalizumab bei Patienten über 65 Jahren vor, aber es gibt keine Hinweise, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung erforderlich ist als bei jüngeren erwachsenen Patienten.

*Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion*

Es wurden keine Studien zum Einfluss einer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Omalizumab durchgeführt. Da bei klinischen Dosen die Omalizumab-Clearance durch das retikuloendotheliale System (RES) bei Weitem überwiegt, ist eine Beeinflussung durch eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion unwahrscheinlich. Obwohl keine besondere Dosisanpassung für diese Patienten empfohlen wird, muss die Anwendung von Omalizumab mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in der Behandlung von allergischem Asthma bei Patienten unter 6 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in der Behandlung von CRSwNP bei Patienten unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in der Behandlung von csU bei Patienten unter 12 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung. Omalizumab darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Dosen von mehr als 150 mg (Tabelle 1) sollten auf zwei oder mehr Injektionsstellen verteilt werden.

Die Verabreichung von Xolair Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung ist nur durch medizinisches Fachpersonal vorgesehen.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und auch im Abschnitt „Informationen für medizinisches Fachpersonal“ der Gebrauchsinformation.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemein

Omalizumab ist nicht angezeigt für die Behandlung von akuten Asthma-Exazerbationen, akuten Bronchospasmen oder eines Status asthmaticus.

Omalizumab wurde nicht untersucht bei Patienten mit Hyper-Immunglobulin-E-Syndrom oder allergischer bronchopulmonarer Aspergillose oder zur Vorbeugung von anaphylaktischen Reaktionen, einschließlich durch Nahrungsmittelallergien, atopischer Dermatitis oder allergischer Rhinitis ausgelöster Anaphylaxien. Omalizumab ist für die Behandlung dieser Zustände nicht angezeigt.

Die Therapie mit Omalizumab wurde bei Patienten mit Autoimmunkrankheiten, immunkomplexvermittelten Erkrankungen sowie mit vorgeschädigter Niere oder Leber (siehe Abschnitt 4.2) nicht untersucht. Bei der Verabreichung von Omalizumab an diese Patienten ist Vorsicht geboten.

Nach Beginn der Therapie von allergischem Asthma oder CRSwNP mit Omalizumab wird ein plötzliches Absetzen von systemischen oder inhalativen Kortikosteroiden nicht empfohlen. Eine Reduktion der Kortikosteroide sollte unter ärztlicher Aufsicht erfolgen und muss gegebenenfalls stufenweise durchgeführt werden.

Erkrankungen des Immunsystems

*Allergische Reaktionen Typ I*

Bei der Anwendung von Omalizumab können lokale oder systemische allergische Reaktionen vom Typ I einschließlich Anaphylaxie und anaphylaktischem Schock auftreten. Diese können sogar nach einer längeren Behandlungsdauer eintreten. Allerdings traten die meisten dieser Reaktionen innerhalb von 2 Stunden nach der ersten und den folgenden Injektionen von Omalizumab auf, aber manche ereigneten sich nach mehr als 2 Stunden und sogar nach mehr als 24 Stunden nach der Injektion. Die meisten anaphylaktischen Reaktionen traten bei den ersten 3 Anwendungen von Omalizumab auf. Anaphylaxie in der Vorgeschichte, die nicht im Zusammenhang mit Omalizumab stand, kann einen Risikofaktor für das Auftreten von Anaphylaxie nach Verabreichung von Omalizumab darstellen. Daher sollten immer Arzneimittel für die Behandlung einer anaphylaktischen Reaktion zum sofortigen Einsatz nach der Verabreichung von Omalizumab vorhanden sein. Tritt eine anaphylaktische oder eine andere schwerwiegende allergische Reaktion auf, muss die Verabreichung von Omalizumab sofort abgebrochen und eine angemessene Therapie eingeleitet werden. Die Patienten müssen darüber informiert werden, dass solche Reaktionen möglich sind und sofortige medizinische Behandlung erforderlich ist, wenn allergische Reaktionen auftreten.

In klinischen Studien wurden bei einer geringen Anzahl von Patienten Antikörper gegen Omalizumab nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.8). Die klinische Relevanz von Anti-Omalizumab-Antikörpern ist noch nicht gut verstanden.

*Serumkrankheit*

Bei Patienten, die mit humanisierten monoklonalen Antikörpern wie Omalizumab behandelt wurden, wurden Serumkrankheit und Serumkrankheit-ähnliche Reaktionen, die verzögerte allergische Typ-III-Reaktionen sind, festgestellt. Der vermutliche pathophysiologische Mechanismus beinhaltet die Bildung von Immunkomplexen und deren Ausfällung aufgrund der Entstehung von Antikörpern gegen Omalizumab. Das Auftreten der Symptome erfolgte typischerweise 1‑5 Tage nach Verabreichung der ersten oder einer der folgenden Injektionen, aber auch nach längerer Dauer der Behandlung. Typische Symptome der Serumkrankheit sind Arthritis/Arthralgien, Ausschlag (Urtikaria oder andere Formen), Fieber und Lymphadenopathie. Zur Vorbeugung oder Behandlung dieser Erkrankung können Antihistaminika und Kortikosteroide verwendet werden. Patienten sollen angehalten werden, sämtliche vermuteten Symptome zu melden.

*Churg-Strauss-Syndrom und hypereosinophiles Syndrom*

Patienten mit schwerem allergischem Asthma können selten ein systemisches hypereosinophiles Syndrom oder eine allergische eosinophile granulomatöse Vaskulitis (Churg-Strauss-Syndrom) aufweisen, die beide üblicherweise mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.

In seltenen Fällen können Patienten, die mit Arzneimitteln gegen Asthma einschließlich Omalizumab behandelt werden, eine systemische Eosinophilie oder Vaskulitis aufweisen oder entwickeln. Diese Ereignisse sind häufig mit der Reduktion einer oralen Kortikosteroid-Therapie vergesellschaftet.

Bei diesen Patienten sollten Ärzte mit der Entwicklung einer ausgeprägten Eosinophilie, eines vaskulitischen Exanthems, einer Verschlechterung pulmonaler Symptome, Anomalien der Nasennebenhöhlen, kardialen Komplikationen und/oder einer Neuropathie rechnen.

Das Absetzen von Omalizumab sollte bei allen schwerwiegenden Fällen der oben erwähnten Erkrankungen des Immunsystems in Erwägung gezogen werden.

Parasitäre (Wurm-)Infektionen

IgE kann in die Immunantwort auf manche Wurminfektionen involviert sein. In einer placebokontrollierten Studie an Patienten mit chronischem hohem Risiko für eine Wurminfektion zeigte sich bei allergischen Patienten ein geringer Anstieg der Infektionsrate unter Omalizumab, obgleich der Verlauf, die Schwere und das Ansprechen auf die Behandlung der Infektion unverändert waren. Die Häufigkeit der Wurminfektionen war im gesamten klinischen Programm, das nicht dafür ausgelegt war, solche Infektionen zu erfassen, kleiner als 1 von 1 000 Patienten. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine Wurminfektion kann jedoch Vorsicht geboten sein, insbesondere bei Reisen in Gebiete mit endemischen Wurminfektionen. Wenn Patienten nicht auf die empfohlene Anti-Wurmbehandlung ansprechen, sollte ein Absetzen der Behandlung mit Omalizumab erwogen werden.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Da IgE an der Immunantwort auf manche Wurminfektionen beteiligt sein kann, kann Omalizumab indirekt die Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Behandlung von Wurm- oder anderen parasitären Infektionen verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Cytochrom-P450-Enzyme, Austausch-Pumpen und proteinbindende Mechanismen sind nicht an der Clearance von Omalizumab beteiligt; deshalb besteht nur eine geringe Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen. Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen von Arzneimitteln oder Impfstoffen mit Omalizumab durchgeführt. Aus pharmakologischer Sicht besteht kein Grund, Wechselwirkungen von üblicherweise zur Behandlung von Asthma, CRSwNP oder csU verschriebenen Arzneimitteln mit Omalizumab zu erwarten.

Allergisches Asthma

In klinischen Studien wurde Omalizumab im Allgemeinen zusammen mit inhalativen und oralen Kortikosteroiden, inhalativen kurz- und langwirksamen Beta-Agonisten, Leukotrien-Rezeptorantagonisten, Theophyllinen und oralen Antihistaminika eingesetzt. Es gab keine Anzeichen, dass die Sicherheit von Omalizumab in Kombination mit diesen anderen, allgemein gegen Asthma verwendeten Arzneimitteln verändert war. Es sind begrenzte Daten zur Anwendung von Omalizumab in Kombination mit spezifischer Immuntherapie (Hyposensibilisierungstherapie) vorhanden. In einer klinischen Studie, in der Omalizumab zusammen mit einer Immuntherapie angewendet wurde, wurde festgestellt, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in Kombination mit einer spezifischen Immuntherapie nicht verschieden war von der von Omalizumab allein.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

In klinischen Studien wurde Omalizumab in Verbindung mit intranasalem Mometasonspray gemäß Protokoll angewendet. Andere, häufig angewendete Begleitmedikationen umfassten andere intranasale Kortikosteroide, Bronchodilatatoren, Antihistaminika, Leukotrienrezeptorantagonisten, Adrenergika/Sympathomimetika und lokale Nasenanästhetika. Es gab keinen Hinweis darauf, dass die Sicherheit von Omalizumab durch die gleichzeitige Anwendung dieser häufig angewendeten Arzneimittel verändert war.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

In klinischen Studien zur csU wurde Omalizumab gemeinsam mit Antihistaminika (Anti-H1, Anti-H2) und Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten (LTRAs) angewendet. Es gab keinen Hinweis darauf, dass die Sicherheit von Omalizumab bei gemeinsamer Anwendung mit diesen Arzneimitteln gegenüber dem bekannten Sicherheitsprofil bei allergischem Asthma verändert war. Darüber hinaus zeigte sich in einer Analyse der Populationspharmakokinetik kein relevanter Effekt von H2-Antihistaminika und LTRAs auf die Pharmakokinetik von Omalizumab (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Klinische Studien zur csU schlossen einige Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren ein, die Omalizumab gemeinsam mit Antihistaminika (Anti-H1, Anti-H2) und LTRAs erhalten haben. Es wurden keine Studien mit Kindern unter 12 Jahren durchgeführt.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Die überschaubare Menge an Daten über schwangere Frauen (zwischen 300 und 1 000 Schwangerschaftsverläufe), die auf einem Schwangerschaftsregister und Spontanberichten nach dem Inverkehrbringen basieren, zeigen keine Hinweise auf Fehlbildungen oder fötale/neonatale Toxizität. Eine prospektive Schwangerschafts-Registerstudie (EXPECT) an 250 schwangeren Frauen mit Asthma, die mit Omalizumab behandelt wurden, zeigte, dass die Prävalenz der wesentlichen kongenitalen Fehlbildungen zwischen EXPECT-Patientinnen und Asthma-Patientinnen allgemein (mittelschweres und schweres Asthma) vergleichbar war (8,1 % vs. 8,9 %). Die Interpretation der Daten kann aufgrund methodischer Einschränkungen, einschließlich einer geringen Stichprobengröße und eines nicht-randomisierten Designs, beeinträchtigt sein.

Omalizumab durchdringt die Plazentaschranke. Allerdings ergaben tierexperimentelle Studien keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen bezogen auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Omalizumab wurde mit altersabhängiger Abnahme von Blutplättchen bei nicht-humanen Primaten in Verbindung gebracht, mit einer höheren relativen Empfindlichkeit bei Jungtieren (siehe Abschnitt 5.3).

Bei klinischer Notwendigkeit kann die Anwendung von Omalizumab während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Immunglobuline G (IgGs) sind in der Muttermilch vorhanden und daher ist davon auszugehen, dass Omalizumab in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden Daten von nicht-humanen Primaten zeigten, dass Omalizumab in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

Die EXPECT-Studie mit 154 Säuglingen, die während der Schwangerschaft und durch das Stillen Omalizumab ausgesetzt waren, zeigte keine negativen Auswirkungen auf das gestillte Kind. Die Interpretation der Daten kann aufgrund methodischer Einschränkungen, einschließlich einer geringen Stichprobengröße und eines nicht-randomisierten Designs, beeinträchtigt sein.

Oral verabreichte Immunglobulin-G-Proteine unterliegen im Darm einer Proteolyse und haben eine geringe Bioverfügbarkeit. Es sind keine Auswirkungen auf die gestillten Neugeborenen/Säuglinge zu erwarten. Folglich kann bei klinischer Notwendigkeit die Anwendung von Omalizumab während der Stillzeit in Betracht gezogen werden.

Fertilität

Es liegen keine Fertilitätsdaten für Omalizumab beim Menschen vor. In eigens geplanten präklinischen Fertilitätsstudien an nicht-humanen Primaten, einschließlich Fortpflanzungsstudien, wurde nach wiederholter Gabe von Omalizumab mit Dosierungen von bis zu 75 mg/kg keine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität beobachtet. Des Weiteren wurden in einer separaten präklinischen Genotoxizitätsstudie keine genotoxischen Effekte beobachtet.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Omalizumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Allergisches Asthma und chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

*Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Während der klinischen Studien zu allergischem Asthma mit Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwellungen, Erythem und Pruritus. In klinischen Studien mit Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Fieber und Schmerzen im Oberbauch. Die Schwere der meisten Reaktionen war leicht bis mittelschwer. In klinischen Studien zu CRSwNP mit Patienten ≥18 Jahren waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Schwindel, Arthralgie, Schmerzen im Oberbauch und Reaktionen an der Injektionsstelle.

*Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen*

In Tabelle 4 sind gemäß MedDRA-Organklassen und Häufigkeiten die Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien in der mit Xolair behandelten gesamthaft überwachten Population mit allergischem Asthma und CRSwNP auftraten. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1 000, <1/100), selten (1/10 000, <1/1 000) und sehr selten (<1/10 000). Reaktionen, die nach der Markteinführung gemeldet wurden, sind mit der Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) aufgeführt.

**Tabelle 4 Nebenwirkungen bei allergischem Asthma und CRSwNP**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | |
| Gelegentlich | Pharyngitis |
| Selten | Parasitäre Infektion |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | |
| Nicht bekannt | Idiopathische Thrombozytopenie, einschließlich schwerer Fälle |
| **Erkrankungen des Immunsystems** | |
| Selten | Anaphylaktische Reaktion, andere schwerwiegende allergische Zustände, Bildung von Anti-Omalizumab-Antikörpern |
| Nicht bekannt | Serumkrankheit, eventuell mit Fieber und Lymphadenopathie |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | |
| Häufig | Kopfschmerzen\* |
| Gelegentlich | Synkope, Parästhesie, Schläfrigkeit, Schwindel# |
| **Gefäßerkrankungen** | |
| Gelegentlich | Orthostasesyndrom, Flush |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | |
| Gelegentlich | Allergischer Bronchospasmus, Husten |
| Selten | Larynxödem |
| Nicht bekannt | Allergische granulomatöse Vaskulitis (Churg-Strauss-Syndrom) |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | |
| Häufig | Schmerzen im Oberbauch\*\*,# |
| Gelegentlich | Dyspeptische Anzeichen und Symptome, Diarrhö, Übelkeit |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | |
| Gelegentlich | Photosensibilität, Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus |
| Selten | Angioödem |
| Nicht bekannt | Haarausfall |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | |
| Häufig | Arthralgie† |
| Selten | Systemischer Lupus erythematodes (SLE) |
| Nicht bekannt | Muskelschmerzen, Gelenkschwellung |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | |
| Sehr häufig | Fieber\*\* |
| Häufig | Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schwellung, Erythem, Schmerzen, Pruritus |
| Gelegentlich | Grippeähnliches Krankheitsbild, Anschwellen der Arme, Gewichtszunahme, Müdigkeit |

\*: Sehr häufig bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren

\*\*: Bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren

#: Häufig in Studien zu Nasenpolypen

†: Häufigkeit nicht bekannt in Studien zu allergischem Asthma

Chronische spontane Urtikaria (csU)

*Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Omalizumab wurden mit Dosen von 75 mg, 150 mg und 300 mg alle vier Wochen bei 975 csU-Patienten untersucht; 242 dieser Patienten erhielten Placebo. Insgesamt wurden 733 Patienten bis zu 12 Wochen lang mit Omalizumab behandelt und 490 Patienten bis zu 24 Wochen lang. Davon wurden 412 Patienten für bis zu 12 Wochen und 333 Patienten bis zu 24 Wochen lang mit der 300‑mg-Dosis behandelt.

*Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen*

Eine separate Tabelle (Tabelle 5) zeigt die Nebenwirkungen in der Indikation csU infolge von Unterschieden in der Dosis und den Behandlungsgruppen (mit deutlichen Unterschieden bezüglich Risikofaktoren, Komorbiditäten, Begleitmedikationen und Alter [z. B. schlossen Asthma-Studien Kinder im Alter von 6‑12 Jahren ein]).

Tabelle 5 enthält eine Auflistung der Nebenwirkungen (Ereignisse, die bei ≥1 % der Patienten in jeder Behandlungsgruppe auftraten und ≥2 % häufiger in den Omalizumab-Behandlungsgruppen beobachtet wurden als unter Placebo (nach medizinischer Auswertung)), die in den drei zusammengefassten Phase-III-Studien unter 300 mg verzeichnet wurden. Die aufgelisteten Nebenwirkungen sind in zwei Gruppen unterteilt: Nebenwirkungen, die während des 12‑wöchigen bzw. des 24‑wöchigen Behandlungszeitraums registriert wurden.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit geordnet. Die jeweiligen Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen beruhen auf der folgenden Konvention: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1 000, <1/100); selten (≥1/10 000, <1/1 000); sehr selten (<1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 5 Nebenwirkungen aus der zusammengefassten csU-Sicherheitsdatenbank (Tag 1 bis Woche 24) unter 300 mg Omalizumab**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **12-Wochen** | **Zusammengefasste Omalizumab-Studien 1, 2 und 3** | | **Häufigkeitskategorie** |
| Placebo n=242 | 300 mg n=412 |  | |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | |
| Sinusitis | 5 (2,1 %) | 20 (4,9 %) | Häufig | |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | | | |
| Kopfschmerzen | 7 (2,9 %) | 25 (6,1 %) | Häufig | |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | | |
| Arthralgie | 1 (0,4 %) | 12 (2,9 %) | Häufig | |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | | |
| Reaktionen an der Injektionsstelle\* | 2 (0,8 %) | 11 (2,7 %) | Häufig | |
| **24-Wochen** | **Zusammengefasste Omalizumab-Studien**  **1 und 3** | | **Häufigkeitskategorie** |
| Placebo n=163 | 300 mg n=333 |  | |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | |
| Infektionen der oberen Atemwege | 5 (3,1 %) | 19 (5,7 %) | Häufig | |

\*Trotz eines nicht erreichten Unterschiedes von 2 % im Vergleich zu Placebo wurden alle Reaktionen an der Injektionsstelle einbezogen, da ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Studienbehandlung und den aufgetretenen Fällen angenommen wurde.

In einer 48-Wochen-Studie erhielten 81 csU-Patienten 300 mg Omalizumab alle 4 Wochen (siehe Abschnitt 5.1). Das Sicherheitsprofil bei Langzeitanwendung war ähnlich dem Sicherheitsprofil der 24-Wochen-csU-Studien.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Erkrankungen des Immunsystems*

Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4.

*Anaphylaxie*

Anaphylaktische Reaktionen traten in klinischen Studien selten auf. Jedoch ergaben Daten nach der Markteinführung, basierend auf einer kumulativen Suche in der Sicherheitsdatenbank, eine Gesamtanzahl von 898 Anaphylaxie-Fällen. Basierend auf einer geschätzten Exposition von 566 923 Patientenbehandlungsjahren führt dies zu einer Melderate von ungefähr 0,20 %.

*Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)*

In kontrollierten klinischen Studien und bei Interimsanalysen einer Beobachtungsstudie wurde ein numerisches Ungleichgewicht von ATEs beobachtet. Die Definition des kombinierten Endpunkts ATE beinhaltete Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Herzinfarkt, instabile Angina Pectoris und kardiovaskulären Tod (einschließlich Tod unbekannter Ursache). In der Abschlussanalyse der Beobachtungsstudie war die Rate an ATEs pro 1 000 Patientenjahren 7,52 (115/15 286 Patientenjahre) für mit Xolair behandelte Patienten und 5,12 (51/9 963 Patientenjahre) für Kontrollpatienten. In einer multivariaten Analyse lag unter Berücksichtigung der vorliegenden kardiovaskulären Grund-Risikofaktoren die Hazard-Ratio bei 1,32 (95 %-Konfidenzintervall 0,91‑1,91). In einer gesonderten gepoolten Analyse, die alle randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien mit einer Dauer von 8 Wochen oder länger einschloss, betrug die Rate für ATE pro 1 000 Patientenjahre 2,69 (5/1 856 Patientenjahre) bei mit Xolair behandelten Patienten und 2,38 (4/1 680 Patientenjahre) für Placebo-Patienten (Verhältnis der Häufigkeiten 1,13, 95 %-Konfidenzintervall 0,24‑5,71).

*Blutplättchen*

In den klinischen Studien war bei wenigen Patienten die Anzahl der Blutplättchen unterhalb des Normalbereiches. Nach der Markteinführung wurden einzelne Fälle von idiopathischer Thrombozytopenie, einschließlich schwerer Fälle, berichtet.

*Parasitäre Infektionen*

In einer placebokontrollierten Studie an allergischen Patienten mit chronischem, hohem Risiko für eine Wurminfektion zeigte sich ein geringer Anstieg der Infektionsrate mit Omalizumab, der nicht statistisch signifikant war. Der Verlauf, die Schwere und das Ansprechen auf die Behandlung der Infektion waren nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4).

*Systemischer Lupus erythematodes*

In klinischen Studien und nach der Markteinführung wurden Fälle von systemischem Lupus erythematodes (SLE) bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma und bei Patienten mit csU berichtet. Über die Pathogenese von SLE ist wenig bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Die maximal tolerierte Dosis von Xolair wurde nicht ermittelt. Intravenöse Einzeldosen bis zu 4 000 mg wurden Patienten verabreicht ohne Anzeichen von dosislimitierender Toxizität. Die höchste an Patienten kumulativ verabreichte Dosis betrug 44 000 mg über einen Zeitraum von 20 Wochen und dies führte zu keinen ungünstigen Akuteffekten.

Falls eine Überdosierung vermutet wird, sollte der Patient hinsichtlich abnormer Anzeichen oder Symptome überwacht werden. Eine medizinische Behandlung sollte erfolgen und entsprechend eingeleitet werden.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung, ATC-Code: R03DX05

Allergisches Asthma und chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

*Wirkmechanismus*

Omalizumab ist ein rekombinanter, aus DNA abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an das menschliche Immunglobulin E (IgE) bindet und somit die Bindung von IgE an den FcRI (hochaffiner IgE-Rezeptor) auf Basophilen und Mastzellen verhindert, wodurch die Menge an freiem IgE reduziert wird, das zum Auslösen der allergischen Kaskade verfügbar ist. Es handelt sich um einen IgG1kappa-Antikörper mit einem humanen Grundgerüst, dessen komplementaritätsbestimmende Regionen muriner Herkunft sind und an IgE binden.

Die Behandlung von atopischen Patienten mit Omalizumab führt zu einer merklichen Herabregulation der FcRI-Rezeptordichte auf den Basophilen. Omalizumab hemmt die IgE-vermittelte Entzündung, belegt durch eine reduzierte Anzahl an Blut- und Gewebe-Eosinophilen und reduzierte Entzündungsmediatoren, einschließlich IL-4, IL-5 und IL-13 durch angeborene, adaptive und Nicht-Immunzellen.

*Pharmakodynamische Wirkungen*

*Allergisches Asthma*

Die *In-vitro*-Histamin-Freisetzung aus Basophilen, die von mit Omalizumab behandelten Patienten isoliert wurden, war nach Stimulation mit einem Allergen um etwa 90 % reduziert im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung.

In klinischen Studien an Patienten mit allergischem Asthma wurde der Serum-Spiegel an freiem IgE dosisabhängig innerhalb 1 Stunde nach der ersten Dosis reduziert und zwischen den Verabreichungen beibehalten. Ein Jahr nach Absetzen von Omalizumab kehrten die IgE-Spiegel zu den Werten vor der Behandlung zurück, wobei nach dem Auswaschen des Arzneimittels kein Rebound beobachtet wurde.

*Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)*

In klinischen Studien an Patienten mit CRSwNP führte die Omalizumab-Behandlung zu einer Verringerung des freien IgE im Serum (ca. 95 %) und zu einem Anstieg des Gesamt-IgE-Spiegels im Serum, und zwar in einem ähnlichen Ausmaß, wie es bei Patienten mit allergischem Asthma beobachtet wurde. Die Gesamt-IgE-Spiegel im Serum stiegen aufgrund der Bildung von Omalizumab-IgE-Komplexen, die im Vergleich zum freien IgE eine langsamere Eliminationsrate aufweisen, an.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

*Wirkmechanismus*

Omalizumab ist ein rekombinanter, aus DNA abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an das menschliche Immunglobulin E (IgE) bindet und die Menge an freiem IgE senkt. Es handelt sich um einen IgG1kappa-Antikörper mit einem humanen Grundgerüst, dessen komplementaritätsbestimmende Regionen muriner Herkunft sind und an IgE binden. Somit kommt es zur Herunterregulierung von IgE-Rezeptoren (FcεRI) auf den Zellen. Wie dies zu einer Linderung von csU-Symptomen führt, ist bislang noch nicht vollständig aufgeklärt.

*Pharmakodynamische Wirkungen*

In klinischen Studien mit csU-Patienten wurde die maximale Suppression des freien IgE 3 Tage nach der ersten subkutanen Dosis beobachtet. Nach wiederholter Verabreichung einmal alle 4 Wochen blieben die Spiegel des freien IgE vor der Gabe zwischen der 12. und 24. Behandlungswoche stabil. Nach dem Absetzen von Omalizumab stieg der Serumspiegel des freien IgE über einen 16-wöchigen behandlungsfreien Nachbeobachtungszeitraum wieder auf die prätherapeutischen Spiegel an.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Allergisches Asthma*

*Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren*

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab wurde in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie über 28 Wochen (Studie 1) nachgewiesen, die 419 Patienten mit schwerem allergischem Asthma im Alter von 12‑79 Jahren einschloss. Die Patienten hatten eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 40‑80 % des Referenzwertes) und wiesen trotz einer Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem langwirkenden inhalativen Beta2-Agonisten eine schlechte Kontrolle der Asthma-Symptome auf. Geeignete Patienten hatten im letzten Jahr trotz einer kontinuierlichen Behandlung mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem langwirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrere Asthma-Exazerbationen erfahren, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden nötig machten, oder wurden wegen einer schweren Asthma-Exazerbation hospitalisiert oder waren in einer Notfallambulanz. Omalizumab oder Placebo wurde subkutan verabreicht als Zusatz-Therapie zu >1 000 Mikrogramm Beclometasondipropionat (oder Äquivalent) und einem langwirkenden Beta2-Agonisten. Erhaltungstherapien mit oralen Kortikoiden, Theophyllin und Leukotrien-Rezeptorantagonisten waren erlaubt (je 22 %, 27 % und 35 % der Patienten).

Den primären Endpunkt stellte die Rate der Asthma-Exazerbationen dar, bei denen eine Akut-Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden nötig war. Omalizumab reduzierte die Rate der Asthma-Exazerbationen um 19 % (p = 0,153). Weitere Auswertungen, die statistische Signifikanz (p <0,05) zu Gunsten von Omalizumab zeigten, beinhalteten die Reduzierung von schweren Exazerbationen (bei denen die Lungenfunktion des Patienten auf weniger als 60 % des persönlichen Bestwertes reduziert war und systemische Kortikosteroide benötigt wurden) und asthmabedingtes Aufsuchen einer Notfallambulanz (einschließlich Hospitalisierungen, Notfallambulanz und nicht geplante Arztbesuche) sowie Verbesserungen der ärztlichen Gesamtbewertung der Wirksamkeit der Behandlung, der Lebensqualität bezüglich Asthma (AQL), der Asthmasymptome und der Lungenfunktion.

In einer Subgruppenanalyse bei Patienten mit einem IgE-Gesamtwert ≥76 I.E./ml vor der Behandlung war ein klinisch relevanter Nutzen von Omalizumab wahrscheinlicher. Bei diesen Patienten reduzierte Omalizumab in Studie 1 die Asthma-Exazerbationsrate um 40 % (p = 0,002). Zusätzlich zeigten im Studienprogramm zu Omalizumab bei schwerem Asthma in der Population mit einem IgE-Gesamtwert ≥76 I.E./ml mehr Patienten ein klinisch relevantes Ansprechen. Tabelle 6 beinhaltet die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie 1.

**Tabelle 6 Ergebnisse der Studie 1**

|  | Gesamtpopulation der Studie 1 | |
| --- | --- | --- |
|  | Omalizumab  n=209 | Placebo  n=210 |
| **Asthma-Exazerbationen** |  |  |
| Häufigkeit pro 28 Wochen | 0,74 | 0,92 |
| % Reduktion, p-Wert für Verhältnis der Häufigkeiten | 19,4 %, p = 0,153 | |
| **Schwere Asthma-Exazerbationen** |  |  |
| Häufigkeit pro 28 Wochen | 0,24 | 0,48 |
| % Reduktion, p-Wert für Verhältnis der Häufigkeiten | 50,1 %, p = 0,002 | |
| **Notfallambulanzbesuche** |  |  |
| Häufigkeit pro 28 Wochen | 0,24 | 0,43 |
| % Reduktion, p-Wert für Verhältnis der Häufigkeiten | 43,9 %, p = 0,038 | |
| **Ärztliche Gesamtbewertung** |  |  |
| % Responder\* | 60,5 % | 42,8 % |
| p-Wert\*\* | <0,001 | |
| **AQL-Verbesserungen** |  |  |
| % Patienten mit einer Verbesserung ≥0,5 | 60,8 % | 47,8 % |
| p-Wert | 0,008 | |

\* merkliche Verbesserung oder vollständige Kontrolle

\*\* p-Wert für die allgemeine Verteilung der Bewertung

In Studie 2 wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab in einer Population von 312 Patienten mit schwerem allergischem Asthma untersucht, die der Population in Studie 1 entspricht. In dieser offenen Studie führte die Behandlung mit Omalizumab zu einer 61%igen Reduktion der klinisch relevanten Exazerbationsrate im Vergleich zur gängigen Asthma-Therapie alleine.

In vier weiteren großen placebokontrollierten unterstützenden Studien mit einer Dauer von 28 bis 52 Wochen mit 1 722 Erwachsenen und Jugendlichen (Studien 3, 4, 5, 6) wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab bei Patienten mit schwerem persistierendem Asthma untersucht. Die meisten Patienten waren ungenügend kontrolliert, erhielten jedoch weniger Begleitmedikation für Asthma als Patienten in Studie 1 oder 2. Die Studien 3‑5 hatten Exazerbationen als primären Endpunkt, wogegen Studie 6 primär das Einsparen von inhalativen Kortikosteroiden ermittelte.

In den Studien 3, 4 und 5 hatten die mit Omalizumab behandelten Patienten jeweils Reduktionen der Exazerbationsraten von 37,5 % (p = 0,027), 40,3 % (p <0,001) bzw. 57,6 % (p <0,001) im Vergleich zu Placebo.

In Studie 6 waren signifikant mehr Patienten mit schwerem allergischem Asthma unter Omalizumab in der Lage, ohne Verschlechterung der Asthma-Kontrolle ihre Fluticason-Dosis auf 500 Mikrogramm/Tag zu reduzieren (60,3 %), im Vergleich zur Placebo-Gruppe (45,8 %, p <0,05).

Die Lebensqualität wurde mit Hilfe des asthmabezogenen Lebensqualitäts-Fragebogens nach Juniper ermittelt. Bei allen sechs Studien zeigte sich bei Omalizumab-Patienten im Vergleich zur Placebo- oder Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität.

Ärztliche Gesamtbewertung der Wirksamkeit der Behandlung:

Eine ärztliche Gesamtbewertung wurde in fünf der oben angeführten Studien als eine umfassende Beurteilung der Asthma-Kontrolle durch den behandelnden Arzt durchgeführt. Der Arzt konnte PEF (exspiratorischer Peak-Flow), Tages- und Nachtsymptome, Gebrauch von Notfallmedikation, Spirometrie und Exazerbationen berücksichtigen. In allen fünf Studien wurde im Vergleich zu Placebo-Patienten ein signifikant größerer Teil der mit Omalizumab behandelten Patienten eingeschätzt, entweder eine merkliche Verbesserung oder eine völlige Kontrolle ihrer Asthma-Symptome erreicht zu haben.

*Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren*

Die grundlegenden Daten für die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in der Altersgruppe von 6 bis <12 Jahren stammen aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studie (Studie 7).

Studie 7 war eine placebokontrollierte Studie mit einer spezifischen Subgruppe (n=235) von Patienten nach derzeitiger Indikation, die mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (≥500 µg Fluticason-Äquivalent/Tag) und langwirksamen Beta-Agonisten behandelt wurden.

Eine klinisch signifikante Exazerbation wurde definiert als eine vom Prüfarzt klinisch beurteilte Verschlechterung der Asthmasymptome, die eine Verdopplung der Ausgangsdosis des inhalativen Kortikosteroids für mindestens 3 Tage und/oder einer Notfallbehandlung mit systemischen (oral oder intravenös) Kortikosteroiden für mindestens 3 Tage erforderte.

Bei der spezifischen Subgruppe von Patienten, die hoch dosierte inhalative Kortikosteroide erhielten, zeigte die Omalizumab-Gruppe eine statistisch signifikant niedrigere Rate an klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen als die Placebo-Gruppe. Nach 24 Wochen wurde bei der Betrachtung der Differenzen der Raten für die Omalizumab-Patienten eine um 34 % (Verhältnis der Raten 0,662, p = 0,047) geringere Rate im Verhältnis zu Placebo erzielt. Im zweiten doppelblinden, 28-wöchigen Behandlungszeitraum wurde bei der Betrachtung der Differenzen der Raten für die Omalizumab-Patienten eine um 63 % (Verhältnis der Raten 0,37, p <0,001) geringere Rate im Verhältnis zu Placebo erzielt.

Während der 52-wöchigen, doppelblinden Behandlung (bestehend aus der 24-wöchigen Phase mit konstanter Steroid-Dosis und der 28-wöchigen Phase mit angepasster Steroid-Dosis) zeigten die Differenzen der Raten zwischen den Behandlungsgruppen eine 50%ige (Verhältnis der Raten 0,504, p <0,001) Abnahme der Exazerbationen für Omalizumab-Patienten.

Die Omalizumab-Gruppe zeigte am Ende der 52-wöchigen Behandlung eine größere Abnahme des Gebrauchs von Beta-Agonisten als Notfallmedikation als die Placebo-Gruppe, auch wenn der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant war. In der Gesamtauswertung der Wirksamkeit nach 52-wöchiger, doppelblinder Behandlung war in der Untergruppe der schwer erkrankten Patienten mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und gleichzeitigen langwirksamen Beta-Agonisten der Anteil der Patienten mit „exzellentem“ Behandlungserfolg bei der Omalizumab-Gruppe höher als bei der Placebo-Gruppe. Die Anteile der Patienten mit „moderatem“ oder „schlechtem“ Behandlungserfolg waren in der Omalizumab-Gruppe geringer als bei der Placebo-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant (p <0,001). Bei den subjektiven Patientenbewertungen ihrer Lebensqualität gab es keine Unterschiede zwischen der Omalizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

*Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien an Patienten mit CRSwNP untersucht (Tabelle 8). Die Patienten erhielten Omalizumab oder Placebo subkutan alle 2 oder 4 Wochen (siehe Abschnitt 4.2). Alle Patienten erhielten während der gesamten Studie eine intranasale Mometason-Hintergrundtherapie. Ein vorheriger chirurgischer Eingriff an der Nasenhöhle oder den Nasennebenhöhlen oder die vorherige Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden war für den Einschluss in die Studien nicht erforderlich. Die Patienten erhielten 24 Wochen lang Omalizumab oder Placebo, gefolgt von einer 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase. Demografische Angaben und Charakteristika zu Studienbeginn, einschließlich allergischer Komorbiditäten, sind in Tabelle 7 beschrieben.

**Tabelle 7 Demografische Angaben und Charakteristika zu Studienbeginn in den Nasenpolypenstudien**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parameter** | **Nasenpolypenstudie 1**  **n=138** | **Nasenpolypenstudie 2**  **n=127** |
| Mittleres Alter (in Jahren) (SD) | 51,0 (13,2) | 50,1 (11,9) |
| % Männlich | 63,8 | 65,4 |
| Patienten mit systemischer Kortikosteroid-Behandlung im Vorjahr (%) | 18,8 | 26,0 |
| Bilateraler endoskopischer Nasenpolypenscore (NPS): Mittelwert (SD), Bereich 0-8 | 6,2 (1,0) | 6,3 (0,9) |
| Score für nasale Kongestion (NCS): Mittelwert (SD), Bereich 0-3 | 2,4 (0,6) | 2,3 (0,7) |
| Score des Geruchssinns (*sense of smell score*): Mittelwert (SD), Bereich 0-3 | 2,7 (0,7) | 2,7 (0,7) |
| SNOT-22 Gesamtscore: Mittelwert (SD) Bereich 0-110 | 60,1 (17,7) | 59,5 (19,3) |
| Blut-Eosinophile (Zellen/µl): Mittelwert (SD) | 346,1 (284,1) | 334,6 (187,6) |
| Gesamt-IgE I.E./ml: Mittelwert (SD) | 160,9 (139,6) | 190,2 (200,5) |
| Asthma (%) | 53,6 | 60,6 |
| leicht (%) | 37,8 | 32,5 |
| mittelschwer (%) | 58,1 | 58,4 |
| schwer (%) | 4,1 | 9,1 |
| Aspirin-Intoleranz-Syndrom (*Aspirin exacerbated respiratory disease*) (%) | 19,6 | 35,4 |
| Allergische Rhinitis | 43,5 | 42,5 |

SD = Standardabweichung (*Standard Deviation*); SNOT-22 = Sino-nasaler Ergebnistest, bestehend aus 22 Fragen (*Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire*); IgE = Immunoglobulin E; I.E. = Internationale Einheiten. Bei NPS, NCS und SNOT-22 deuten höhere Werte auf einen höheren Schweregrad der Erkrankung hin.

Die co-primären Endpunkte waren der bilaterale Nasenpolypenscore (NPS) und der durchschnittliche tägliche Score für nasale Kongestion (NCS) in Woche 24. In den beiden Nasenpolypenstudien 1 und 2 zeigten sich bei Patienten, die Omalizumab erhielten, in Woche 24 statistisch signifikant größere Verbesserungen des NPS und des wöchentlichen Durchschnitts des NCS gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Patienten, die ein Placebo erhielten. Die Ergebnisse der Nasenpolypenstudien 1 und 2 sind in Tabelle 8 dargestellt.

**Tabelle 8 Veränderung der klinischen Scores der Nasenpolypenstudie 1, der Nasenpolypenstudie 2 und der gepoolten Daten gegenüber den Ausgangswerten in Woche 24**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Nasenpolypenstudie 1** | | **Nasenpolypenstudie 2** | | **Gepoolte Ergebnisse Nasenpolypen** | |
|  | **Placebo** | **Omalizumab** | **Placebo** | **Omalizumab** | **Placebo** | **Omalizumab** |
| n | 66 | 72 | 65 | 62 | 131 | 134 |
| Nasenpolypenscore |  | |  | |  | |
| Mittelwert des Ausgangswertes | 6,32 | 6,19 | 6,09 | 6,44 | 6,21 | 6,31 |
| Änderung des LS-Mittelwertes in Woche 24 | 0,06 | -1,08 | -0,31 | -0,90 | -0,13 | -0,99 |
| Differenz (95 %-KI) | -1,14 (-1,59; -0,69) | | -0,59 (-1,05; -0,12) | | -0,86 (-1,18; -0,54) | |
| p-Wert | <0,0001 | | 0,0140 | | <0,0001 | |
| 7-Tagesdurchschnitt des täglichen Scores für nasale Kongestion |  | |  | |  | |
| Mittelwert des Ausgangswertes | 2,46 | 2,40 | 2,29 | 2,26 | 2,38 | 2,34 |
| Änderung des LS-Mittelwertes in Woche 24 | -0,35 | -0,89 | -0,20 | -0,70 | -0,28 | -0,80 |
| Differenz (95 %-KI) | -0,55 (-0,84; -0,25) | | -0,50 (-0,80; -0,19) | | -0,52 (-0,73; -0,31) | |
| p-Wert | 0,0004 | | 0,0017 | | <0,0001 | |
| TNSS |  | |  | |  | |
| Mittelwert des Ausgangswertes | 9,33 | 8,56 | 8,73 | 8,37 | 9,03 | 8,47 |
| Änderung des LS-Mittelwertes in Woche 24 | -1,06 | -2,97 | -0,44 | -2,53 | -0,77 | -2,75 |
| Differenz (95 %-KI) | -1,91 (-2,85; -0,96) | | -2,09 (-3,00; -1,18) | | -1,98 (-2,63; -1,33) | |
| p-Wert | 0,0001 | | <0,0001 | | <0,0001 | |
| SNOT-22 |  | |  | |  | |
| Mittelwert des Ausgangswertes | 60,26 | 59,82 | 59,80 | 59,21 | 60,03 | 59,54 |
| Änderung des LS-Mittelwertes in Woche 24 | -8,58 | -24,70 | -6,55 | -21,59 | -7,73 | -23,10 |
| Differenz (95 %-KI) | -16,12 (-21,86; -10,38) | | -15,04 (-21,26; -8,82) | | -15,36 (-19,57; -11,16) | |
| p-Wert | <0,0001 | | <0,0001 | | <0,0001 | |
| (MID = 8,9) |  | |  | |  | |
| UPSIT |  | |  | |  | |
| Mittelwert des Ausgangswertes | 13,56 | 12,78 | 13,27 | 12,87 | 13,41 | 12,82 |
| Änderung des LS-Mittelwertes in Woche 24 | 0,63 | 4,44 | 0,44 | 4,31 | 0,54 | 4,38 |
| Differenz (95 %-KI) | 3,81 (1,38; 6,24) | | 3,86 (1,57; 6,15) | | 3,84 (2,17; 5,51) | |
| p-Wert | 0,0024 | | 0,0011 | | <0,0001 | |

LS = Methode der kleinsten Quadrate (*least-square*); KI = Konfidenzintervall; TNSS = Nasaler Gesamtsymptomscore (*Total nasal symptom score*); SNOT-22 = Sino-nasaler Ergebnistest, bestehend aus 22 Fragen (*Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire*); UPSIT = Riechtest der Universität von Pennsylvania (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*); MID = Minimaler bedeutsamer Unterschied (*minimal important difference*).

**Abbildung 1 Durchschnittliche Veränderung des Scores für nasale Kongestion gegenüber dem Ausgangswert und durchschnittliche Veränderung des Nasenpolypenscores gegenüber dem Ausgangswert nach Behandlungsgruppe in den Nasenpolypenstudien 1 und 2**



**-0,25**

**-0,50**

**-0,75**

**-1,00**

**-1,25**

**0,25**

**-1,25**

**-1,00**

**-0,75**

**-0,50**

**-0,25**

Primäre Wirksamkeitsanalsye

**Ausgangswert**

Durchschnittliche Veränderung des Scores für nasale Kongestion gegenüber dem Ausgangswert

Durchschnittliche Veränderung des Nasenpolypenscores gegenüber dem Ausgangswert

**Ausgangswert**

Sekundäre Wirksamkeitsanalyse

Sekundäre Wirksamkeitsanalyse

Primäre Wirksamkeitsanalyse

**0,00**

**0,00**

**0,25**

**Woche**

**Woche**

**24**

**20**

**16**

**12**

**8**

**4**

**4**

**8**

**12**

**16**

**20**

**24**

Studie 2 / Placebo (n=65)

Studie 2 / Omalizumab (n=62)

Studie 2 / Placebo (n=65)

Studie 2 / Omalizumab (n=62)

Studie 1 / Placebo (n=66)

Studie 1 / Omalizumab (n=72)

Studie 1 / Placebo (n=66)

Studie 1 / Omalizumab (n=72)

In einer präspezifizierten gepoolten Analyse der Notfallbehandlung (systemische Kortikosteroide für 3 aufeinander folgende Tage oder nasale Polypektomie) während der 24-wöchigen Behandlungsdauer war der Anteil der Patienten, die eine Notfallbehandlung benötigten, bei Omalizumab im Vergleich zu Placebo niedriger (2,3 % gegenüber 6,2 %). Das relative Risiko (*odds ratio*) einer Notfallbehandlung bei Omalizumab im Vergleich zu Placebo betrug 0,38 (95 %-KI: 0,10; 1,49). In beiden Studien wurden keine sino-nasalen Eingriffe berichtet.

Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Omalizumab bei Patienten mit CRSwNP, die an den Nasenpolypenstudien 1 und 2 teilgenommen hatten, wurden in einer Open-Label-Extension-Studie untersucht. Die Wirksamkeitsdaten aus dieser Studie deuten darauf hin, dass der klinische Nutzen, der sich in Woche 24 einstellte, bis Woche 52 anhielt. Die Sicherheitsdaten stimmten insgesamt mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Omalizumab überein.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Omalizumab wurde in zwei randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien (Studie 1 und 2) an csU-Patienten nachgewiesen, die trotz Behandlung mit H1-Antihistaminika in der zugelassenen Dosis symptomatisch blieben. Eine dritte Studie (Studie 3) untersuchte primär die Sicherheit von Omalizumab bei csU-Patienten, die trotz Behandlung mit H1-Antihistaminika (bis zu dem Vierfachen der zugelassenen Dosis) und H2-Antihistaminika und/oder LTRAs symptomatisch blieben. In die drei Studien wurden 975 Patienten im Alter von 12 bis 75 Jahren eingeschlossen (mittleres Alter 42,3 Jahre; 39 Patienten 12‑17 Jahre, 54 Patienten ≥65 Jahre; 259 Männer und 716 Frauen). Alle Patienten mussten an den 7 Tagen vor der Randomisierung eine unzureichende Symptomkontrolle aufweisen, trotz Anwendung eines Antihistaminikums während mindestens 2 vorangegangener Wochen. Als unzureichend wurde ein wöchentlicher Urtikaria-Aktivitäts-Wert (UAS7; Bereich 0-42) von ≥16 und ein wöchentlicher Wert für den Schweregrad des Juckreizes (der eine Komponente des UAS7 darstellt; Bereich 0‑21) von ≥8 eingestuft.

In den Studien 1 und 2 wiesen die Patienten einen mittleren wöchentlichen Wert für den Schweregrad des Juckreizes zwischen 13,7 und 14,5 zu Studienbeginn sowie einen mittleren UAS7-Wert von 29,5 bzw. 31,7 auf. Patienten in der Sicherheitsstudie 3 zeigten zu Studienbeginn einen mittleren wöchentlichen Wert für den Schweregrad des Juckreizes von 13,8 und einen mittleren UAS7-Wert von 31,2. Die Patienten aller drei Studien gaben an, vor Aufnahme in die Studie im Durchschnitt 4 bis 6 Arzneimittel (einschließlich H1-Antihistaminika) zur Behandlung ihrer csU-Symptome erhalten zu haben. Die Patienten erhielten in den Studien 1 und 2 Omalizumab in einer Dosis von 75 mg, 150 mg oder 300 mg oder Placebo als subkutane Injektion alle 4 Wochen über 24 bzw. 12 Wochen und in Studie 3 300 mg oder Placebo als subkutane Injektion alle 4 Wochen über 24 Wochen. Alle Studien beinhalteten eine 16-wöchige behandlungsfreie Nachbeobachtungsphase.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des wöchentlichen Wertes für den Schweregrad des Juckreizes zwischen Studienbeginn und Woche 12. Unter der 300 mg Dosierung reduzierte Omalizumab den wöchentlichen Wert für den Schweregrad des Juckreizes um 8,55 bis 9,77 (p<0,0001) im Vergleich zu einer Reduktion um 3,63 bis 5,14 unter Placebo (siehe Tabelle 9). Statistisch signifikante Ergebnisse wurden darüber hinaus bei den Responder-Raten für UAS7≤6 (in Woche 12) erhalten, die für die Behandlung mit 300 mg bei 52‑66 % (p<0,0001) lagen und somit im Vergleich zu 11‑19 % in den Placebogruppen höher ausfielen. Ein vollständiges Ansprechen (UAS7=0) wurde bei 34‑44 % (p<0,0001) der Patienten, die mit 300 mg behandelt wurden erreicht, im Vergleich zu 5‑9 % der Patienten in den Placebogruppen. Patienten mit einer 300 mg-Behandlung erreichten den höchsten mittleren Anteil an angioödemfreien Tagen von Woche 4 bis Woche 12 (91,0‑96,1 %; p<0,001) verglichen mit der Placebogruppe (88,1‑89,2 %). In den Behandlungsgruppen mit 300 mg war eine stärkere mittlere Veränderung des allgemeinen DLQI zwischen Studienbeginn und Woche 12 (p<0,001) zu verzeichnen als in den Placebogruppen; so zeigte sich in den Verumgruppen eine Verbesserung in einem Bereich von 9,7‑10,3 Punkten, verglichen mit 5,1‑6,1 Punkten in den entsprechenden Placebogruppen.

**Tabelle 9 Veränderung des wöchentlichen Wertes für den Schweregrad des Juckreizes zwischen Studienbeginn und Woche 12; Studien 1, 2 und 3 (mITT-Population\*)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Placebo** | **Omalizumab 300 mg** |
| **Studie 1** |  |  |
| N | 80 | 81 |
| Mittelwert (SD) | −3,63 (5,22) | −9,40 (5,73) |
| Veränderung der LS-Mittelwerte vs. Placebo1 | - | −5,80 |
| 95 %-KI für den Unterschied | - | −7,49;−4,10 |
| P-Wert vs. Placebo2 | - | <0,0001 |
| **Studie 2** |  |  |
| N | 79 | 79 |
| Mittelwert (SD) | −5,14 (5,58) | −9,77 (5,95) |
| Veränderung der LS-Mittelwerte vs. Placebo1 | - | −4,81 |
| 95 %-KI für den Unterschied | - | −6,49;−3,13 |
| P-Wert vs. Placebo2 | - | <0,0001 |
| **Studie 3** |  |  |
| N | 83 | 252 |
| Mittelwert (SD) | −4,01 (5,87) | −8,55 (6,01) |
| Veränderung der LS-Mittelwerte vs. Placebo1 | - | ‑4,52 |
| 95 %-KI für den Unterschied | - | −5,97; −3,08 |
| P-Wert vs. Placebo2 | - | <0,0001 |

\*Modifizierte Intent-to-treat-(mITT-)Population: umfasste alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Die Imputation fehlender Daten erfolgte mittels BOCF (Baseline Observation Carried Forward; Fortschreibung des zu Studienbeginn erfassten Wertes).

1 Der LS-Mittelwert wurde mittels ANCOVA-Modell geschätzt. Die Schichten waren der wöchentliche Wert für den Schweregrad des Juckreizes zu Studienbeginn (<13 vs. ≥13) sowie das Körpergewicht zu Studienbeginn (<80 kg vs. ≥80 kg).

2 Der p-Wert wurde aus dem ANCOVA-t-Test abgeleitet.

Abbildung 2 zeigt die mittleren wöchentlichen Werte für den Schweregrad des Juckreizes im Zeitverlauf in Studie 1. Die mittleren wöchentlichen Werte für den Schweregrad des Juckreizes nahmen signifikant ab; dabei wurde die maximale Wirkung um Woche 12 verzeichnet und über die 24‑wöchige Behandlungsphase aufrechterhalten. Die Ergebnisse in Studie 3 waren ähnlich.

In allen drei Studien nahm der mittlere wöchentliche Wert für den Schweregrad des Juckreizes während der 16-wöchigen behandlungsfreien Nachbeobachtungsphase allmählich zu, was dem Wiederauftreten der Symptome entsprach. Die mittleren Werte am Ende der Nachbeobachtungsphase fielen ähnlich aus wie in der Placebogruppe, lagen jedoch unter den jeweiligen mittleren Ausgangswerten.

**Abbildung 2 Mittlerer wöchentlicher Wert für den Schweregrad des Juckreizes im Zeitverlauf in Studie 1 (mITT-Population)**



Primärer Endpunkt

Woche 12

Placebo

Omalizumab 300 mg

Mittlerer wöchentlicher Wert für den   
Schweregrad des Juckreizes

Woche

Verabreichung von Omalizumab oder Placebo

BOCF=baseline observation carried forward, Fortschreibung des zu Studienbeginn erfassten Wertes; mITT=modifizierte Intent-to-treat-Population

Die Größenordnung der in Behandlungswoche 24 verzeichneten Wirksamkeitsergebnisse war mit der in Woche 12 beobachteten vergleichbar:

Unter der Dosis von 300 mg in den Studien 1 und 3 lag die mittlere Verminderung des wöchentlichen Wertes für den Schweregrad des Juckreizes gegenüber Studienbeginn bei 9,8 bzw. 8,6, der Anteil von Patienten mit einem UAS7≤6 betrug 61,7 % bzw. 55,6 % und der Anteil von Patienten mit einem vollständigen Ansprechen (UAS7=0) belief sich auf 48,1 % bzw. 42,5 % (alle p<0,0001 im Vergleich mit Placebo).

Daten aus klinischen Studien an Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) beinhalteten insgesamt 39 Patienten, von denen 11 die 300-mg-Dosis erhielten. Ergebnisse für die 300 mg sind für 9 Patienten in Woche 12 und 6 Patienten in Woche 24 verfügbar. Sie zeigen, im Vergleich zu Erwachsenen, ein ähnliches Ausmaß der Reaktion auf eine Omalizumab-Behandlung. Die gemittelte Abweichung vom Ausgangswert des wöchentlichen Wertes für den Schweregrad des Juckreizes reduzierte sich um 8,25 in Woche 12 und um 8,95 in Woche 24. Die Responder-Raten beliefen sich auf 33 % in Woche 12 und auf 67 % in Woche 24 für UAS7=0, und auf 56 % in Woche 12 und 67 % in Woche 24 für UAS7≤6.

In einer 48-wöchigen Studie wurden 206 Patienten im Alter von 12 bis 75 Jahren in eine 24-wöchige unverblindete Behandlungsphase mit 300 mg Omalizumab alle 4 Wochen eingeschlossen. Patienten, die auf die Behandlung in dieser unverblindeten Phase ansprachen, wurden anschließend randomisiert und erhielten für weitere 24 Wochen 300 mg Omalizumab (81 Patienten) oder Placebo (53 Patienten) alle 4 Wochen.

Von den Patienten, die 48 Wochen lang mit Omalizumab behandelt wurden, kam es bei 21 % zu einer klinischen Verschlechterung (UAS7-Score 12 für mindestens 2 aufeinander folgende Wochen nach der Randomisierung zwischen den Wochen 24 und 48), gegenüber 60,4 % der Patienten, die in Woche 48 mit Placebo behandelt wurden (Unterschied 39,4 %; p<0,0001; 95 %-KI: 54,5 %; 22,5 %).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Omalizumab wurde an erwachsenen und jugendlichen Patienten mit allergischem Asthma, bei erwachsenen Patienten mit CRSwNP sowie bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit csU untersucht. Die allgemeinen pharmakokinetischen Eigenschaften von Omalizumab sind in diesen Patientengruppen vergleichbar.

Resorption

Nach subkutaner Verabreichung wird Omalizumab mit einer durchschnittlichen absoluten Bioverfügbarkeit von 62 % resorbiert. Nach einer einzelnen subkutanen Dosis bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit Asthma oder csU wurde Omalizumab langsam resorbiert und erreichte eine maximale Serumkonzentration nach durchschnittlich 6-8 Tagen. Bei Patienten mit Asthma waren nach mehreren Dosen Omalizumab die Flächen unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve von Tag 0 bis Tag 14 unter Steady-State-Bedingungen bis zu 6-fach höher als nach der ersten Dosis.

Die Pharmakokinetik von Omalizumab verläuft bei Dosen von mehr als 0,5 mg/kg linear. Nach Anwendung von Dosen von 75 mg, 150 mg oder 300 mg alle 4 Wochen bei Patienten mit csU stiegen die Talkonzentrationen von Omalizumab im Serum dosisproportional an.

Die Verabreichung von Xolair, hergestellt als lyophilisierte oder flüssige Formulierung, ergab ähnliche Serumkonzentrations-Kinetiken von Omalizumab.

Verteilung

*In vitro* bildet Omalizumab mit IgE Komplexe von begrenzter Größe. Komplexe, die ausfallen, und Komplexe mit einem Molekulargewicht von mehr als einer Million Dalton wurden weder *in vitro* noch *in vivo* beobachtet. Populationspharmakokinetische Untersuchungen zeigten, dass die Verteilung von Omalizumab bei Patienten mit allergischem Asthma und Patienten mit csU vergleichbar war. Das scheinbare Verteilungsvolumen betrug bei Asthma-Patienten nach einer subkutanen Verabreichung 78 ± 32 ml/kg.

Elimination

Die Clearance von Omalizumab ist sowohl mit Clearance-Prozessen von IgG als auch mit Clearance über spezifische Bindung und Komplexbildung mit seinem Zielliganden IgE verbunden. Elimination von IgG über die Leber umfasst den Abbau im retikuloendothelialen System und in Endothelzellen. Intaktes IgG wird auch in die Galle sezerniert. Bei Asthma-Patienten betrug die mittlere Halbwertszeit für die Elimination von Omalizumab aus dem Serum 26 Tage, mit einer scheinbaren mittleren Clearance von 2,4  1,1 ml/kg/Tag. Ein doppeltes Körpergewicht führte näherungsweise zu einer doppelten scheinbaren Clearance. Populationspharmakokinetische Simulationen ergaben, dass bei csU-Patienten die Serumeliminationshalbwertszeit von Omalizumab im Steady-State im Mittel bei 24 Tagen lag und die scheinbare Clearance im Steady-State bei einem 80 kg schweren Patienten 3,0 ml/kg/Tag betrug.

Besondere Patientengruppen

*Alter, ethnische Herkunft, Geschlecht, Body-Mass-Index*

*Patienten mit allergischem Asthma und chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)*

Die Pharmakokinetik von Omalizumab wurde in verschiedenen Populationen analysiert, um Effekte von demografischen Besonderheiten zu bewerten. Die Analyse dieser begrenzten Daten deutet darauf hin, dass keine Dosisanpassungen bezüglich Alter (6 bis 76 Jahre für Patienten mit allergischem Asthma; 18 bis 75 Jahre für Patienten mit CRSwNP), ethnischer Herkunft, Geschlecht oder Body-Mass-Index benötigt werden (siehe Abschnitt 4.2).

*Patienten mit csU*

Die Effekte demografischer Merkmale und sonstiger Faktoren auf die Omalizumab-Exposition wurden auf Grundlage der Populationspharmakokinetik beurteilt. Darüber hinaus wurden die Effekte von Kovariablen durch eine Analyse des Zusammenhangs zwischen den Konzentrationen von Omalizumab und dem klinischen Ansprechen beurteilt. Diese Analysen deuten darauf hin, dass bei csU-Patienten keine Dosisanpassung auf Grundlage von Alter (12‑75 Jahre), ethnischer Herkunft, Geschlecht, Körpergewicht, Body-Mass-Index, IgE-Ausgangswert, Anti-FcRI-Autoantikörpern oder einer gleichzeitigen Anwendung von H2-Antihistaminika oder LTRAs erforderlich ist.

*Renale und hepatische Störungen*

Es gibt keine Daten zur Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik bei Patienten mit allergischem Asthma oder csU mit renalen oder hepatischen Störungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die Sicherheit von Omalizumab wurde an Cynomolgusaffen untersucht, da Omalizumab an Cynomolgus- und humanes IgE mit ähnlicher Affinität bindet. Antikörper gegen Omalizumab wurden bei manchen Affen nach einer wiederholten subkutanen oder intravenösen Verabreichung gefunden. Jedoch wurde keine offensichtliche Toxizität wie eine durch Immunkomplexe vermittelte Erkrankung oder eine Komplement-abhängige Zytotoxizität gesehen. Es gab bei Cynomolgusaffen keine Hinweise auf eine anaphylaktische Reaktion aufgrund von Mastzelldegranulation.

Die chronische Anwendung von Omalizumab in Dosierungen von bis zu 250 mg/kg (mindestens das 14-Fache der höchsten empfohlenen klinischen Dosierung in mg/kg gemäß der empfohlenen Dosistabelle) wurde von nicht-humanen Primaten gut vertragen (sowohl bei erwachsenen als auch bei juvenilen Tieren), mit Ausnahme einer dosis- und altersabhängigen Verminderung der Plättchenzahl, mit einer höheren Empfindlichkeit bei Jungtieren. Die Serumkonzentration, die bei erwachsenen Cynomolgusaffen für einen 50%igen Abfall der Plättchenzahl vom Basiswert nötig war, war etwa 4- bis 20-fach höher als die zu erwartende maximale klinische Serumkonzentration. Außerdem wurden bei Cynomolgusaffen akute Hämorrhagie und Entzündung an der Injektionsstelle beobachtet.

Formale Karzinogenitätsstudien wurden mit Omalizumab nicht durchgeführt.

In Reproduktionsstudien an Cynomolgusaffen zeigten subkutane Dosen bis zu 75 mg/kg pro Woche (mindestens das 8-Fache der höchsten empfohlenen klinischen Dosierung in mg/kg über einen Zeitraum von 4 Wochen), die während der Organogenese verabreicht wurden, keine Toxizität bei den Muttertieren, Embryotoxizität oder Teratogenität. Außerdem wurden bei einer Verabreichung während der späten Schwangerschaftsphase, der Entbindung und des Stillens keine nachteiligen Effekte auf das fetale oder neonatale Wachstum beobachtet.

Omalizumab wird in die Muttermilch von Cynomolgusaffen sezerniert. Die Spiegel von Omalizumab in der Milch betrugen 0,15 % der mütterlichen Serumkonzentration.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Pulver

Saccharose

Histidin

Histidinhydrochlorid-Monohydrat

Polysorbat 20

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre.

Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels wurde für 8 Stunden bei 2 °C – 8 °C und für 4 Stunden bei 30 °C gezeigt.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte das Arzneimittel unmittelbar nach der Rekonstitution verbraucht werden. Falls es nicht unmittelbar verbraucht wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 8 Stunden bei 2 °C – 8 °C oder 2 Stunden bei 25 °C betragen.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchstechflasche für Pulver: Durchstechflasche aus klarem, farblosem Glas, Typ I, mit einem Butylgummistopfen und einer blauen Flip-off-Kappe.

Lösungsmittelampulle: Klare, farblose Typ-I-Glasampulle mit 2 ml Wasser für Injektionszwecke.

Die Packung enthält 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Ampulle mit Wasser für Injektionszwecke; Mehrfachpackungen enthalten 4 (4 x 1) Durchstechflaschen mit Pulver und 4 (4 x 1) Ampullen mit Wasser für Injektionszwecke oder 10 (10 x 1) Durchstechflaschen mit Pulver und 10 (10 x 1) Ampullen mit Wasser für Injektionszwecke.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Xolair 150 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung wird in einer Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch geliefert.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte das Arzneimittel unmittelbar nach der Rekonstitution verbraucht werden (siehe Abschnitt 6.3).

Das lyophilisierte Arzneimittel benötigt 15–20 Minuten, um sich komplett aufzulösen, in manchen Fällen kann es auch länger dauern. Das vollständig rekonstituierte Arzneimittel ist klar bis leicht opaleszierend, farblos bis schwach bräunlich-gelb, mit wenigen kleinen Blasen oder Schaum am Rand der Durchstechflasche. Wegen der Viskosität des rekonstituierten Arzneimittels muss auf das komplette Aufziehen des Arzneimittels aus der Durchstechflasche geachtet werden, bevor Luft oder überschüssige Lösung aus der Spritze gedrückt wird, um 1,2 ml zu erhalten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/319/002

EU/1/05/319/003

EU/1/05/319/004

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Oktober 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Juni 2015

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

**ANHANG II**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Novartis Pharma S.A.S.

Centre de Biotechnologie

8, rue de l’Industrie

F-68330 Huningue

Frankreich

Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.

BioProduction Operations Singapore

8 Tuas Bay Lane

Singapur 636986

Singapur

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

*Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung*

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanien

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

Ljubljana, 1526

Slowenien

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D-90429 Nürnberg

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Straße 10

90443 Nürnberg

Deutschland

*Injektionslösung in einer Fertigspritze/Pen*

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanien

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Straße 10

90443 Nürnberg

Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

1. **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

* **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

* nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
* jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**

**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

**A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR DIE EINZELPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Omalizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze enthält 75 mg Omalizumab in 0,5 ml Lösung.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält zusätzlich: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 Fertigspritze

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

Zur einmaligen Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/05/319/005 | 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (mit eingesetzter 26‑Gauge‑Nadel, blauem Spritzenschutz) |
| EU/1/05/319/018 | 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (mit eingesetzter 27‑Gauge‑Nadel, blauem Kolben) |

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN in BLINDENschrift**

Xolair 75 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC

SN

NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNG (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Omalizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze enthält 75 mg Omalizumab in 0,5 ml Lösung.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält zusätzlich: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Mehrfachpackung: 3 (3 x 1) Fertigspritzen

Mehrfachpackung: 4 (4 x 1) Fertigspritzen

Mehrfachpackung: 6 (6 x 1) Fertigspritzen

Mehrfachpackung: 10 (10 x 1) Fertigspritzen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

Zur einmaligen Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/05/319/006 | 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (mit eingesetzter 26‑Gauge‑Nadel, blauem Spritzenschutz) (4 x 1) |
| EU/1/05/319/007 | 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (mit eingesetzter 26‑Gauge‑Nadel, blauem Spritzenschutz) (10 x 1) |
| EU/1/05/319/019 | 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (mit eingesetzter 27‑Gauge‑Nadel, blauem Kolben) (3 x 1) |
| EU/1/05/319/020 | 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (mit eingesetzter 27‑Gauge‑Nadel, blauem Kolben) (6 x 1) |

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Xolair 75 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC

SN

NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL DER TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Omalizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze enthält 75 mg Omalizumab in 0,5 ml Lösung.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält zusätzlich: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 Fertigspritze. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

Zur einmaligen Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/05/319/006 | 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (mit eingesetzter 26‑Gauge‑Nadel, blauem Spritzenschutz) (4 x 1) |
| EU/1/05/319/007 | 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (mit eingesetzter 26‑Gauge‑Nadel, blauem Spritzenschutz) (10 x 1) |
| EU/1/05/319/019 | 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (mit eingesetzter 27‑Gauge‑Nadel, blauem Kolben) (3 x 1) |
| EU/1/05/319/020 | 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (mit eingesetzter 27‑Gauge‑Nadel, blauem Kolben) (6 x 1) |

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN in BLINDENschrift**

Xolair 75 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER FÜR DIE FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Omalizumab

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE Angaben**

Subkutane Anwendung

Zur einmaligen Anwendung

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Xolair 75 mg Injektion

Omalizumab

s.c.

**2. Hinweise zur ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

0,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR DIE EINZELPACKUNG**

**1.** **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 75 mg Injektionslösung im Fertigpen

Omalizumab

**2.** **WIRKSTOFF(E)**

Jeder Fertigpen enthält 75 mg Omalizumab in 0,5 ml Lösung.

**3.** **SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält zusätzlich: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

**4.** **DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung im Fertigpen

1 Fertigpen

**5.** **HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

Zur einmaligen Anwendung.

**6.** **WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7.** **WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8.** **VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9.** **BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11.** **NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**12.** **ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/319/021 75 mg Injektionslösung im Fertigpen

**13.** **CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.‑B.

**14.** **VERKAUFSABGRENZUNG**

**15.** **HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16.** **ANGABEN in BLINDENschrift**

Xolair 75 mg

**17.** **INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18.** **INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC

SN

NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNG (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)**

**1.** **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 75 mg Injektionslösung im Fertigpen

Omalizumab

**2.** **WIRKSTOFF(E)**

Jeder Fertigpen enthält 75 mg Omalizumab in 0,5 ml Lösung.

**3.** **SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält zusätzlich: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung im Fertigpen

Mehrfachpackung: 3 (3 x 1) Fertigpens

Mehrfachpackung: 6 (6 x 1) Fertigpens

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

Zur einmaligen Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/319/022 75 mg Injektionslösung im Fertigpen (3 x 1)

EU/1/05/319/023 75 mg Injektionslösung im Fertigpen (6 x 1)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.‑B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN in BLINDENschrift**

Xolair 75 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC

SN

NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL DER TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 75 mg Injektionslösung im Fertigpen

Omalizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder Fertigpen enthält 75 mg Omalizumab in 0,5 ml Lösung.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält zusätzlich: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung im Fertigpen

1 Fertigpen. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

Zur einmaligen Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/319/022 75 mg Injektionslösung im Fertigpen (3 x 1)

EU/1/05/319/023 75 mg Injektionslösung im Fertigpen (6 x 1)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.‑B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN in BLINDENschrift**

Xolair 75 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DES FERTIGPENS**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Xolair 75 mg Injektion

Omalizumab

s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

0,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR DIE EINZELPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Omalizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze enthält 150 mg Omalizumab in 1 ml Lösung.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält zusätzlich: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 Fertigspritze

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

Zur einmaligen Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/05/319/008 | 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (mit eingesetzter 26‑Gauge‑Nadel, lila Spritzenschutz) |
| EU/1/05/319/024 | 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (mit eingesetzter 27‑Gauge‑Nadel, lila Kolben) |

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN in BLINDENschrift**

Xolair 150 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC

SN

NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNG (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Omalizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze enthält 150 mg Omalizumab in 1 ml Lösung.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält zusätzlich: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Mehrfachpackung: 3 (3 x 1) Fertigspritzen

Mehrfachpackung: 4 (4 x 1) Fertigspritzen

Mehrfachpackung: 6 (6 x 1) Fertigspritzen

Mehrfachpackung: 10 (10 x 1) Fertigspritzen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

Zur einmaligen Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/05/319/009 | 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (mit eingesetzter 26‑Gauge‑Nadel, lila Spritzenschutz) (4 x 1) |
| EU/1/05/319/010 | 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (mit eingesetzter 26‑Gauge‑Nadel, lila Spritzenschutz) (10 x 1) |
| EU/1/05/319/011 | 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (mit eingesetzter 26‑Gauge‑Nadel, lila Spritzenschutz) (6 x 1) |
| EU/1/05/319/025 | 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (mit eingesetzter 27‑Gauge‑Nadel, lila Kolben) (3 x 1) |
| EU/1/05/319/026 | 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (mit eingesetzter 27‑Gauge‑Nadel, lila Kolben) (6 x 1) |

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN in BLINDENschrift**

Xolair 150 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC

SN

NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL DER TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Omalizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze enthält 150 mg Omalizumab in 1 ml Lösung.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält zusätzlich: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 Fertigspritze. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

Zur einmaligen Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/05/319/009 | 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (mit eingesetzter 26‑Gauge‑Nadel, lila Spritzenschutz) (4 x 1) |
| EU/1/05/319/010 | 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (mit eingesetzter 26‑Gauge‑Nadel, lila Spritzenschutz) (10 x 1) |
| EU/1/05/319/011 | 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (mit eingesetzter 26‑Gauge‑Nadel, lila Spritzenschutz) (6 x 1) |
| EU/1/05/319/025 | 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (mit eingesetzter 27‑Gauge‑Nadel, lila Kolben) (3 x 1) |
| EU/1/05/319/026 | 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (mit eingesetzter 27‑Gauge‑Nadel, lila Kolben) (6 x 1) |

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN in BLINDENschrift**

Xolair 150 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER FÜR DIE FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Omalizumab

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE Angaben**

Subkutane Anwendung

Zur einmaligen Anwendung

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Xolair 150 mg Injektion

Omalizumab

s.c.

**2. Hinweise zur ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR DIE EINZELPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Omalizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze enthält 300 mg Omalizumab in 2 ml Lösung.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält zusätzlich: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 Fertigspritze

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

Zur einmaligen Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/319/012 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN in BLINDENschrift**

Xolair 300 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC

SN

NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNG (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Omalizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze enthält 300 mg Omalizumab in 2 ml Lösung.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält zusätzlich: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Mehrfachpackung: 3 (3 x 1) Fertigspritzen

Mehrfachpackung: 6 (6 x 1) Fertigspritzen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

Zur einmaligen Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/319/013 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (3 x 1)

EU/1/05/319/014 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (6 x 1)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN in BLINDENschrift**

Xolair 300 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC

SN

NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL DER TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Omalizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze enthält 300 mg Omalizumab in 2 ml Lösung.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält zusätzlich: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 Fertigspritze. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

Zur einmaligen Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/319/013 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (3 x 1)

EU/1/05/319/014 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (6 x 1)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN in BLINDENschrift**

Xolair 300 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER FÜR DIE FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Omalizumab

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE Angaben**

Subkutane Anwendung

Zur einmaligen Anwendung

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Xolair 300 mg Injektion

Omalizumab

s.c.

**2. Hinweise zur ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

2 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR DIE EINZELPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 150 mg Injektionslösung im Fertigpen

Omalizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder Fertigpen enthält 150 mg Omalizumab in 1 ml Lösung.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält zusätzlich: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung im Fertigpen

1 Fertigpen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

Zur einmaligen Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/319/027 150 mg Injektionslösung im Fertigpen

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.‑B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN in BLINDENschrift**

Xolair 150 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC

SN

NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNG (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 150 mg Injektionslösung im Fertigpen

Omalizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder Fertigpen enthält 150 mg Omalizumab in 1 ml Lösung.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält zusätzlich: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung im Fertigpen

Mehrfachpackung: 3 (3 x 1) Fertigpens

Mehrfachpackung: 6 (6 x 1) Fertigpens

Mehrfachpackung: 10 (10 x 1) Fertigpens

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

Zur einmaligen Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/319/028 150 mg Injektionslösung im Fertigpen (3 x 1)

EU/1/05/319/029 150 mg Injektionslösung im Fertigpen (6 x 1)

EU/1/05/319/030 150 mg Injektionslösung im Fertigpen (10 x 1)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.‑B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN in BLINDENschrift**

Xolair 150 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC

SN

NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL DER TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 150 mg Injektionslösung im Fertigpen

Omalizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder Fertigpen enthält 150 mg Omalizumab in 1 ml Lösung.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält zusätzlich: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung im Fertigpen

1 Fertigpen. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

Zur einmaligen Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/319/028 150 mg Injektionslösung im Fertigpen (3 x 1)

EU/1/05/319/029 150 mg Injektionslösung im Fertigpen (6 x 1)

EU/1/05/319/030 150 mg Injektionslösung im Fertigpen (10 x 1)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.‑B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN in BLINDENschrift**

Xolair 150 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DES FERTIGPENS**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Xolair 150 mg Injektion

Omalizumab

s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR DIE EINZELPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

Omalizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder Fertigpen enthält 300 mg Omalizumab in 2 ml Lösung.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält zusätzlich: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung im Fertigpen

1 Fertigpen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

Zur einmaligen Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/319/015 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.‑B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN in BLINDENschrift**

Xolair 300 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC

SN

NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNG (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

Omalizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder Fertigpen enthält 300 mg Omalizumab in 2 ml Lösung.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält zusätzlich: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung im Fertigpen

Mehrfachpackung: 3 (3 x 1) Fertigpens

Mehrfachpackung: 6 (6 x 1) Fertigpens

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

Zur einmaligen Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/319/016 300 mg Injektionslösung im Fertigpen (3 x 1)

EU/1/05/319/017 300 mg Injektionslösung im Fertigpen (6 x 1)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.‑B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN in BLINDENschrift**

Xolair 300 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC

SN

NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL DER TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

Omalizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder Fertigpen enthält 300 mg Omalizumab in 2 ml Lösung.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält zusätzlich: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung im Fertigpen

1 Fertigpen. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

Zur einmaligen Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/319/016 300 mg Injektionslösung im Fertigpen (3 x 1)

EU/1/05/319/017 300 mg Injektionslösung im Fertigpen (6 x 1)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.‑B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16.**  **ANGABEN in BLINDENschrift**

Xolair 300 mg

**17.** **INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

**18.** **INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DES FERTIGPENS**

**1.** **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Xolair 300 mg Injektion

Omalizumab

s.c.

**2.** **HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3.** **VERFALLDATUM**

EXP

**4.** **CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5.** **INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

2 ml

**6.** **WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Omalizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Durchstechflasche enthält 75 mg Omalizumab.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Pulver: Saccharose, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat und Polysorbat 20.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 x 75 mg Durchstechflasche

1 x 2 ml Ampulle mit Lösungsmittel

**5. Hinweise zur UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Sofort nach Herstellung der Lösung verwenden (kann bei 2 °C – 8 °C 8 Stunden oder bei 25 °C 2 Stunden aufbewahrt werden).

Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/319/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Xolair 75 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC

SN

NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Etikettierung der Durchstechflasche**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Xolair 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Omalizumab

Subkutane Anwendung

**2. Hinweise zur ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

LOT

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

75 mg

**6. WEITERE ANGABEN**

Im Kühlschrank lagern.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Etikettierung der Ampulle**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für Xolair

Wasser für Injektionszwecke

**2. Hinweise zur ANWENDUNG**

0,9 ml entnehmen und den Rest verwerfen.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

LOT

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

2 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL MIT 1 DURCHSTECHFLASCHE UND 1 AMPULLE ALS PACKUNGSEINHEIT (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 150 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Omalizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Durchstechflasche enthält 150 mg Omalizumab.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Pulver: Saccharose, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat und Polysorbat 20.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 x 150 mg Durchstechflasche

1 x 2 ml Ampulle mit Lösungsmittel

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Sofort nach Herstellung der Lösung verwenden (kann bei 2 °C – 8 °C 8 Stunden oder bei 25 °C 2 Stunden aufbewahrt werden).

Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/319/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Xolair 150 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC

SN

NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL DER TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 150 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Omalizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Durchstechflasche enthält 150 mg Omalizumab.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Pulver: Saccharose, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat und Polysorbat 20.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 x 150 mg Durchstechflasche

1 x 2 ml Ampulle mit Lösungsmittel

1 Durchstechflasche und 1 Ampulle. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Sofort nach Herstellung der Lösung verwenden (kann bei 2 °C – 8 °C 8 Stunden oder bei 25 °C 2 Stunden aufbewahrt werden).

Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/05/319/003 | Mehrfachpackung, bestehend aus 4 Teilpackungen |
| EU/1/05/319/004 | Mehrfachpackung, bestehend aus 10 Teilpackungen |

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Xolair 150 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**Etikettierung der MEHRFACHPACKUNG, BESTEHEND AUS IN FOLIE VERPACKTEN TEILPACKUNGEN (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair 150 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Omalizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Durchstechflasche enthält 150 mg Omalizumab.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Pulver: Saccharose, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat und Polysorbat 20.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Mehrfachpackung: 4 (4 x 1) Durchstechflaschen und 4 (4 x 1) Ampullen

Mehrfachpackung: 10 (10 x 1) Durchstechflaschen und 10 (10 x 1) Ampullen

**5. Hinweise zur UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Sofort nach Herstellung der Lösung verwenden (kann bei 2 °C – 8 °C 8 Stunden oder bei 25 °C 2 Stunden aufbewahrt werden).

Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

|  |  |
| --- | --- |
| EU/1/05/319/003 | Mehrfachpackung, bestehend aus 4 Teilpackungen |
| EU/1/05/319/004 | Mehrfachpackung, bestehend aus 10 Teilpackungen |

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Xolair 150 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Etikettierung der Durchstechflasche**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Xolair 150 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Omalizumab

Subkutane Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

LOT

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

150 mg

**6. WEITERE ANGABEN**

Im Kühlschrank lagern.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Etikettierung der Ampulle**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für Xolair

Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

1,4 ml entnehmen und den Rest verwerfen.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

LOT

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

2 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**B. PACKUNGSBEILAGE**

**Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**Xolair 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze**

(Fertigspritze mit eingesetzter 26‑Gauge-Nadel, blauer Spritzenschutz)

Omalizumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

1. Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
2. Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
3. Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
4. Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Xolair und wofür wird es angewendet?

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Xolair beachten?

3. Wie ist Xolair anzuwenden?

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

5. Wie ist Xolair aufzubewahren?

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**1. Was ist Xolair und wofür wird es angewendet?**

Xolair enthält den Wirkstoff Omalizumab. Omalizumab ist ein künstliches Eiweiß (Protein), das den natürlichen Proteinen, die vom Körper produziert werden, ähnlich ist. Es gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die monoklonale Antikörper genannt werden.

Xolair wird angewendet für die Behandlung von:

1. allergischem Asthma,
2. chronischer Rhinosinusitis (Entzündung der Nase und der Nasennebenhöhlen) mit Nasenpolypen.

Allergisches Asthma

Dieses Arzneimittel wird angewendet, um der Verschlechterung von Asthma vorzubeugen, indem Symptome von schwerem allergischem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 Jahre und älter) kontrolliert werden, deren Asthmasymptome trotz der Anwendung von Medikamenten wie hoch dosierten inhalierbaren Steroiden und inhalierbaren Beta-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert sind.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) angewendet, die bereits intranasale Kortikosteroide (Kortikosteroid-Nasenspray) erhalten, deren Symptome durch diese Medikamente jedoch nicht gut kontrolliert sind. Nasenpolypen sind kleine Wucherungen der Nasenschleimhaut. Xolair hilft, die Polypen zu verkleinern und verbessert Symptome wie verstopfte Nase, Verlust des Geruchssinns, Schleim im hinteren Teil des Rachens und laufende Nase.

Xolair wirkt durch die Blockade einer Substanz, die Immunglobulin E (IgE) genannt wird und vom Körper produziert wird. IgE trägt zu einer Art von Entzündung bei, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung von allergischem Asthma und chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen spielt.

**2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Xolair beachten?**

**Xolair darf nicht angewendet werden,**

1. wenn Sie allergisch gegen Omalizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie glauben, allergisch gegen einen der Bestandteile zu sein, informieren Sie Ihren Arzt, da Sie Xolair nicht anwenden dürfen.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Xolair anwenden:

* falls Sie Nieren- oder Leberprobleme haben.
* falls Sie eine Erkrankung haben, bei der Ihr eigenes Immunsystem Teile Ihres Körpers angreift (Autoimmunerkrankung).

- falls Sie in eine Region reisen, in der Parasiteninfektionen häufig auftreten, kann Xolair Ihre Widerstandskraft gegen solche Infektionen schwächen.

* falls bei Ihnen bereits eine schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie) aufgetreten ist, z.B. ausgelöst durch ein Arzneimittel, einen Insektenstich oder Nahrungsmittel.
* falls Sie jemals eine allergische Reaktion auf Latex hatten. Die Nadelschutzkappe der Spritze kann trockenen Gummi (Latex) enthalten.

Xolair ist nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Symptomen wie plötzlichen Asthma-Anfällen angezeigt. Daher sollte Xolair nicht zur Behandlung solcher Anzeichen angewendet werden.

Xolair ist nicht zur Vorbeugung oder Behandlung von allergieartigen Zuständen wie plötzliche allergische Reaktionen, Hyperimmunglobulin-E-Syndrom (eine ererbte Immunerkrankung), Aspergillose (eine Lungenerkrankung, hervorgerufen durch Pilze), Nahrungsmittelallergie, Ekzem oder Heuschnupfen gedacht, da Xolair nicht unter diesen Bedingungen untersucht wurde.

**Achten Sie auf Anzeichen von allergischen Reaktionen und anderen schwerwiegenden** **Nebenwirkungen**

Xolair kann potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen. Während der Anwendung von Xolair müssen Sie auf entsprechende Anzeichen achten. Nehmen Sie umgehend medizinische Hilfe in Anspruch, wenn Sie Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion oder andere schwerwiegende Nebenwirkungen bemerken. Solche Anzeichen sind unter "Schwerwiegende Nebenwirkungen" in Abschnitt 4 aufgeführt.

Bevor Sie sich Xolair selbst injizieren oder eine Person ohne medizinische Ausbildung Ihnen eine Xolair-Injektion verabreicht, ist es wichtig, dass Sie von Ihrem Arzt geschult werden, wie Sie frühe Symptome schwerer allergischer Reaktionen erkennen und wie Sie mit diesen Reaktionen, falls sie auftreten, umgehen können (siehe Abschnitt 3, "Wie ist Xolair anzuwenden?"). Die meisten schweren allergischen Reaktionen treten während der ersten 3 Anwendungen von Xolair auf.

**Kinder und Jugendliche**

Allergisches Asthma

Xolair wird nicht für Kinder unter 6 Jahren empfohlen. Die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren wurde nicht untersucht.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Xolair wird nicht für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren empfohlen. Die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

**Anwendung von Xolair zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Dies ist besonders wichtig bei der Einnahme von:

- Medikamenten gegen Parasiteninfektionen, da Xolair die Wirkung Ihrer Medikamente herabsetzen kann,

- inhalativen Kortikosteroiden und anderen Medikamenten gegen allergisches Asthma.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt wird mit Ihnen die Vorteile und die möglichen Risiken einer Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft diskutieren.

Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn Sie schwanger geworden sind, während Sie mit Xolair behandelt werden.

Xolair kann in die Muttermilch übergehen. Wenn Sie stillen oder planen zu stillen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel verwenden.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist unwahrscheinlich, dass Xolair Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

**3. Wie ist Xolair anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

**Wie Xolair angewendet wird**

Xolair wird unter die Haut gespritzt (bekannt als subkutane Injektion).

Xolair injizieren

- Sie werden gemeinsam mit Ihrem Arzt darüber entscheiden, ob Sie sich Xolair selbst injizieren sollen. Die ersten 3 Anwendungen werden immer von medizinischem Fachpersonal oder unter dessen Aufsicht verabreicht (siehe Abschnitt 2).

- Es ist wichtig, vor der Selbst-Injektion entsprechend geschult worden zu sein, wie man das Medikament injiziert.

- Es kann Ihnen auch eine Betreuungsperson (z.B. ein Elternteil) Ihre Xolair-Injektion verabreichen, nachdem er oder sie entsprechend geschult wurde.

Detaillierte Anweisungen zur Injektion von Xolair finden Sie unter "Anwendungshinweise für die Xolair-Fertigspritze" am Ende dieser Packungsbeilage.

Schulung zur Erkennung schwerer allergischer Reaktionen

Es ist auch wichtig, dass Sie sich Xolair nicht selbst injizieren, bevor Sie nicht von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal geschult wurden:

- Wie man die frühen Anzeichen und Symptome schwerer allergischer Reaktionen erkennt.

- Was zu tun ist, wenn diese Symptome auftreten.

Weitere Informationen über die frühen Anzeichen und Symptome schwerer allergischer Reaktionen finden Sie in Abschnitt 4.

**Welche Menge angewendet wird**

Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel Xolair Sie benötigen und wie oft. Dies ist abhängig von Ihrem Körpergewicht und der Menge von IgE in Ihrem Blut, welche durch eine Blutuntersuchung vor Beginn der Behandlung ermittelt wird.

Sie werden 1 bis 4 Injektionen auf einmal benötigen, entweder alle zwei Wochen oder alle vier Wochen.

Wenden Sie Ihre derzeitigen Asthma- und/oder Nasenpolypen-Medikamente während der Behandlung mit Xolair weiterhin an. Setzen Sie keines Ihrer Asthma- und/oder Nasenpolypen-Medikamente ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Sie werden nach Beginn der Xolair-Therapie möglicherweise keine sofortige Verbesserung spüren. Bei Patienten mit Nasenpolypen trat die Wirkung 4 Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Bei Patienten mit Asthma dauert es üblicherweise zwischen 12 und 16 Wochen, bis die volle Wirkung eintritt.

**Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Allergisches Asthma

Xolair kann angewendet werden bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren, die schon Asthma-Medikamente erhalten, deren Symptome aber trotz der Anwendung von Medikamenten wie hoch dosierten inhalierbaren Steroiden und inhalierbaren Beta-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert werden. Ihr Arzt wird berechnen, wie viel Xolair Ihr Kind benötigt und wie oft es angewendet werden muss. Dies ist abhängig vom Körpergewicht Ihres Kindes und der Menge von IgE in seinem/ihrem Blut, welche durch eine Blutuntersuchung vor Beginn der Behandlung ermittelt wird.

Von Kindern (6 bis 11 Jahre) wird nicht erwartet, dass sie sich Xolair selbst verabreichen. Wenn es von ihrem Arzt als angemessen erachtet wird, kann jedoch eine Betreuungsperson, nach einer entsprechenden Schulung, die Xolair-Injektion verabreichen.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Xolair sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

**Wenn Sie die Anwendung von Xolair vergessen haben**

Wenn Sie einen Termin verpasst haben, wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt oder Ihr Krankenhaus, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

Wenn Sie eine Anwendung von Xolair vergessen haben, injizieren Sie sich die Dosis, sobald Sie sich daran erinnern. Kontaktieren Sie dann Ihren Arzt, um zu besprechen, wann Sie die nächste Dosis injizieren sollen.

**Wenn Sie die Anwendung von Xolair abbrechen**

Beenden Sie nicht die Anwendung von Xolair, es sei denn Ihr Arzt teilt Ihnen dies mit. Eine Unterbrechung oder das Beenden der Behandlung mit Xolair kann dazu führen, dass Ihre Symptome wieder auftreten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die von Xolair verursachten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht bis mittelschwer, können aber gelegentlich schwerwiegend sein.

Schwerwiegende Nebenwirkungen:

Nehmen Sie sofort ärztliche Hilfe in Anspruch, wenn Sie Anzeichen der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

* Schwere allergische Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie): Die Symptome können Ausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Schwellung im Gesicht, der Lippen, der Zunge, des Kehlkopfs, der Luftröhre oder anderer Körperteile, schneller Herzschlag, Schwindel und Benommenheit, Verwirrtheit, Kurzatmigkeit, Keuchen oder Schwierigkeiten beim Atmen, blaue Haut oder Lippen, Zusammenbruch und Bewusstseinsverlust umfassen. Wenn Sie in der Vorgeschichte eine schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie) hatten, die nicht im Zusammenhang mit Xolair auftrat, könnte bei Ihnen das Risiko für das Auftreten einer schweren allergischen Reaktion nach Anwendung von Xolair erhöht sein.
* Systemischer Lupus erythematodes (SLE). Die Symptome können Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Schwellung, Hautausschlag, Fieber, Gewichtsabnahme und Müdigkeit umfassen.

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

* Churg-Strauss-Syndrom oder hypereosinophiles Syndrom. Eines oder mehrere der folgenden Symptome können auftreten: Schwellung, Schmerz oder Ausschlag um Blut- oder Lymphgefäße, ein hoher Spiegel eines speziellen Typs von weißen Blutzellen (ausgeprägte Eosinophilie), Verschlechterung der Atmung, verstopfte Nase, Herzprobleme, Schmerzen, Taubheit, Kribbeln in den Armen und Beinen.
* Geringe Anzahl an Blutplättchen mit leichten bzw. vermehrt auftretenden Blutungen oder blauen Flecken.
* Serumkrankheit. Eines oder mehrere der folgenden Symptome können auftreten: Gelenkschmerzen mit oder ohne Schwellungen oder Steifigkeit, Ausschlag, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Muskelschmerzen.

Andere Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

* Fieber (bei Kindern)

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

* Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen, Schwellung, Juckreiz und Rötung
* Schmerzen im oberen Bauchbereich
* Kopfschmerzen (sehr häufig bei Kindern)
* Schwindelgefühl
* Schmerzen in den Gelenken (Arthralgie)

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

* Schläfrigkeit oder Müdigkeit
* Kribbeln oder Taubheitsgefühl in den Händen oder Füßen
* Ohnmacht, niederer Blutdruck beim Sitzen oder Stehen (Orthostasesyndrom), flüchtige Hautrötung
* Halsentzündung, Husten, akute Atemprobleme
* Übelkeit, Durchfall, Verdauungsstörungen
* Juckreiz, Nesselsucht, Ausschlag, erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber der Sonne
* Gewichtszunahme
* Grippe-ähnliche Symptome
* Schwellung der Arme

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

* Parasiteninfektion

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

* Muskelschmerzen und Schwellungen an Gelenken
* Haarausfall

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Xolair aufzubewahren?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach EXP angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats. Die Faltschachtel mit der Fertigspritze kann vor der Anwendung für eine Gesamtdauer von 48 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) aufbewahrt werden.

- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

* Verwenden Sie keine beschädigten oder manipulierten Packungen.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**Was Xolair enthält**

1. Der Wirkstoff ist: Omalizumab. Eine Spritze mit 0,5 ml Lösung enthält 75 mg Omalizumab.
2. Die sonstigen Bestandteile sind: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

- Die Nadelschutzkappe der Spritze kann trockenen Gummi (Latex) enthalten.

**Wie Xolair aussieht und Inhalt der Packung**

Xolair Injektionslösung ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis schwach bräunlich-gelbe Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Xolair 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze mit eingesetzter 26‑Gauge-Nadel und blauem Spritzenschutz steht als Packung mit 1 Fertigspritze und als Mehrfachpackungen mit 4 (4 x 1) oder 10 (10 x 1) Fertigspritzen zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**Hersteller**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanien

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Straße 10

90443 Nürnberg

Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**  Novartis Finland Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200 |
| **Κύπρος**  Novartis Pharma Services Inc.  Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**  Novartis Sverige AB  Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**  SIA Novartis Baltics  Tel: +371 67 887 070 |  |

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

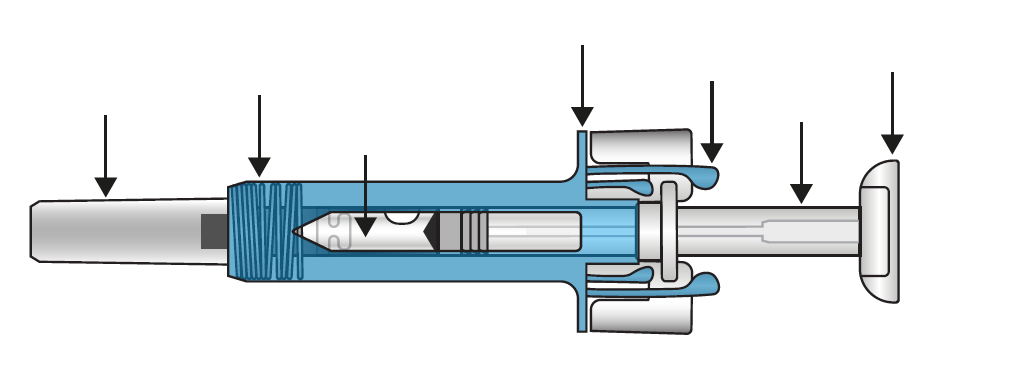
**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

**ANWENDUNGSHINWEISE FÜR DIE XOLAIR-FERTIGSPRITZE**

Lesen Sie diese Anleitung vor der Injektion VOLLSTÄNDIG durch. Wenn Ihr Arzt entscheidet, dass Sie oder eine Betreuungsperson in der Lage sind, sich Ihre Xolair-Injektionen zu Hause zu verabreichen, müssen Sie von Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker geschult werden, bevor Sie sich oder anderen Personen eine Injektion verabreichen. Von Kindern (6 bis unter 12 Jahre) wird nicht erwartet, dass sie sich Xolair selbst injizieren. Wenn es deren Arzt jedoch für angebracht hält, kann eine Betreuungsperson nach einer entsprechenden Schulung die Xolair-Injektion verabreichen. Die Packung enthält (eine) Xolair-Fertigspritze(n), die einzeln in einer Plastikschale versiegelt ist (sind).

**Ihre Xolair 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze**



Sichtfenster

Etikett & Verfalldatum

Kolbenkopf

Kolben

Aktivierungsclip des Spritzenschutzes

Nadelschutzkappe

Fingerauflage

Spritzenschutz

Nachdem das Arzneimittel injiziert wurde, wird der Spritzenschutz aktiviert, sodass die Nadel umhüllt wird. Dies soll vor versehentlichen Nadelstichverletzungen schützen.

**Weitere Dinge, die Sie für Ihre Injektion benötigen:**

|  |  |
| --- | --- |
| * Alkoholtupfer. * Wattebausch oder Mull. * Sicherheitsbehälter für die Entsorgung spitzer Gegenstände. | C:\Users\RAESAME1\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Word\Disposal no writing.png |

**Wichtige Sicherheitsinformationen**

**Vorsicht: Bewahren Sie die Spritze für Kinder unzugänglich auf.**

* Die Nadelschutzkappe der Spritze kann trockenen Gummi (Latex) enthalten und sollte nicht von Personen berührt werden, die empfindlich auf diese Substanz reagieren.
* Öffnen Sie den versiegelten Umkarton erst, wenn Sie bereit für die Anwendung dieses Arzneimittels sind.
* Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn die Versiegelung des Umkartons oder die Versiegelung der Plastikschale beschädigt ist, da die Anwendung eventuell nicht mehr sicher ist.
* Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn sie auf eine harte Oberfläche gefallen ist oder wenn sie heruntergefallen ist, nachdem die Nadelschutzkappe entfernt wurde.
* Lassen Sie die Spritze nie an Orten liegen, an denen sie von anderen manipuliert werden könnte.
* Sie dürfen die Spritze nicht schütteln.
* Achten Sie darauf, dass Sie die Aktivierungsclips des Spritzenschutzes vor der Anwendung nicht berühren. Wenn Sie diese berühren, könnte der Spritzenschutz zu früh aktiviert werden.
* Entfernen Sie die Nadelschutzkappe erst unmittelbar bevor Sie sich die Injektion verabreichen.
* Die Spritze kann nicht wiederverwendet werden. Entsorgen Sie die gebrauchte Spritze unmittelbar nach der Anwendung in einem Sicherheitsbehälter für spitze Gegenstände.

**Lagerung der Xolair Injektionslösung in einer Fertigspritze**

* Bewahren Sie dieses Arzneimittel im versiegelten Umkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). NICHT EINFRIEREN.
* Denken Sie daran, die Spritze vor der Vorbereitung zur Injektion aus dem Kühlschrank zu nehmen, damit sie Raumtemperatur (25 °C) annehmen kann (das dauert etwa 30 Minuten). Lassen Sie die Spritze in der Packung, um sie vor Licht zu schützen. Die Gesamtdauer, in der die Spritze vor der Anwendung bei Raumtemperatur (25 °C) aufbewahrt werden darf, darf 48 Stunden nicht überschreiten.
* Sie dürfen die Spritze nach dem Verfalldatum, das auf dem Umkarton und dem Etikett der Spritze angegeben ist, nicht mehr verwenden. Wenn das Verfalldatum überschritten ist, bringen Sie die gesamte Packung zur Apotheke zurück.

**Die Injektionsstelle**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Die Injektionsstelle ist derjenige Bereich Ihres Körpers, an dem Sie die Spritze anwenden.   * Der empfohlene Bereich ist die Vorderseite Ihrer Oberschenkel. Sie können die Injektion auch im unteren Bauchbereich vornehmen, jedoch **nicht** in einem Bereich von 5 cm um den Bauchnabel herum. * Falls Sie mehrere Injektionen für die komplette Dosierung benötigen, wählen Sie bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle. * Nicht an Stellen injizieren, an denen die Haut empfindlich, geprellt, gerötet oder hart ist oder einen Bluterguss aufweist. Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen sind zu vermeiden.   Falls eine Betreuungsperson Ihnen die Injektion verabreicht, kann die Injektion auch an der Außenseite der Oberarme erfolgen. |

Vorbereitung der gebrauchsfertigen Xolair Injektionslösung in einer Fertigspritze

|  |
| --- |
| Hinweis: Abhängig von der von Ihrem Arzt verschriebenen Dosis müssen Sie möglicherweise eine oder mehrere Fertigspritzen vorbereiten und den Inhalt von allen injizieren. Die folgende Tabelle gibt Beispiele dafür, wie viele Injektionen jeder Dosisstärke Sie für eine bestimmte Dosis benötigen:  4 lila (150 mg)  600 mg  3 lila (150 mg)  525 mg  3 lila (150 mg)  450 mg  2 lila (150 mg)  375 mg  2 lila (150 mg)  300 mg  1 lila (150 mg)  225 mg  1 lila (150 mg)  150 mg  75 mg    1 blau (75 mg)  1 blau (75 mg)  1 blau (75 mg)  1 blau (75 mg)  **Dosis**  **Für die Dosis benötigte Spritzen** |

1. Nehmen Sie die Packung mit der Spritze aus dem Kühlschrank und lassen Sie sie **ungeöffnet** etwa 30 Minuten liegen, damit sie Raumtemperatur annimmt. (Lassen Sie die Fertigspritze in der Packung, um sie vor Licht zu schützen).

2. Wenn Sie für die Anwendung der Fertigspritze bereit sind, waschen Sie sich gründlich die Hände mit Wasser und Seife.

3. Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer.

4. Nehmen Sie die Plastikschale aus dem Umkarton und ziehen Sie die Papierabdeckung ab. Fassen Sie die Fertigspritze in der Mitte des blauen Spritzenschutzes an und entnehmen Sie die Fertigspritze aus der Verpackung.

5. Kontrollieren Sie die Fertigspritze. Die Flüssigkeit sollte klar bis leicht trüb sein. Ihre Farbe kann farblos bis hellbräunlich-gelb sein. Es könnte ein Luftbläschen zu sehen sein, was normal ist. NICHT VERWENDEN, wenn die Fertigspritze beschädigt ist oder die Flüssigkeit deutlich trübe erscheint oder eine eindeutig braune Färbung aufweist oder Partikel enthält. In all diesen Fällen bringen Sie die gesamte Packung zur Apotheke zurück.

6. Halten Sie die Fertigspritze waagerecht und schauen Sie in das Sichtfenster, um das auf dem Etikett aufgedruckte Verfalldatum zu überprüfen. Hinweis: Es ist möglich, den inneren Teil der Fertigspritze so zu drehen, dass das Etikett im Sichtfenster gelesen werden kann. NICHT VERWENDEN, wenn das Produkt abgelaufen ist. Wenn das Verfalldatum überschritten ist, geben Sie die gesamte Packung an die Apotheke zurück.

**Wie wird die Xolair Injektionslösung in einer Fertigspritze angewendet?**

|  |  |
| --- | --- |
| 1 | Entfernen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Fertigspritze. Entsorgen Sie die Nadelschutzkappe. An der Nadelspitze kann ein Flüssigkeitstropfen zu sehen sein. Dies ist normal. |
| 2 | Drücken Sie die Haut an der Injektionsstelle vorsichtig zusammen und stechen Sie die Nadel ein, wie in der Abbildung dargestellt. Drücken Sie die Nadel vollständig hinein, um sicherzustellen, dass das gesamte Arzneimittel verabreicht werden kann. |
| 3 | Halten Sie die Fertigspritze wie gezeigt fest. Drücken Sie den Kolben **langsam** **so weit wie möglich** hinein, bis sich der Kolbenkopf direkt zwischen den Aktivierungsclips des Spritzenschutzes befindet. |
| 4 | **Halten Sie den Kolben vollständig gedrückt** während Sie die Nadel vorsichtig und gerade aus der Injektionsstelle herausziehen. |
| 5 | Lassen Sie den Kolben langsam los und lassen Sie den Spritzenschutz automatisch die freiliegende Nadel umhüllen.  An der Injektionsstelle könnte etwas Blut austreten. Sie können mit einem Wattebausch oder Mull 30 Sekunden lang auf die Injektionsstelle drücken. Nicht an der Injektionsstelle reiben. Falls nötig, können Sie die Injektionsstelle mit einem kleinen Pflaster abdecken. |

**Hinweise zur Entsorgung**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Entsorgen Sie die gebrauchte Fertigspritze umgehend in einem Sicherheitsbehälter (verschließbarer, durchstichsicherer Behälter). Zu Ihrer und der Sicherheit und Gesundheit anderer **dürfen** Nadeln und gebrauchte Spritzen **niemals** wiederverwendet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. |

**Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**Xolair 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze**

(Fertigspritze mit eingesetzter 27‑Gauge-Nadel, blauer Kolben)

Omalizumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

1. Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
2. Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
3. Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
4. Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Xolair und wofür wird es angewendet?

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Xolair beachten?

3. Wie ist Xolair anzuwenden?

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

5. Wie ist Xolair aufzubewahren?

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**1. Was ist Xolair und wofür wird es angewendet?**

Xolair enthält den Wirkstoff Omalizumab. Omalizumab ist ein künstliches Eiweiß (Protein), das den natürlichen Proteinen, die vom Körper produziert werden, ähnlich ist. Es gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die monoklonale Antikörper genannt werden.

Xolair wird angewendet für die Behandlung von:

1. allergischem Asthma,
2. chronischer Rhinosinusitis (Entzündung der Nase und der Nasennebenhöhlen) mit Nasenpolypen.

Allergisches Asthma

Dieses Arzneimittel wird angewendet, um der Verschlechterung von Asthma vorzubeugen, indem Symptome von schwerem allergischem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 Jahre und älter) kontrolliert werden, deren Asthmasymptome trotz der Anwendung von Medikamenten wie hoch dosierten inhalierbaren Steroiden und inhalierbaren Beta-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert sind.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) angewendet, die bereits intranasale Kortikosteroide (Kortikosteroid-Nasenspray) erhalten, deren Symptome durch diese Medikamente jedoch nicht gut kontrolliert sind. Nasenpolypen sind kleine Wucherungen der Nasenschleimhaut. Xolair hilft, die Polypen zu verkleinern und verbessert Symptome wie verstopfte Nase, Verlust des Geruchssinns, Schleim im hinteren Teil des Rachens und laufende Nase.

Xolair wirkt durch die Blockade einer Substanz, die Immunglobulin E (IgE) genannt wird und vom Körper produziert wird. IgE trägt zu einer Art von Entzündung bei, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung von allergischem Asthma und chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen spielt.

**2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Xolair beachten?**

**Xolair darf nicht angewendet werden,**

1. wenn Sie allergisch gegen Omalizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie glauben, allergisch gegen einen der Bestandteile zu sein, informieren Sie Ihren Arzt, da Sie Xolair nicht anwenden dürfen.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Xolair anwenden:

* falls Sie Nieren- oder Leberprobleme haben.
* falls Sie eine Erkrankung haben, bei der Ihr eigenes Immunsystem Teile Ihres Körpers angreift (Autoimmunerkrankung).

- falls Sie in eine Region reisen, in der Parasiteninfektionen häufig auftreten, kann Xolair Ihre Widerstandskraft gegen solche Infektionen schwächen.

* falls bei Ihnen bereits eine schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie) aufgetreten ist, z.B. ausgelöst durch ein Arzneimittel, einen Insektenstich oder Nahrungsmittel.

Xolair ist nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Symptomen wie plötzlichen Asthma-Anfällen angezeigt. Daher sollte Xolair nicht zur Behandlung solcher Anzeichen angewendet werden.

Xolair ist nicht zur Vorbeugung oder Behandlung von allergieartigen Zuständen wie plötzliche allergische Reaktionen, Hyperimmunglobulin-E-Syndrom (eine ererbte Immunerkrankung), Aspergillose (eine Lungenerkrankung, hervorgerufen durch Pilze), Nahrungsmittelallergie, Ekzem oder Heuschnupfen gedacht, da Xolair nicht unter diesen Bedingungen untersucht wurde.

**Achten Sie auf Anzeichen von allergischen Reaktionen und anderen schwerwiegenden** **Nebenwirkungen**

Xolair kann potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen. Während der Anwendung von Xolair müssen Sie auf entsprechende Anzeichen achten. Nehmen Sie umgehend medizinische Hilfe in Anspruch, wenn Sie Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion oder andere schwerwiegende Nebenwirkungen bemerken. Solche Anzeichen sind unter "Schwerwiegende Nebenwirkungen" in Abschnitt 4 aufgeführt.

Bevor Sie sich Xolair selbst injizieren oder eine Person ohne medizinische Ausbildung Ihnen eine Xolair-Injektion verabreicht, ist es wichtig, dass Sie von Ihrem Arzt geschult werden, wie Sie frühe Symptome schwerer allergischer Reaktionen erkennen und wie Sie mit diesen Reaktionen, falls sie auftreten, umgehen können (siehe Abschnitt 3, "Wie ist Xolair anzuwenden?"). Die meisten schweren allergischen Reaktionen treten während der ersten 3 Anwendungen von Xolair auf.

**Kinder und Jugendliche**

Allergisches Asthma

Xolair wird nicht für Kinder unter 6 Jahren empfohlen. Die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren wurde nicht untersucht.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Xolair wird nicht für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren empfohlen. Die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

**Anwendung von Xolair zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Dies ist besonders wichtig bei der Einnahme von:

- Medikamenten gegen Parasiteninfektionen, da Xolair die Wirkung Ihrer Medikamente herabsetzen kann,

- inhalativen Kortikosteroiden und anderen Medikamenten gegen allergisches Asthma.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt wird mit Ihnen die Vorteile und die möglichen Risiken einer Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft diskutieren.

Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn Sie schwanger geworden sind, während Sie mit Xolair behandelt werden.

Xolair kann in die Muttermilch übergehen. Wenn Sie stillen oder planen zu stillen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel verwenden.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist unwahrscheinlich, dass Xolair Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

**3. Wie ist Xolair anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

**Wie Xolair angewendet wird**

Xolair wird unter die Haut gespritzt (bekannt als subkutane Injektion).

Xolair injizieren

- Sie werden gemeinsam mit Ihrem Arzt darüber entscheiden, ob Sie sich Xolair selbst injizieren sollen. Die ersten 3 Anwendungen werden immer von medizinischem Fachpersonal oder unter dessen Aufsicht verabreicht (siehe Abschnitt 2).

- Es ist wichtig, vor der Selbst-Injektion entsprechend geschult worden zu sein, wie man das Medikament injiziert.

- Es kann Ihnen auch eine Betreuungsperson (z.B. ein Elternteil) Ihre Xolair-Injektion verabreichen, nachdem er oder sie entsprechend geschult wurde.

Detaillierte Anweisungen zur Injektion von Xolair finden Sie unter „Anwendungshinweise für die Xolair-Fertigspritze“ am Ende dieser Packungsbeilage.

Schulung zur Erkennung schwerer allergischer Reaktionen

Es ist auch wichtig, dass Sie sich Xolair nicht selbst injizieren, bevor Sie nicht von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal geschult wurden:

- Wie man die frühen Anzeichen und Symptome schwerer allergischer Reaktionen erkennt.

- Was zu tun ist, wenn diese Symptome auftreten.

Weitere Informationen über die frühen Anzeichen und Symptome schwerer allergischer Reaktionen finden Sie in Abschnitt 4.

**Welche Menge angewendet wird**

Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel Xolair Sie benötigen und wie oft. Dies ist abhängig von Ihrem Körpergewicht und der Menge von IgE in Ihrem Blut, welche durch eine Blutuntersuchung vor Beginn der Behandlung ermittelt wird.

Sie werden 1 bis 4 Injektionen auf einmal benötigen, entweder alle zwei Wochen oder alle vier Wochen.

Wenden Sie Ihre derzeitigen Asthma- und/oder Nasenpolypen-Medikamente während der Behandlung mit Xolair weiterhin an. Setzen Sie keines Ihrer Asthma- und/oder Nasenpolypen-Medikamente ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Sie werden nach Beginn der Xolair-Therapie möglicherweise keine sofortige Verbesserung spüren. Bei Patienten mit Nasenpolypen trat die Wirkung 4 Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Bei Patienten mit Asthma dauert es üblicherweise zwischen 12 und 16 Wochen, bis die volle Wirkung eintritt.

**Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Allergisches Asthma

Xolair kann angewendet werden bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren, die schon Asthma-Medikamente erhalten, deren Symptome aber trotz der Anwendung von Medikamenten wie hoch dosierten inhalierbaren Steroiden und inhalierbaren Beta-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert werden. Ihr Arzt wird berechnen, wie viel Xolair Ihr Kind benötigt und wie oft es angewendet werden muss. Dies ist abhängig vom Körpergewicht Ihres Kindes und der Menge von IgE in seinem/ihrem Blut, welche durch eine Blutuntersuchung vor Beginn der Behandlung ermittelt wird.

Von Kindern (6 bis 11 Jahre) wird nicht erwartet, dass sie sich Xolair selbst verabreichen. Wenn es von ihrem Arzt als angemessen erachtet wird, kann jedoch eine Betreuungsperson, nach einer entsprechenden Schulung, die Xolair-Injektion verabreichen.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Xolair sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

**Wenn Sie die Anwendung von Xolair vergessen haben**

Wenn Sie einen Termin verpasst haben, wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt oder Ihr Krankenhaus, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

Wenn Sie eine Anwendung von Xolair vergessen haben, injizieren Sie sich die Dosis, sobald Sie sich daran erinnern. Kontaktieren Sie dann Ihren Arzt, um zu besprechen, wann Sie die nächste Dosis injizieren sollen.

**Wenn Sie die Anwendung von Xolair abbrechen**

Beenden Sie nicht die Anwendung von Xolair, es sei denn Ihr Arzt teilt Ihnen dies mit. Eine Unterbrechung oder das Beenden der Behandlung mit Xolair kann dazu führen, dass Ihre Symptome wieder auftreten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die von Xolair verursachten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht bis mittelschwer, können aber gelegentlich schwerwiegend sein.

Schwerwiegende Nebenwirkungen:

Nehmen Sie sofort ärztliche Hilfe in Anspruch, wenn Sie Anzeichen der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

* Schwere allergische Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie): Die Symptome können Ausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Schwellung im Gesicht, der Lippen, der Zunge, des Kehlkopfs, der Luftröhre oder anderer Körperteile, schneller Herzschlag, Schwindel und Benommenheit, Verwirrtheit, Kurzatmigkeit, Keuchen oder Schwierigkeiten beim Atmen, blaue Haut oder Lippen, Zusammenbruch und Bewusstseinsverlust umfassen. Wenn Sie in der Vorgeschichte eine schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie) hatten, die nicht im Zusammenhang mit Xolair auftrat, könnte bei Ihnen das Risiko für das Auftreten einer schweren allergischen Reaktion nach Anwendung von Xolair erhöht sein.
* Systemischer Lupus erythematodes (SLE). Die Symptome können Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Schwellung, Hautausschlag, Fieber, Gewichtsabnahme und Müdigkeit umfassen.

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

* Churg-Strauss-Syndrom oder hypereosinophiles Syndrom. Eines oder mehrere der folgenden Symptome können auftreten: Schwellung, Schmerz oder Ausschlag um Blut- oder Lymphgefäße, ein hoher Spiegel eines speziellen Typs von weißen Blutzellen (ausgeprägte Eosinophilie), Verschlechterung der Atmung, verstopfte Nase, Herzprobleme, Schmerzen, Taubheit, Kribbeln in den Armen und Beinen.
* Geringe Anzahl an Blutplättchen mit leichten bzw. vermehrt auftretenden Blutungen oder blauen Flecken.
* Serumkrankheit. Eines oder mehrere der folgenden Symptome können auftreten: Gelenkschmerzen mit oder ohne Schwellungen oder Steifigkeit, Ausschlag, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Muskelschmerzen.

Andere Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

* Fieber (bei Kindern)

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

* Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen, Schwellung, Juckreiz und Rötung
* Schmerzen im oberen Bauchbereich
* Kopfschmerzen (sehr häufig bei Kindern)
* Schwindelgefühl
* Schmerzen in den Gelenken (Arthralgie)

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

* Schläfrigkeit oder Müdigkeit
* Kribbeln oder Taubheitsgefühl in den Händen oder Füßen
* Ohnmacht, niederer Blutdruck beim Sitzen oder Stehen (Orthostasesyndrom), flüchtige Hautrötung
* Halsentzündung, Husten, akute Atemprobleme
* Übelkeit, Durchfall, Verdauungsstörungen
* Juckreiz, Nesselsucht, Ausschlag, erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber der Sonne
* Gewichtszunahme
* Grippe-ähnliche Symptome
* Schwellung der Arme

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

* Parasiteninfektion

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

* Muskelschmerzen und Schwellungen an Gelenken
* Haarausfall

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Xolair aufzubewahren?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach EXP angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats. Die Faltschachtel mit der Fertigspritze kann vor der Anwendung für eine Gesamtdauer von 48 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) aufbewahrt werden.

- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

* Verwenden Sie keine beschädigten oder manipulierten Packungen.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**Was Xolair enthält**

1. Der Wirkstoff ist: Omalizumab. Eine Spritze mit 0,5 ml Lösung enthält 75 mg Omalizumab.
2. Die sonstigen Bestandteile sind: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

**Wie Xolair aussieht und Inhalt der Packung**

Xolair Injektionslösung ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis schwach bräunlich-gelbe Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Xolair 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze mit eingesetzter 27‑Gauge-Nadel und blauem Kolben steht als Packung mit 1 Fertigspritze und als Mehrfachpackungen mit 3 (3 x 1) oder 6 (6 x 1) Fertigspritzen zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**Hersteller**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanien

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Straße 10

90443 Nürnberg

Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**  Novartis Finland Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200 |
| **Κύπρος**  Novartis Pharma Services Inc.  Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**  Novartis Sverige AB  Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**  SIA Novartis Baltics  Tel: +371 67 887 070 |  |

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

**ANWENDUNGSHINWEISE FÜR DIE XOLAIR-FERTIGSPRITZE**

Diese „Anwendungshinweise“ enthalten Informationen darüber, wie Xolair zu injizieren ist.

Wenn Ihr Arzt entscheidet, dass Sie oder Ihre Betreuungsperson in der Lage sind, sich Ihre Xolair-Injektionen zu Hause zu verabreichen, stellen Sie sicher, dass Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen oder Ihrer Betreuungsperson zeigt, wie man die Xolair-Fertigspritze vorbereitet und mit ihr injiziert, bevor Sie sie zum ersten Mal anwenden.

Von Kindern unter 12 Jahren wird nicht erwartet, dass sie sich Xolair selbst injizieren. Wenn es deren Arzt jedoch für angebracht hält, kann eine Betreuungsperson nach einer entsprechenden Schulung die Xolair-Injektion verabreichen.

Stellen Sie sicher, dass Sie diese „Anwendungshinweise“ lesen und verstehen, bevor Sie die Xolair-Fertigspritze anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen haben.

|  |
| --- |
| Sichtfenster  Nadelschutzkappe  Aktivierungsclip des Spritzenschutzes  Spritzenschutz  Kolbenkopf  Kolben  Nadel  Verfalldatum |

**Wichtige Informationen, die Sie kennen müssen, bevor Sie Xolair injizieren**

* Xolair ist nur zur subkutanen Injektion bestimmt (injizieren Sie direkt in eine Fettschicht unter der Haut).
* Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn die Versiegelung der äußeren Faltschachtel oder die Versiegelung der Plastikschale beschädigt ist.
* Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht,** wenn sie auf eine harte Oberfläche gefallen ist oder wenn sie heruntergefallen ist, nachdem die Nadelschutzkappe entfernt wurde.
* Injizieren Sie **nicht**, wenn die Fertigspritze länger als insgesamt 48 Stunden außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde. Entsorgen Sie diese (siehe Schritt 12) und verwenden Sie eine neue Fertigspritze für Ihre Injektion.
* Die Fertigspritze hat einen Nadelschutz, der aktiviert wird, um die Nadel nach der Injektion abzudecken. Der Nadelschutz hilft, Nadelstichverletzungen bei allen Personen zu vermeiden, die die Fertigspritze nach der Injektion anfassen.
* Versuchen Sie **nicht**, die Fertigspritze wiederzuverwenden oder auseinanderzunehmen.
* Ziehen Sie den Kolben **nicht** zurück.

**Lagerung von Xolair**

* Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Die Faltschachtel mit der Fertigspritze kann vor der Anwendung für eine Gesamtdauer von 48 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) aufbewahrt werden.
* **Nicht** einfrieren.
* Lassen Sie die Fertigspritze in der Original-Faltschachtel, bis Sie bereit für die Anwendung sind, um sie vor Licht zu schützen.
* Bewahren Sie die Fertigspritze für Kinder unzugänglich auf.

**DOSIERUNGSTABELLE**

Xolair-Fertigspritzen sind in 3 Dosisstärken erhältlich (eine Fertigspritze in jeder Faltschachtel). Diese Anweisungen sind für alle 3 Dosisstärken zu verwenden.

Abhängig von der Dosis, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, müssen Sie möglicherweise eine oder mehrere Fertigspritzen auswählen und den Inhalt aller Spritzen injizieren, um Ihre volle Dosis zu verabreichen. Die Dosierungstabelle unten zeigt die Kombination der Fertigspritzen, die Sie benötigen, um Ihre volle Dosis zu injizieren.

|  |  |
| --- | --- |
| C:\Users\oLSENRI1\Downloads\parent child.jpg | **Wichtig:** Wenn die Dosis für ein Kind unter 12 Jahren bestimmt ist, wird empfohlen, nur blaue (75 mg) und lila (150 mg) Fertigspritzen zu verwenden. Die empfohlene Kombination von Fertigspritzen für Kinder unter 12 Jahren ist der Dosierungstabelle unten zu entnehmen. |

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Fragen zur Dosierungstabelle haben.

|  |
| --- |
| **Anzahl, der für die Dosis benötigten Fertigspritzen**  **600 mg (Kinder unter 12 Jahre)**  **300 mg (Kinder unter 12 Jahre)**  **375 mg (12 Jahre und älter)**  **375 mg (Kinder unter 12 Jahre)**  Blauer Kolben  Grauer Kolben  Lila Kolben  **600 mg (12 Jahre und älter)**  **450 mg (12 Jahre und älter)**  1 blau + 2 lila  **Lila**  **150 mg**  **Blau**  **75 mg**  **Xolair 75 mg Fertigspritze mit einem blauen Kolben**  **75 mg**  1 blau + 3 lila  **225 mg**  **300 mg (12 Jahre und älter)**  **450 mg (Kinder unter 12 Jahre)**  **525 mg (12 Jahre und älter)**  1 blau + 1 lila + 1 grau  1 lila+ 1 grau  1 blau + 1 grau  2 lila  1 grau  **Grau**  **300 mg**  **Xolair 150 mg Fertigspritze mit einem lila Kolben**  **Xolair 300 mg Fertigspritze mit einem grauen Kolben**  **525 mg (Kinder unter 12 Jahre)**  **150 mg**  4 lila  2 grau  3 lila  1 blau + 1 lila  1 lila  1 blau  **DOSIS** |

**Vorbereitung der Xolair-Injektion**

|  |  |
| --- | --- |
| **Schritt 1. Auf Raumtemperatur bringen**  Nehmen Sie die Faltschachtel mit der Fertigspritze aus dem Kühlschrank **und** **lassen Sie diese ungeöffnet liegen, damit sie Raumtemperatur annimmt (Minimum 30 Minuten).**  Hinweis: Wenn Sie mehr als eine Fertigspritze (eine Fertigspritze pro Faltschachtel) benötigen, um die volle Dosis zu bekommen (siehe Dosierungstabelle), nehmen Sie alle Schachteln gleichzeitig aus dem Kühlschrank. |  |
| **Schritt 2. Materialien bereitstellen**  Sie benötigen folgende Materialien (nicht in der Packung enthalten):   * Alkoholtupfer * Wattebausch oder Gazetupfer * Sicherheitsbehälter für die Entsorgung spitzer Gegenstände * Pflaster |  |
| **Schritt 3. Auspacken**  Öffnen Sie die Plastikschale durch Abziehen der Abdeckung. Nehmen Sie die Fertigspritze heraus, indem Sie sie in der Mitte halten, wie in der Abbildung gezeigt.  Entfernen Sie die Nadelschutzkappe **nicht**, wenn Sie noch nicht bereit sind für die Injektion. |  |
| **Schritt 4. Kontrollieren Sie die Fertigspritze**  Schauen Sie durch das Sichtfenster der Fertigspritze. Die Flüssigkeit im Inneren sollte klar bis leicht trüb sein. Ihre Farbe kann farblos bis hellbräunlich-gelb sein. Es könnten Luftbläschen in der Flüssigkeit zu sehen sein, was normal ist. Versuchen Sie **nicht** die Luft zu entfernen.   * Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn die Flüssigkeit Partikel enthält oder wenn die Flüssigkeit deutlich trübe oder deutlich braun aussieht. * Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn sie beschädigt aussieht oder undicht ist. * Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht** nach dem auf dem Etikett und der Faltschachtel der Fertigspritze angegebenen Verfalldatum (EXP).   In all diesen Fällen kontaktieren Sie Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker. | Sichtfenster  Verfall-datum |
| **Schritt 5. Injektionsstelle auswählen**  Sie sollten in die Vorderseite der Oberschenkel oder in den unteren Bauchbereich injizieren, jedoch nicht in den Bereich von 5 cm um den Bauchnabel herum.  Injizieren Sie **nicht** an Stellen, an denen die Haut empfindlich, verletzt, gerötet, schuppig oder verhärtet ist oder in Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen.  Hinweis: Wenn Sie mehr als eine Fertigspritze benötigen, um Ihre vollständige Dosis zu erhalten, achten Sie darauf, dass Ihre Injektionsstellen mindestens 2 cm auseinanderliegen. |  |
| Falls eine Betreuungsperson, ein Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen die Injektion verabreicht, kann die Injektion auch an der Außenseite der Oberarme erfolgen. |  |

**Injektion mit Xolair**

|  |  |
| --- | --- |
| **Schritt 6. Reinigen der Injektionsstelle**  Waschen Sie Ihre Hände.  Reinigen Sie die gewählte Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie sie vor der Injektion trocknen.  Berühren Sie die gereinigte Haut **nicht** vor der Injektion und pusten Sie nicht darauf. |  |
| **Schritt 7. Nadelschutzkappe entfernen**  Ziehen Sie die Nadelschutzkappe kräftig und gerade ab, um sie von der Fertigspritze zu entfernen. An der Nadelspitze kann ein Flüssigkeitstropfen zu sehen sein. Das ist normal.  Setzen Sie die Nadelschutzkappe **nicht** wieder auf. Entsorgen Sie die Nadelschutzkappe. |  |
| **Schritt 8. Nadel einstechen**  Drücken Sie die Haut an der Injektionsstelle sanft zusammen und halten Sie den Druck während der gesamten Injektion aufrecht. Stechen Sie die Nadel mit der anderen Hand in einem Winkel von ca. 45 Grad, wie in der Abbildung zu sehen, in die Haut ein.  Drücken Sie **nicht** auf den Kolben, während Sie die Nadel einführen. |  |
| **Schritt 9. Injektion starten**  Drücken Sie die Hautfalte weiter zusammen. Drücken Sie den Kolben langsam **bis zum Anschlag**. So wird sichergestellt, dass die gesamte Dosis injiziert wird. |  |
| **Schritt 10. Injektion abschließen**  Vergewissern Sie sich, dass sich der Kolbenkopf wie abgebildet direkt zwischen den Aktivierungsclips des Spritzenschutzes befindet. Dadurch ist sichergestellt, dass der Spritzenschutz aktiviert wurde und die Nadel abdecken wird, sobald die Injektion abgeschlossen ist. |  |
| **Schritt 11. Kolben loslassen**  Halten Sie die Fertigspritze weiter an der Injektionsstelle und lassen Sie den Kolben langsam los, bis die Nadel automatisch vom Spritzenschutz abgedeckt wird. Entfernen Sie die Fertigspritze von der Injektionsstelle und lassen Sie die Hautfalte los.  An der Injektionsstelle könnte etwas Blut austreten. Sie können mit einem Wattebausch oder Gazetupfer so lange auf die Injektionsstelle drücken, bis die Blutung stoppt. **Nicht** an der Injektionsstelle reiben. Falls nötig, können Sie die Injektionsstelle mit einem kleinen Pflaster abdecken.  Hinweis: Wenn Sie mehr als eine Fertigspritze benötigen, um Ihre volle Dosis zu injizieren, entsorgen Sie die gebrauchte Fertigspritze wie in Schritt 12 beschrieben.  Wiederholen Sie die Schritte 2 bis 12 für alle Fertigspritzen, die Sie für das Erreichen der vollen Dosis benötigen.  Führen Sie die Injektionen direkt nacheinander durch.  Achten Sie darauf, dass die Injektionsstellen mindestens 2 cm auseinanderliegen. |  |

**Nach der Injektion**

|  |  |
| --- | --- |
| **Schritt 12. Entsorgen der Fertigspritze**  Entsorgen Sie die gebrauchte Fertigspritze umgehend nach der Anwendung in einem Sicherheitsbehälter für spitze Gegenstände (verschließbarer, durchstichsicherer Behälter).  Versuchen Sie **nicht**, die Nadelschutzkappe wieder auf die Spritze aufzusetzen.  Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die ordnungsgemäße Entsorgung des Sicherheitsbehälters für spitze Gegenstände. Es kann lokale Vorschriften für die Entsorgung geben. |  |

**Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**Xolair 75 mg Injektionslösung im Fertigpen**

Omalizumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

1. Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
2. Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
3. Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
4. Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Xolair und wofür wird es angewendet?

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Xolair beachten?

3. Wie ist Xolair anzuwenden?

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

5. Wie ist Xolair aufzubewahren?

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**1. Was ist Xolair und wofür wird es angewendet?**

Xolair enthält den Wirkstoff Omalizumab. Omalizumab ist ein künstliches Eiweiß (Protein), das den natürlichen Proteinen, die vom Körper produziert werden, ähnlich ist. Es gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die monoklonale Antikörper genannt werden.

Xolair wird angewendet für die Behandlung von:

1. allergischem Asthma,
2. chronischer Rhinosinusitis (Entzündung der Nase und der Nasennebenhöhlen) mit Nasenpolypen.

Allergisches Asthma

Dieses Arzneimittel wird angewendet, um der Verschlechterung von Asthma vorzubeugen, indem Symptome von schwerem allergischem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 Jahre und älter) kontrolliert werden, deren Asthmasymptome trotz der Anwendung von Medikamenten wie hoch dosierten inhalierbaren Steroiden und inhalierbaren Beta-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert sind.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) angewendet, die bereits intranasale Kortikosteroide (Kortikosteroid-Nasenspray) erhalten, deren Symptome durch diese Medikamente jedoch nicht gut kontrolliert sind. Nasenpolypen sind kleine Wucherungen der Nasenschleimhaut. Xolair hilft, die Polypen zu verkleinern und verbessert Symptome wie verstopfte Nase, Verlust des Geruchssinns, Schleim im hinteren Teil des Rachens und laufende Nase.

Xolair wirkt durch die Blockade einer Substanz, die Immunglobulin E (IgE) genannt wird und vom Körper produziert wird. IgE trägt zu einer Art von Entzündung bei, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung von allergischem Asthma und chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen spielt.

**2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Xolair beachten?**

**Xolair darf nicht angewendet werden,**

1. wenn Sie allergisch gegen Omalizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie glauben, allergisch gegen einen der Bestandteile zu sein, informieren Sie Ihren Arzt, da Sie Xolair nicht anwenden dürfen.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Xolair anwenden:

* falls Sie Nieren- oder Leberprobleme haben.
* falls Sie eine Erkrankung haben, bei der Ihr eigenes Immunsystem Teile Ihres Körpers angreift (Autoimmunerkrankung).

- falls Sie in eine Region reisen, in der Parasiteninfektionen häufig auftreten, kann Xolair Ihre Widerstandskraft gegen solche Infektionen schwächen.

* falls bei Ihnen bereits eine schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie) aufgetreten ist, z.B. ausgelöst durch ein Arzneimittel, einen Insektenstich oder Nahrungsmittel.

Xolair ist nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Symptomen wie plötzlichen Asthma-Anfällen angezeigt. Daher sollte Xolair nicht zur Behandlung solcher Anzeichen angewendet werden.

Xolair ist nicht zur Vorbeugung oder Behandlung von allergieartigen Zuständen wie plötzliche allergische Reaktionen, Hyperimmunglobulin-E-Syndrom (eine ererbte Immunerkrankung), Aspergillose (eine Lungenerkrankung, hervorgerufen durch Pilze), Nahrungsmittelallergie, Ekzem oder Heuschnupfen gedacht, da Xolair nicht unter diesen Bedingungen untersucht wurde.

**Achten Sie auf Anzeichen von allergischen Reaktionen und anderen schwerwiegenden** **Nebenwirkungen**

Xolair kann potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen. Während der Anwendung von Xolair müssen Sie auf entsprechende Anzeichen achten. Nehmen Sie umgehend medizinische Hilfe in Anspruch, wenn Sie Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion oder andere schwerwiegende Nebenwirkungen bemerken. Solche Anzeichen sind unter "Schwerwiegende Nebenwirkungen" in Abschnitt 4 aufgeführt.

Bevor Sie sich Xolair selbst injizieren oder eine Person ohne medizinische Ausbildung Ihnen eine Xolair-Injektion verabreicht, ist es wichtig, dass Sie von Ihrem Arzt geschult werden, wie Sie frühe Symptome schwerer allergischer Reaktionen erkennen und wie Sie mit diesen Reaktionen, falls sie auftreten, umgehen können (siehe Abschnitt 3, "Wie ist Xolair anzuwenden?"). Die meisten schweren allergischen Reaktionen treten während der ersten 3 Anwendungen von Xolair auf.

**Kinder und Jugendliche**

Allergisches Asthma

Xolair wird nicht für Kinder unter 6 Jahren empfohlen. Die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren wurde nicht untersucht.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Xolair wird nicht für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren empfohlen. Die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

**Anwendung von Xolair zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Dies ist besonders wichtig bei der Einnahme von:

- Medikamenten gegen Parasiteninfektionen, da Xolair die Wirkung Ihrer Medikamente herabsetzen kann,

- inhalativen Kortikosteroiden und anderen Medikamenten gegen allergisches Asthma.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt wird mit Ihnen die Vorteile und die möglichen Risiken einer Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft diskutieren.

Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn Sie schwanger geworden sind, während Sie mit Xolair behandelt werden.

Xolair kann in die Muttermilch übergehen. Wenn Sie stillen oder planen zu stillen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel verwenden.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist unwahrscheinlich, dass Xolair Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

**3. Wie ist Xolair anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

**Wie Xolair angewendet wird**

Xolair wird unter die Haut gespritzt (bekannt als subkutane Injektion).

Xolair injizieren

- Sie werden gemeinsam mit Ihrem Arzt darüber entscheiden, ob Sie sich Xolair selbst injizieren sollen. Die ersten 3 Anwendungen werden immer von medizinischem Fachpersonal oder unter dessen Aufsicht verabreicht (siehe Abschnitt 2).

- Es ist wichtig, vor der Selbst-Injektion entsprechend geschult worden zu sein, wie man das Medikament injiziert.

- Es kann Ihnen auch eine Betreuungsperson (z.B. ein Elternteil) Ihre Xolair-Injektion verabreichen, nachdem er oder sie entsprechend geschult wurde.

Detaillierte Anweisungen zur Injektion von Xolair finden Sie unter „Anwendungshinweise für den Xolair-Fertigpen“ am Ende dieser Packungsbeilage.

Schulung zur Erkennung schwerer allergischer Reaktionen

Es ist auch wichtig, dass Sie sich Xolair nicht selbst injizieren, bevor Sie nicht von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal geschult wurden:

- Wie man die frühen Anzeichen und Symptome schwerer allergischer Reaktionen erkennt.

- Was zu tun ist, wenn diese Symptome auftreten.

Weitere Informationen über die frühen Anzeichen und Symptome schwerer allergischer Reaktionen finden Sie in Abschnitt 4.

**Welche Menge angewendet wird**

Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel Xolair Sie benötigen und wie oft. Dies ist abhängig von Ihrem Körpergewicht und der Menge von IgE in Ihrem Blut, welche durch eine Blutuntersuchung vor Beginn der Behandlung ermittelt wird.

Sie werden 1 bis 4 Injektionen auf einmal benötigen, entweder alle zwei Wochen oder alle vier Wochen.

Wenden Sie Ihre derzeitigen Asthma- und/oder Nasenpolypen-Medikamente während der Behandlung mit Xolair weiterhin an. Setzen Sie keines Ihrer Asthma- und/oder Nasenpolypen-Medikamente ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Sie werden nach Beginn der Xolair-Therapie möglicherweise keine sofortige Verbesserung spüren. Bei Patienten mit Nasenpolypen trat die Wirkung 4 Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Bei Patienten mit Asthma dauert es üblicherweise zwischen 12 und 16 Wochen, bis die volle Wirkung eintritt.

**Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Allergisches Asthma

Xolair kann angewendet werden bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren, die schon Asthma-Medikamente erhalten, deren Symptome aber trotz der Anwendung von Medikamenten wie hoch dosierten inhalierbaren Steroiden und inhalierbaren Beta-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert werden. Ihr Arzt wird berechnen, wie viel Xolair Ihr Kind benötigt und wie oft es angewendet werden muss. Dies ist abhängig vom Körpergewicht Ihres Kindes und der Menge von IgE in seinem/ihrem Blut, welche durch eine Blutuntersuchung vor Beginn der Behandlung ermittelt wird.

Von Kindern (6 bis 11 Jahre) wird nicht erwartet, dass sie sich Xolair selbst verabreichen. Wenn es von ihrem Arzt als angemessen erachtet wird, kann jedoch eine Betreuungsperson, nach einer entsprechenden Schulung, die Xolair-Injektion verabreichen.

Xolair-Fertigpens sind nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren bestimmt. Xolair 75 mg Fertigspritze und Xolair 150 mg Fertigspritze oder Xolair Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung können bei Kindern mit allergischem Asthma im Alter von 6 bis 11 Jahren angewendet werden.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Xolair sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

**Wenn Sie die Anwendung von Xolair vergessen haben**

Wenn Sie einen Termin verpasst haben, wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt oder Ihr Krankenhaus, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

Wenn Sie eine Anwendung von Xolair vergessen haben, injizieren Sie sich die Dosis, sobald Sie sich daran erinnern. Kontaktieren Sie dann Ihren Arzt, um zu besprechen, wann Sie die nächste Dosis injizieren sollen.

**Wenn Sie die Anwendung von Xolair abbrechen**

Beenden Sie nicht die Anwendung von Xolair, es sei denn Ihr Arzt teilt Ihnen dies mit. Eine Unterbrechung oder das Beenden der Behandlung mit Xolair kann dazu führen, dass Ihre Symptome wieder auftreten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die von Xolair verursachten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht bis mittelschwer, können aber gelegentlich schwerwiegend sein.

Schwerwiegende Nebenwirkungen:

Nehmen Sie sofort ärztliche Hilfe in Anspruch, wenn Sie Anzeichen der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

* Schwere allergische Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie): Die Symptome können Ausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Schwellung im Gesicht, der Lippen, der Zunge, des Kehlkopfs, der Luftröhre oder anderer Körperteile, schneller Herzschlag, Schwindel und Benommenheit, Verwirrtheit, Kurzatmigkeit, Keuchen oder Schwierigkeiten beim Atmen, blaue Haut oder Lippen, Zusammenbruch und Bewusstseinsverlust umfassen. Wenn Sie in der Vorgeschichte eine schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie) hatten, die nicht im Zusammenhang mit Xolair auftrat, könnte bei Ihnen das Risiko für das Auftreten einer schweren allergischen Reaktion nach Anwendung von Xolair erhöht sein.
* Systemischer Lupus erythematodes (SLE). Die Symptome können Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Schwellung, Hautausschlag, Fieber, Gewichtsabnahme und Müdigkeit umfassen.

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

* Churg-Strauss-Syndrom oder hypereosinophiles Syndrom. Eines oder mehrere der folgenden Symptome können auftreten: Schwellung, Schmerz oder Ausschlag um Blut- oder Lymphgefäße, ein hoher Spiegel eines speziellen Typs von weißen Blutzellen (ausgeprägte Eosinophilie), Verschlechterung der Atmung, verstopfte Nase, Herzprobleme, Schmerzen, Taubheit, Kribbeln in den Armen und Beinen.
* Geringe Anzahl an Blutplättchen mit leichten bzw. vermehrt auftretenden Blutungen oder blauen Flecken.
* Serumkrankheit. Eines oder mehrere der folgenden Symptome können auftreten: Gelenkschmerzen mit oder ohne Schwellungen oder Steifigkeit, Ausschlag, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Muskelschmerzen.

Andere Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

* Fieber (bei Kindern)

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

* Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen, Schwellung, Juckreiz und Rötung
* Schmerzen im oberen Bauchbereich
* Kopfschmerzen (sehr häufig bei Kindern)
* Schwindelgefühl
* Schmerzen in den Gelenken (Arthralgie)

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

* Schläfrigkeit oder Müdigkeit
* Kribbeln oder Taubheitsgefühl in den Händen oder Füßen
* Ohnmacht, niederer Blutdruck beim Sitzen oder Stehen (Orthostasesyndrom), flüchtige Hautrötung
* Halsentzündung, Husten, akute Atemprobleme
* Übelkeit, Durchfall, Verdauungsstörungen
* Juckreiz, Nesselsucht, Ausschlag, erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber der Sonne
* Gewichtszunahme
* Grippe-ähnliche Symptome
* Schwellung der Arme

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

* Parasiteninfektion

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

* Muskelschmerzen und Schwellungen an Gelenken
* Haarausfall

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Xolair aufzubewahren?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach EXP angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats. Die Faltschachtel mit dem Fertigpen kann vor der Anwendung für eine Gesamtdauer von 48 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) aufbewahrt werden.

- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

* Verwenden Sie keine beschädigten oder manipulierten Packungen.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**Was Xolair enthält**

1. Der Wirkstoff ist: Omalizumab. Ein Pen mit 0,5 ml Lösung enthält 75 mg Omalizumab.
2. Die sonstigen Bestandteile sind: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

**Wie Xolair aussieht und Inhalt der Packung**

Xolair Injektionslösung ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis schwach bräunlich-gelbe Injektionslösung in einem Fertigpen.

Xolair 75 mg Injektionslösung im Fertigpen steht als Packung mit 1 Fertigpen und als Mehrfachpackungen mit 3 (3 x 1) oder 6 (6 x 1) Fertigpens zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**Hersteller**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanien

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Straße 10

90443 Nürnberg

Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**  Novartis Finland Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200 |
| **Κύπρος**  Novartis Pharma Services Inc.  Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**  Novartis Sverige AB  Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**  SIA Novartis Baltics  Tel: +371 67 887 070 |  |

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

**ANWENDUNGSHINWEISE FÜR DEN XOLAIR-FERTIGPEN**

Diese „Anwendungshinweise“ enthalten Informationen darüber, wie Xolair zu injizieren ist.

Wenn Ihr Arzt entscheidet, dass Sie oder Ihre Betreuungsperson in der Lage sind, sich Ihre Xolair-Injektionen zu Hause zu verabreichen, stellen Sie sicher, dass Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen oder Ihrer Betreuungsperson zeigt, wie man den Xolair-Fertigpen vorbereitet und mit ihm injiziert, bevor Sie ihn zum ersten Mal anwenden.

Dieser Xolair-Fertigpen ist für Patienten ab 12 Jahren bestimmt.

Stellen Sie sicher, dass Sie diese „Anwendungshinweise“ lesen und verstehen, bevor Sie den Xolair-Fertigpen anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen haben.

|  |
| --- |
| Grüner Indikator  **Nach der Anwendung**  **Vor der Anwendung**  Sichtfenster  Schutzkappe  Pen-Etikett  mit Handelsname, Stärke und Verfalldatum  **Xolair®**  Omalizumab  Injektion  xx mg  **Xolair®**  Omalizumab  Injektion  xx mg  Nadelschutz  Umhüllte Nadel innen |

**Wichtige Informationen, die Sie kennen müssen, bevor Sie Xolair injizieren**

* Xolair ist nur zur subkutanen Injektion bestimmt (injizieren Sie direkt in eine Fettschicht unter der Haut).
* Verwenden Sie den Fertigpen **nicht**, wenn die Versiegelung der äußeren Faltschachtel beschädigt ist.
* Verwenden Sie den Fertigpen **nicht**, wenn er heruntergefallen ist, nachdem die Schutzkappe entfernt wurde.
* Injizieren Sie **nicht**, wenn der Fertigpen länger als insgesamt 48 Stunden außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde. Entsorgen Sie diesen (siehe Schritt 13) und verwenden Sie einen neuen Fertigpen für Ihre Injektion.
* Berühren Sie den Nadelschutz **nicht** und drücken Sie **nicht** dagegen, da Sie sich verletzen könnten. Das Berühren oder Drücken des Nadelschutzes kann zu Verletzungen durch Nadelstiche führen.
* Versuchen Sie **nicht**, den Fertigpen wiederzuverwenden oder auseinanderzunehmen.
* Versuchen Sie **nicht**, die Schutzkappe wieder aufzusetzen, nachdem sie abgenommen wurde.

**Lagerung von Xolair**

* Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Die Faltschachtel mit dem Fertigpen kann vor der Anwendung für eine Gesamtdauer von 48 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) aufbewahrt werden.
* **Nicht** einfrieren.
* Lassen Sie den Fertigpen in der Original-Faltschachtel, bis Sie bereit für die Anwendung sind, um ihn vor Licht zu schützen.
* Bewahren Sie den Fertigpen für Kinder unzugänglich auf.

**DOSIERUNGSTABELLE**

Xolair-Fertigpens sind in 3 Dosisstärken erhältlich (ein Fertigpen in jeder Faltschachtel). Diese Anweisungen sind für alle 3 Dosisstärken zu verwenden.

Abhängig von der Dosis, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, müssen Sie möglicherweise einen oder mehrere Fertigpens auswählen und den Inhalt aller Pens injizieren, um Ihre volle Dosis zu verabreichen. Die Dosierungstabelle unten zeigt die Kombination der Fertigpens, die Sie benötigen, um Ihre volle Dosis zu injizieren.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Fragen zur Dosierungstabelle haben.

|  |
| --- |
| **Anzahl, der für die Dosis benötigten Pens**  300 mg  75 mg  150 mg  **Xolair 150 mg**  **Pen mit einem lila Nadelschutz**  **Xolair 75 mg**  **Pen mit einem blauen Nadelschutz**  Lila Nadelschutz  1 lila  **Xolair®**  Omalizumab  Injektion  **Xolair®**  Omalizumab  Injektion  **Xolair®**  Omalizumab  Injektion  **Xolair 300 mg**  **Pen mit einem grauen Nadelschutz**  1 grau + 1 grau  1 blau + 1 lila + 1 grau  1 lila + 1 grau  1 blau + 1 grau  1 grau  1 blau + 1 lila  1 blau  **600 mg**  **525 mg**  **450 mg**  **375 mg**  **300 mg**  **225 mg**  **150 mg**  **75 mg**  **Grau**  **300 mg**  **Lila**  **150 mg**  **Blau**  **75 mg**  **Dosis**  Grauer Nadelschutz  Blauer Nadelschutz |

**Vorbereitung der Xolair-Injektion**

|  |  |
| --- | --- |
| **Schritt 1. Auf Raumtemperatur bringen**  Nehmen Sie die Faltschachtel mit dem Fertigpen aus dem Kühlschrank und **lassen Sie diese ungeöffnet liegen, damit sie Raumtemperatur annimmt (Minimum 30 Minuten).**  Hinweis: Wenn Sie mehr als einen Fertigpen (ein Fertigpen pro Faltschachtel) benötigen, um die volle Dosis zu bekommen (siehe Dosierungstabelle), nehmen Sie alle Schachteln gleichzeitig aus dem Kühlschrank. |  |
| **Schritt 2. Materialien bereitstellen**  Sie benötigen folgende Materialien (nicht in der Packung enthalten):   * Alkoholtupfer * Wattebausch oder Gazetupfer * Sicherheitsbehälter für die Entsorgung spitzer Gegenstände * Pflaster |  |
| **Schritt 3. Auspacken**  Nehmen Sie den Fertigpen aus der Faltschachtel.  Entfernen Sie die Schutzkappe **nicht**, wenn Sie noch nicht bereit sind für die Injektion. |  |
| **Schritt 4. Pen überprüfen**  Schauen Sie durch das Sichtfenster des Fertigpens. Die Flüssigkeit im Inneren sollte klar bis leicht trüb sein. Ihre Farbe kann farblos bis hellbräunlich-gelb sein. Es könnten Luftbläschen in der Flüssigkeit zu sehen sein, was normal ist.   * Verwenden Sie den Fertigpen **nicht**, wenn die Flüssigkeit Partikel enthält oder wenn die Flüssigkeit deutlich trübe oder deutlich braun aussieht. * Verwenden Sie den Fertigpen **nicht**, wenn er beschädigt aussieht. * Verwenden Sie den Fertigpen **nicht** nach dem auf dem Etikett und der Faltschachtel des Fertigpens angegebenen Verfalldatum (EXP).   In all diesen Fällen kontaktieren Sie Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker. | Verfalldatum  Sichtfenster |
| **Schritt 5. Injektionsstelle auswählen**  Sie sollten in die Vorderseite der Oberschenkel oder in den unteren Bauchbereich injizieren, jedoch nicht in den Bereich von 5 cm um den Bauchnabel herum.  Injizieren Sie **nicht** an Stellen, an denen die Haut empfindlich, verletzt, gerötet, schuppig oder verhärtet ist oder in Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen.  Hinweis: Wenn Sie mehr als einen Fertigpen benötigen, um Ihre vollständige Dosis zu erhalten, achten Sie darauf, dass Ihre Injektionsstellen mindestens 2 cm auseinanderliegen. |  |
| Falls eine Betreuungsperson, ein Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen die Injektion verabreicht, kann die Injektion auch an der Außenseite der Oberarme erfolgen. |  |

**Injektion mit Xolair**

|  |  |
| --- | --- |
| **Schritt 6. Reinigen der Injektionsstelle**  Waschen Sie Ihre Hände.  Reinigen Sie die gewählte Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie sie vor der Injektion trocknen.  Berühren Sie die gereinigte Haut **nicht** vor der Injektion und pusten Sie nicht darauf. |  |
| **Schritt 7. Schutzkappe entfernen**  Ziehen Sie die Schutzkappe gerade in Pfeilrichtung ab.  Setzen Sie die Schutzkappe **nicht** wieder auf. Entsorgen Sie die Schutzkappe. |  |
| **Schritt 8. Fertigpen positionieren**  Halten Sie den Fertigpen so, dass **der Nadelschutz direkt auf der Haut aufliegt**.  Der Fertigpen sollte wie abgebildet in einem Winkel von 90 Grad zur Haut gerichtet sein. |  |
| **Schritt 9. Injektion starten**  Drücken und halten Sie den Pen fest gegen die Haut. Achten Sie auf den **1. Klick**, der den Beginn der Injektion anzeigt. | **1. Klick** |
| **Schritt 10. Injektion überwachen**  Halten Sie den Pen weiterhin fest auf die Haut gedrückt. Der grüne Indikator zeigt den Fortschritt der Injektion an. |  |
| **Schritt** **11. Injektion abschließen**  Achten Sie auf den **2. Klick**. Dieser zeigt an, dass die Injektion **fast** abgeschlossen ist.  **2. Klick**  **Halten Sie den Fertigpen so lange in Position, bis sich der grüne Indikator nicht mehr bewegt, um sicherzustellen, dass die Injektion abgeschlossen ist.** Entfernen Sie den Pen von der Haut. Die Nadel wird automatisch durch den Nadelschutz abgedeckt. Die Injektion ist nun abgeschlossen. |  |

**Nach der Injektion**

|  |  |
| --- | --- |
| **Schritt 12. Grünen Indikator überprüfen**  Wenn der grüne Indikator das Sichtfenster nicht vollständig ausgefüllt hat, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.  An der Injektionsstelle könnte etwas Blut austreten.  Sie können mit einem Wattebausch oder Gazetupfer so lange auf die Injektionsstelle drücken, bis die Blutung stoppt.  **Nicht** an der Injektionsstelle reiben. Falls nötig, können Sie die Injektionsstelle mit einem kleinen Pflaster abdecken.  Hinweis: Wenn Sie mehr als einen Fertigpen benötigen, um Ihre volle Dosis zu erhalten, entsorgen Sie den gebrauchten Fertigpen wie in Schritt 13 beschrieben.  Wiederholen Sie die Schritte 2 bis 13 für alle Fertigpens, die Sie für das Erreichen der vollen Dosis benötigen.  Führen Sie die Injektionen direkt nacheinander durch.  Achten Sie darauf, dass die Injektionsstellen mindestens 2 cm auseinanderliegen. |  |
| **Schritt 13. Entsorgen des Fertigpens**  Entsorgen Sie den gebrauchten Fertigpen umgehend nach der Anwendung in einem Sicherheitsbehälter für spitze Gegenstände (verschließbarer, durchstichsicherer Behälter).  Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die ordnungsgemäße Entsorgung des Sicherheitsbehälters für spitze Gegenstände. Es kann lokale Vorschriften für die Entsorgung geben. |  |

**Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**Xolair 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze**

(Fertigspritze mit eingesetzter 26‑Gauge‑Nadel, lila Spritzenschutz)

Omalizumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

1. Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
2. Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
3. Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
4. Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Xolair und wofür wird es angewendet?

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Xolair beachten?

3. Wie ist Xolair anzuwenden?

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

5. Wie ist Xolair aufzubewahren?

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**1. Was ist Xolair und wofür wird es angewendet?**

Xolair enthält den Wirkstoff Omalizumab. Omalizumab ist ein künstliches Eiweiß (Protein), das den natürlichen Proteinen, die vom Körper produziert werden, ähnlich ist. Es gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die monoklonale Antikörper genannt werden.

Xolair wird angewendet für die Behandlung von:

* allergischem Asthma,
* chronischer Rhinosinusitis (Entzündung der Nase und der Nasennebenhöhlen) mit Nasenpolypen,
* chronischer spontaner Urtikaria (csU).

Allergisches Asthma

Dieses Arzneimittel wird angewendet, um der Verschlechterung von Asthma vorzubeugen, indem Symptome von schwerem allergischem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 Jahre und älter) kontrolliert werden, deren Asthmasymptome trotz der Anwendung von Medikamenten wie hoch dosierten inhalierbaren Steroiden und inhalierbaren Beta-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert sind.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) angewendet, die bereits intranasale Kortikosteroide (Kortikosteroid-Nasenspray) erhalten, deren Symptome durch diese Medikamente jedoch nicht gut kontrolliert sind. Nasenpolypen sind kleine Wucherungen der Nasenschleimhaut. Xolair hilft, die Polypen zu verkleinern und verbessert Symptome wie verstopfte Nase, Verlust des Geruchssinns, Schleim im hinteren Teil des Rachens und laufende Nase.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

Dieses Arzneimittel wird für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria bei Erwachsenen und Jugendlichen (12 Jahre und älter) angewendet, die bereits Antihistaminika erhalten, aber deren Symptome durch diese Medikamente nicht ausreichend kontrolliert werden können.

Xolair wirkt durch die Blockade einer Substanz, die Immunglobulin E (IgE) genannt wird und vom Körper produziert wird. IgE trägt zu einer Art von Entzündung bei, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung von allergischem Asthma, chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen und csU spielt.

**2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Xolair beachten?**

**Xolair darf nicht angewendet werden,**

1. wenn Sie allergisch gegen Omalizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie glauben, allergisch gegen einen der Bestandteile zu sein, informieren Sie Ihren Arzt, da Sie Xolair nicht anwenden dürfen.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Xolair anwenden:

* falls Sie Nieren- oder Leberprobleme haben.
* falls Sie eine Erkrankung haben, bei der Ihr eigenes Immunsystem Teile Ihres Körpers angreift (Autoimmunerkrankung).

- falls Sie in eine Region reisen, in der Parasiteninfektionen häufig auftreten, kann Xolair Ihre Widerstandskraft gegen solche Infektionen schwächen.

* falls bei Ihnen bereits eine schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie) aufgetreten ist, z.B. ausgelöst durch ein Arzneimittel, einen Insektenstich oder Nahrungsmittel.
* falls Sie jemals eine allergische Reaktion auf Latex hatten. Die Nadelschutzkappe der Spritze kann trockenen Gummi (Latex) enthalten.

Xolair ist nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Symptomen wie plötzlichen Asthma-Anfällen angezeigt. Daher sollte Xolair nicht zur Behandlung solcher Anzeichen angewendet werden.

Xolair ist nicht zur Vorbeugung oder Behandlung von allergieartigen Zuständen wie plötzliche allergische Reaktionen, Hyperimmunglobulin-E-Syndrom (eine ererbte Immunerkrankung), Aspergillose (eine Lungenerkrankung, hervorgerufen durch Pilze), Nahrungsmittelallergie, Ekzem oder Heuschnupfen gedacht, da Xolair nicht unter diesen Bedingungen untersucht wurde.

**Achten Sie auf Anzeichen von allergischen Reaktionen und anderen schwerwiegenden** **Nebenwirkungen**

Xolair kann potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen. Während der Anwendung von Xolair müssen Sie auf entsprechende Anzeichen achten. Nehmen Sie umgehend medizinische Hilfe in Anspruch, wenn Sie Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion oder andere schwerwiegende Nebenwirkungen bemerken. Solche Anzeichen sind unter "Schwerwiegende Nebenwirkungen" in Abschnitt 4 aufgeführt.

Bevor Sie sich Xolair selbst injizieren oder eine Person ohne medizinische Ausbildung Ihnen eine Xolair-Injektion verabreicht, ist es wichtig, dass Sie von Ihrem Arzt geschult werden, wie Sie frühe Symptome schwerer allergischer Reaktionen erkennen und wie Sie mit diesen Reaktionen, falls sie auftreten, umgehen können (siehe Abschnitt 3, "Wie ist Xolair anzuwenden?"). Die meisten schweren allergischen Reaktionen treten während der ersten 3 Anwendungen von Xolair auf.

**Kinder und Jugendliche**

Allergisches Asthma

Xolair wird nicht für Kinder unter 6 Jahren empfohlen. Die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren wurde nicht untersucht.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Xolair wird nicht für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren empfohlen. Die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

Xolair wird nicht für Kinder unter 12 Jahren empfohlen. Die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren wurde nicht untersucht.

**Anwendung von Xolair zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Dies ist besonders wichtig bei der Einnahme von:

- Medikamenten gegen Parasiteninfektionen, da Xolair die Wirkung Ihrer Medikamente herabsetzen kann,

- inhalativen Kortikosteroiden und anderen Medikamenten gegen allergisches Asthma.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt wird mit Ihnen die Vorteile und die möglichen Risiken einer Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft diskutieren.

Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn Sie schwanger geworden sind, während Sie mit Xolair behandelt werden.

Xolair kann in die Muttermilch übergehen. Wenn Sie stillen oder planen zu stillen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel verwenden.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist unwahrscheinlich, dass Xolair Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

**3. Wie ist Xolair anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

**Wie Xolair angewendet wird**

Xolair wird unter die Haut gespritzt (bekannt als subkutane Injektion).

Xolair injizieren

- Sie werden gemeinsam mit Ihrem Arzt darüber entscheiden, ob Sie sich Xolair selbst injizieren sollen. Die ersten 3 Anwendungen werden immer von medizinischem Fachpersonal oder unter dessen Aufsicht verabreicht (siehe Abschnitt 2).

- Es ist wichtig, vor der Selbst-Injektion entsprechend geschult worden zu sein, wie man das Medikament injiziert.

- Es kann Ihnen auch eine Betreuungsperson (z.B. ein Elternteil) Ihre Xolair-Injektion verabreichen, nachdem er oder sie entsprechend geschult wurde.

Detaillierte Anweisungen zur Injektion von Xolair finden Sie unter „Anwendungshinweise für die Xolair-Fertigspritze“ am Ende dieser Packungsbeilage.

Schulung zur Erkennung schwerer allergischer Reaktionen

Es ist auch wichtig, dass Sie sich Xolair nicht selbst injizieren, bevor Sie nicht von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal geschult wurden:

- Wie man die frühen Anzeichen und Symptome schwerer allergischer Reaktionen erkennt.

- Was zu tun ist, wenn diese Symptome auftreten.

Weitere Informationen über die frühen Anzeichen und Symptome schwerer allergischer Reaktionen finden Sie in Abschnitt 4.

**Welche Menge angewendet wird**

Allergisches Asthma und chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen

Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel Xolair Sie benötigen und wie oft. Dies ist abhängig von Ihrem Körpergewicht und der Menge von IgE in Ihrem Blut, welche durch eine Blutuntersuchung vor Beginn der Behandlung ermittelt wird.

Sie werden 1 bis 4 Injektionen auf einmal benötigen, entweder alle zwei Wochen oder alle vier Wochen.

Wenden Sie Ihre derzeitigen Asthma- und/oder Nasenpolypen-Medikamente während der Behandlung mit Xolair weiterhin an. Setzen Sie keines Ihrer Asthma- und/oder Nasenpolypen-Medikamente ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Sie werden nach Beginn der Xolair-Therapie möglicherweise keine sofortige Verbesserung spüren. Bei Patienten mit Nasenpolypen trat die Wirkung 4 Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Bei Patienten mit Asthma dauert es üblicherweise zwischen 12 und 16 Wochen, bis die volle Wirkung eintritt.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

Sie werden jeweils 2 Injektionen zu 150 mg alle vier Wochen benötigen.

Wenden Sie Ihre derzeitigen Medikamente gegen csU während der Behandlung mit Xolair weiterhin an. Setzen Sie keines Ihrer csU-Medikamente ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

**Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Allergisches Asthma

Xolair kann angewendet werden bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren, die schon Asthma-Medikamente erhalten, deren Symptome aber trotz der Anwendung von Medikamenten wie hoch dosierten inhalierbaren Steroiden und inhalierbaren Beta-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert werden. Ihr Arzt wird berechnen, wie viel Xolair Ihr Kind benötigt und wie oft es angewendet werden muss. Dies ist abhängig vom Körpergewicht Ihres Kindes und der Menge von IgE in seinem/ihrem Blut, welche durch eine Blutuntersuchung vor Beginn der Behandlung ermittelt wird.

Von Kindern (6 bis 11 Jahre) wird nicht erwartet, dass sie sich Xolair selbst verabreichen. Wenn es von ihrem Arzt als angemessen erachtet wird, kann jedoch eine Betreuungsperson, nach einer entsprechenden Schulung, die Xolair-Injektion verabreichen.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Xolair sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

Xolair kann bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet werden, die bereits Antihistaminika erhalten, aber deren Symptome durch diese Medikamente nicht ausreichend kontrolliert werden. Die Dosis für Jugendliche ab 12 Jahren ist die gleiche wie für Erwachsene.

**Wenn Sie die Anwendung von Xolair vergessen haben**

Wenn Sie einen Termin verpasst haben, wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt oder Ihr Krankenhaus, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

Wenn Sie eine Anwendung von Xolair vergessen haben, injizieren Sie sich die Dosis, sobald Sie sich daran erinnern. Kontaktieren Sie dann Ihren Arzt, um zu besprechen, wann Sie die nächste Dosis injizieren sollen.

**Wenn Sie die Anwendung von Xolair abbrechen**

Beenden Sie nicht die Anwendung von Xolair, es sei denn Ihr Arzt teilt Ihnen dies mit. Eine Unterbrechung oder das Beenden der Behandlung mit Xolair kann dazu führen, dass Ihre Symptome wieder auftreten.

Wenn Sie jedoch wegen csU behandelt werden, wird Ihr Arzt möglicherweise von Zeit zu Zeit die Behandlung unterbrechen, um Ihre Symptome zu beurteilen. Befolgen Sie die Anweisung Ihres Arztes.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die von Xolair verursachten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht bis mittelschwer, können aber gelegentlich schwerwiegend sein.

Schwerwiegende Nebenwirkungen:

Nehmen Sie sofort ärztliche Hilfe in Anspruch, wenn Sie Anzeichen der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

* Schwere allergische Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie): Die Symptome können Ausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Schwellung im Gesicht, der Lippen, der Zunge, des Kehlkopfs, der Luftröhre oder anderer Körperteile, schneller Herzschlag, Schwindel und Benommenheit, Verwirrtheit, Kurzatmigkeit, Keuchen oder Schwierigkeiten beim Atmen, blaue Haut oder Lippen, Zusammenbruch und Bewusstseinsverlust umfassen. Wenn Sie in der Vorgeschichte eine schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie) hatten, die nicht im Zusammenhang mit Xolair auftrat, könnte bei Ihnen das Risiko für das Auftreten einer schweren allergischen Reaktion nach Anwendung von Xolair erhöht sein.
* Systemischer Lupus erythematodes (SLE). Die Symptome können Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Schwellung, Hautausschlag, Fieber, Gewichtsabnahme und Müdigkeit umfassen.

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

* Churg-Strauss-Syndrom oder hypereosinophiles Syndrom. Eines oder mehrere der folgenden Symptome können auftreten: Schwellung, Schmerz oder Ausschlag um Blut- oder Lymphgefäße, ein hoher Spiegel eines speziellen Typs von weißen Blutzellen (ausgeprägte Eosinophilie), Verschlechterung der Atmung, verstopfte Nase, Herzprobleme, Schmerzen, Taubheit, Kribbeln in den Armen und Beinen.
* Geringe Anzahl an Blutplättchen mit leichten bzw. vermehrt auftretenden Blutungen oder blauen Flecken.
* Serumkrankheit. Eines oder mehrere der folgenden Symptome können auftreten: Gelenkschmerzen mit oder ohne Schwellungen oder Steifigkeit, Ausschlag, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Muskelschmerzen.

Andere Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

* Fieber (bei Kindern)

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

* Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen, Schwellung, Juckreiz und Rötung
* Schmerzen im oberen Bauchbereich
* Kopfschmerzen (sehr häufig bei Kindern)
* Infektionen der oberen Atemwege, wie Entzündung des Rachens oder Erkältung
* Druck oder Schmerzen im Wangenbereich und der Stirn (Sinusitis, Sinus-Kopfschmerz)
* Schmerzen in den Gelenken (Arthralgie)
* Schwindelgefühl

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

* Schläfrigkeit oder Müdigkeit
* Kribbeln oder Taubheitsgefühl in den Händen oder Füßen
* Ohnmacht, niederer Blutdruck beim Sitzen oder Stehen (Orthostasesyndrom), flüchtige Hautrötung
* Halsentzündung, Husten, akute Atemprobleme
* Übelkeit, Durchfall, Verdauungsstörungen
* Juckreiz, Nesselsucht, Ausschlag, erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber der Sonne
* Gewichtszunahme
* Grippe-ähnliche Symptome
* Schwellung der Arme

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

* Parasiteninfektion

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

* Muskelschmerzen und Schwellungen an Gelenken
* Haarausfall

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Xolair aufzubewahren?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach EXP angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats. Die Faltschachtel mit der Fertigspritze kann vor der Anwendung für eine Gesamtdauer von 48 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) aufbewahrt werden.

- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

* Verwenden Sie keine beschädigten oder manipulierten Packungen.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**Was Xolair enthält**

1. Der Wirkstoff ist: Omalizumab. Eine Spritze mit 1 ml Lösung enthält 150 mg Omalizumab.

- Die sonstigen Bestandteile sind: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

1. Die Nadelschutzkappe der Spritze kann trockenen Gummi (Latex) enthalten.

**Wie Xolair aussieht und Inhalt der Packung**

Xolair Injektionslösung ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis schwach bräunlich-gelbe Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Xolair 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze mit eingesetzter 26‑Gauge-Nadel und lila Spritzenschutz steht als Packung mit 1 Fertigspritze und als Mehrfachpackungen mit 4 (4 x 1), 6 (6 x 1) oder 10 (10 x 1) Fertigspritzen zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**Hersteller**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanien

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Straße 10

90443 Nürnberg

Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**  Novartis Finland Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200 |
| **Κύπρος**  Novartis Pharma Services Inc.  Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**  Novartis Sverige AB  Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**  SIA Novartis Baltics  Tel: +371 67 887 070 |  |

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

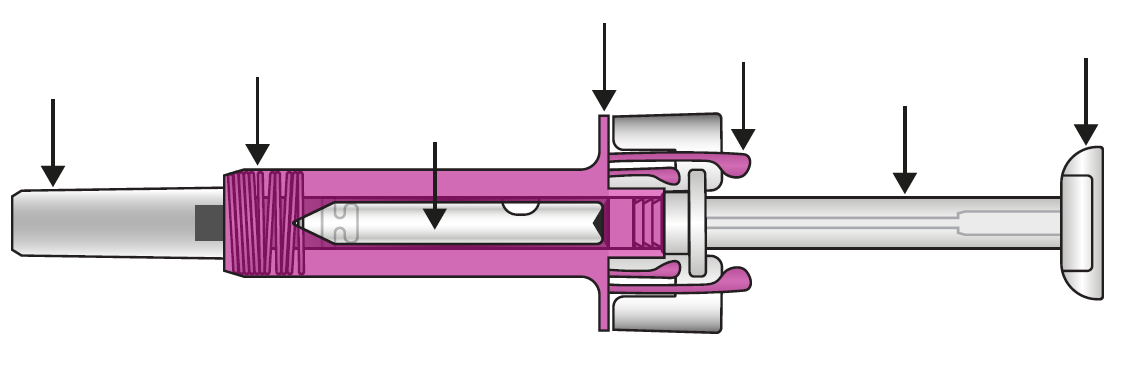
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

**ANWENDUNGSHINWEISE FÜR DIE XOLAIR-FERTIGSPRITZE**

Lesen Sie diese Anleitung vor der Injektion VOLLSTÄNDIG durch. Wenn Ihr Arzt entscheidet, dass Sie oder eine Betreuungsperson in der Lage sind, sich Ihre Xolair-Injektionen zu Hause zu verabreichen, müssen Sie von Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker geschult werden, bevor Sie sich oder anderen Personen eine Injektion verabreichen. Von Kindern (6 bis unter 12 Jahre) wird nicht erwartet, dass sie sich Xolair selbst injizieren. Wenn es deren Arzt jedoch für angebracht hält, kann eine Betreuungsperson nach einer entsprechenden Schulung die Xolair-Injektion verabreichen. Die Packung enthält (eine) Xolair-Fertigspritze(n), die einzeln in einer Plastikschale versiegelt ist (sind).

**Ihre Xolair 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze**

Aktivierungsclip des Spritzenschutzes



Fingerauflage

Nadelschutzkappe

Kolbenkopf

Kolben

Sichtfenster

Etikett & Verfalldatum

Spritzenschutz

Nachdem das Arzneimittel injiziert wurde, wird der Spritzenschutz aktiviert, sodass die Nadel umhüllt wird. Dies soll vor versehentlichen Nadelstichverletzungen schützen.

**Weitere Dinge, die Sie für Ihre Injektion benötigen:**

|  |  |
| --- | --- |
| * Alkoholtupfer. * Wattebausch oder Mull. * Sicherheitsbehälter für die Entsorgung spitzer Gegenstände. | C:\Users\RAESAME1\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Word\Disposal no writing.png |

**Wichtige Sicherheitsinformationen**

**Vorsicht: Bewahren Sie die Spritze für Kinder unzugänglich auf.**

* Die Nadelschutzkappe der Spritze kann trockenen Gummi (Latex) enthalten und sollte nicht von Personen berührt werden, die empfindlich auf diese Substanz reagieren.
* Öffnen Sie den versiegelten Umkarton erst, wenn Sie bereit für die Anwendung dieses Arzneimittels sind.
* Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn die Versiegelung des Umkartons oder die Versiegelung der Plastikschale beschädigt ist, da die Anwendung eventuell nicht mehr sicher ist.
* Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn sie auf eine harte Oberfläche gefallen ist oder wenn sie heruntergefallen ist, nachdem die Nadelschutzkappe entfernt wurde.
* Lassen Sie die Spritze nie an Orten liegen, an denen sie von anderen manipuliert werden könnte.
* Sie dürfen die Spritze nicht schütteln.
* Achten Sie darauf, dass Sie die Aktivierungsclips des Spritzenschutzes vor der Anwendung nicht berühren. Wenn Sie diese berühren, könnte der Spritzenschutz zu früh aktiviert werden.
* Entfernen Sie die Nadelschutzkappe erst unmittelbar bevor Sie sich die Injektion verabreichen.
* Die Spritze kann nicht wiederverwendet werden. Entsorgen Sie die gebrauchte Spritze unmittelbar nach der Anwendung in einem Sicherheitsbehälter für spitze Gegenstände.

**Lagerung der Xolair Injektionslösung in einer Fertigspritze**

* Bewahren Sie dieses Arzneimittel im versiegelten Umkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). NICHT EINFRIEREN.
* Denken Sie daran, die Spritze vor der Vorbereitung zur Injektion aus dem Kühlschrank zu nehmen, damit sie Raumtemperatur (25 °C) annehmen kann (das dauert etwa 30 Minuten). Lassen Sie die Spritze in der Packung, um sie vor Licht zu schützen. Die Gesamtdauer, in der die Spritze vor der Anwendung bei Raumtemperatur (25 °C) aufbewahrt werden darf, darf 48 Stunden nicht überschreiten.
* Sie dürfen die Spritze nach dem Verfalldatum, das auf dem Umkarton und dem Etikett der Spritze angegeben ist, nicht mehr verwenden. Wenn das Verfalldatum überschritten ist, bringen Sie die gesamte Packung zur Apotheke zurück.

**Die Injektionsstelle**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Die Injektionsstelle ist derjenige Bereich Ihres Körpers, an dem Sie die Spritze anwenden.   * Der empfohlene Bereich ist die Vorderseite Ihrer Oberschenkel. Sie können die Injektion auch im unteren Bauchbereich vornehmen, jedoch **nicht** in einem Bereich von 5 cm um den Bauchnabel herum. * Falls Sie mehrere Injektionen für die komplette Dosierung benötigen, wählen Sie bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle. * Nicht an Stellen injizieren, an denen die Haut empfindlich, geprellt, gerötet oder hart ist oder einen Bluterguss aufweist. Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen sind zu vermeiden.   Falls eine Betreuungsperson Ihnen die Injektion verabreicht, kann die Injektion auch an der Außenseite der Oberarme erfolgen. |

Vorbereitung der gebrauchsfertigen Xolair Injektionslösung in einer Fertigspritze

|  |
| --- |
| Hinweis: Abhängig von der von Ihrem Arzt verschriebenen Dosis müssen Sie möglicherweise eine oder mehrere Fertigspritzen vorbereiten und den Inhalt von allen injizieren. Die folgende Tabelle gibt Beispiele dafür, wie viele Injektionen jeder Dosisstärke Sie für eine bestimmte Dosis benötigen:  4 lila (150 mg)  600 mg  3 lila (150 mg)  525 mg  3 lila (150 mg)  450 mg  2 lila (150 mg)  375 mg  2 lila (150 mg)  300 mg  1 lila (150 mg)  225 mg  1 lila (150 mg)  150 mg  75 mg    1 blau (75 mg)  1 blau (75 mg)  1 blau (75 mg)  1 blau (75 mg)  **Dosis**  **Für die Dosis benötigte Spritzen** |

1. Nehmen Sie die Packung mit der Spritze aus dem Kühlschrank und lassen Sie sie **ungeöffnet** etwa 30 Minuten liegen, damit sie Raumtemperatur annimmt. (Lassen Sie die Fertigspritze in der Packung, um sie vor Licht zu schützen).

2. Wenn Sie für die Anwendung der Fertigspritze bereit sind, waschen Sie sich gründlich die Hände mit Wasser und Seife.

3. Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer.

4. Nehmen Sie die Plastikschale aus dem Umkarton und ziehen Sie die Papierabdeckung ab. Fassen Sie die Fertigspritze in der Mitte des lilanen Spritzenschutzes an und entnehmen Sie die Fertigspritze aus der Verpackung.

5. Kontrollieren Sie die Fertigspritze. Die Flüssigkeit sollte klar bis leicht trüb sein. Ihre Farbe kann farblos bis hellbräunlich-gelb sein. Es könnte ein Luftbläschen zu sehen sein, was normal ist. NICHT VERWENDEN, wenn die Fertigspritze beschädigt ist oder die Flüssigkeit deutlich trübe erscheint oder eine eindeutig braune Färbung aufweist oder Partikel enthält. In all diesen Fällen bringen Sie die gesamte Packung zur Apotheke zurück.

6. Halten Sie die Fertigspritze waagerecht und schauen Sie in das Sichtfenster, um das auf dem Etikett aufgedruckte Verfalldatum zu überprüfen. Hinweis: Es ist möglich, den inneren Teil der Fertigspritze so zu drehen, dass das Etikett im Sichtfenster gelesen werden kann. NICHT VERWENDEN, wenn das Produkt abgelaufen ist. Wenn das Verfalldatum überschritten ist, geben Sie die gesamte Packung an die Apotheke zurück.

**Wie wird die Xolair Injektionslösung in einer Fertigspritze angewendet?**

|  |  |
| --- | --- |
| 1 | Entfernen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Fertigspritze. Entsorgen Sie die Nadelschutzkappe. An der Nadelspitze kann ein Flüssigkeitstropfen zu sehen sein. Dies ist normal. |
| 2 | Drücken Sie die Haut an der Injektionsstelle vorsichtig zusammen und stechen Sie die Nadel ein, wie in der Abbildung dargestellt. Drücken Sie die Nadel vollständig hinein, um sicherzustellen, dass das gesamte Arzneimittel verabreicht werden kann. |
| 3 | Halten Sie die Fertigspritze wie gezeigt fest. Drücken Sie den Kolben **langsam** **so weit wie möglich** hinein, bis sich der Kolbenkopf direkt zwischen den Aktivierungsclips des Spritzenschutzes befindet. |
| 4 | **Halten Sie den Kolben vollständig gedrückt** während Siedie Nadel vorsichtig und gerade aus der Injektionsstelle herausziehen. |
| 5 | Lassen Sie den Kolben langsam los und lassen Sie den Spritzenschutz automatisch die freiliegende Nadel umhüllen.  An der Injektionsstelle könnte etwas Blut austreten. Sie können mit einem Wattebausch oder Mull 30 Sekunden lang auf die Injektionsstelle drücken. Nicht an der Injektionsstelle reiben. Falls nötig, können Sie die Injektionsstelle mit einem kleinen Pflaster abdecken. |

**Hinweise zur Entsorgung**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Entsorgen Sie die gebrauchte Fertigspritze umgehend in einem Sicherheitsbehälter (verschließbarer, durchstichsicherer Behälter). Zu Ihrer und der Sicherheit und Gesundheit anderer **dürfen** Nadeln und gebrauchte Spritzen **niemals** wiederverwendet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. |

**Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**Xolair 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze**

(Fertigspritze mit eingesetzter 27‑Gauge‑Nadel, lila Kolben)

**Xolair 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze**

Omalizumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

1. Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
2. Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
3. Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
4. Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Xolair und wofür wird es angewendet?

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Xolair beachten?

3. Wie ist Xolair anzuwenden?

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

5. Wie ist Xolair aufzubewahren?

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**1. Was ist Xolair und wofür wird es angewendet?**

Xolair enthält den Wirkstoff Omalizumab. Omalizumab ist ein künstliches Eiweiß (Protein), das den natürlichen Proteinen, die vom Körper produziert werden, ähnlich ist. Es gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die monoklonale Antikörper genannt werden.

Xolair wird angewendet für die Behandlung von:

* allergischem Asthma,
* chronischer Rhinosinusitis (Entzündung der Nase und der Nasennebenhöhlen) mit Nasenpolypen,
* chronischer spontaner Urtikaria (csU).

Allergisches Asthma

Dieses Arzneimittel wird angewendet, um der Verschlechterung von Asthma vorzubeugen, indem Symptome von schwerem allergischem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 Jahre und älter) kontrolliert werden, deren Asthmasymptome trotz der Anwendung von Medikamenten wie hoch dosierten inhalierbaren Steroiden und inhalierbaren Beta-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert sind.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) angewendet, die bereits intranasale Kortikosteroide (Kortikosteroid-Nasenspray) erhalten, deren Symptome durch diese Medikamente jedoch nicht gut kontrolliert sind. Nasenpolypen sind kleine Wucherungen der Nasenschleimhaut. Xolair hilft, die Polypen zu verkleinern und verbessert Symptome wie verstopfte Nase, Verlust des Geruchssinns, Schleim im hinteren Teil des Rachens und laufende Nase.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

Dieses Arzneimittel wird für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria bei Erwachsenen und Jugendlichen (12 Jahre und älter) angewendet, die bereits Antihistaminika erhalten, aber deren Symptome durch diese Medikamente nicht ausreichend kontrolliert werden können.

Xolair wirkt durch die Blockade einer Substanz, die Immunglobulin E (IgE) genannt wird und vom Körper produziert wird. IgE trägt zu einer Art von Entzündung bei, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung von allergischem Asthma, chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen und csU spielt.

**2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Xolair beachten?**

**Xolair darf nicht angewendet werden,**

1. wenn Sie allergisch gegen Omalizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie glauben, allergisch gegen einen der Bestandteile zu sein, informieren Sie Ihren Arzt, da Sie Xolair nicht anwenden dürfen.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Xolair anwenden:

* falls Sie Nieren- oder Leberprobleme haben.
* falls Sie eine Erkrankung haben, bei der Ihr eigenes Immunsystem Teile Ihres Körpers angreift (Autoimmunerkrankung).

- falls Sie in eine Region reisen, in der Parasiteninfektionen häufig auftreten, kann Xolair Ihre Widerstandskraft gegen solche Infektionen schwächen.

* falls bei Ihnen bereits eine schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie) aufgetreten ist, z.B. ausgelöst durch ein Arzneimittel, einen Insektenstich oder Nahrungsmittel.

Xolair ist nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Symptomen wie plötzlichen Asthma-Anfällen angezeigt. Daher sollte Xolair nicht zur Behandlung solcher Anzeichen angewendet werden.

Xolair ist nicht zur Vorbeugung oder Behandlung von allergieartigen Zuständen wie plötzliche allergische Reaktionen, Hyperimmunglobulin-E-Syndrom (eine ererbte Immunerkrankung), Aspergillose (eine Lungenerkrankung, hervorgerufen durch Pilze), Nahrungsmittelallergie, Ekzem oder Heuschnupfen gedacht, da Xolair nicht unter diesen Bedingungen untersucht wurde.

**Achten Sie auf Anzeichen von allergischen Reaktionen und anderen schwerwiegenden** **Nebenwirkungen**

Xolair kann potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen. Während der Anwendung von Xolair müssen Sie auf entsprechende Anzeichen achten. Nehmen Sie umgehend medizinische Hilfe in Anspruch, wenn Sie Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion oder andere schwerwiegende Nebenwirkungen bemerken. Solche Anzeichen sind unter "Schwerwiegende Nebenwirkungen" in Abschnitt 4 aufgeführt.

Bevor Sie sich Xolair selbst injizieren oder eine Person ohne medizinische Ausbildung Ihnen eine Xolair-Injektion verabreicht, ist es wichtig, dass Sie von Ihrem Arzt geschult werden, wie Sie frühe Symptome schwerer allergischer Reaktionen erkennen und wie Sie mit diesen Reaktionen, falls sie auftreten, umgehen können (siehe Abschnitt 3, "Wie ist Xolair anzuwenden?"). Die meisten schweren allergischen Reaktionen treten während der ersten 3 Anwendungen von Xolair auf.

**Kinder und Jugendliche**

Allergisches Asthma

Xolair wird nicht für Kinder unter 6 Jahren empfohlen. Die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren wurde nicht untersucht.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Xolair wird nicht für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren empfohlen. Die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

Xolair wird nicht für Kinder unter 12 Jahren empfohlen. Die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren wurde nicht untersucht.

**Anwendung von Xolair zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Dies ist besonders wichtig bei der Einnahme von:

- Medikamenten gegen Parasiteninfektionen, da Xolair die Wirkung Ihrer Medikamente herabsetzen kann,

- inhalativen Kortikosteroiden und anderen Medikamenten gegen allergisches Asthma.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt wird mit Ihnen die Vorteile und die möglichen Risiken einer Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft diskutieren.

Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn Sie schwanger geworden sind, während Sie mit Xolair behandelt werden.

Xolair kann in die Muttermilch übergehen. Wenn Sie stillen oder planen zu stillen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel verwenden.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist unwahrscheinlich, dass Xolair Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

**3. Wie ist Xolair anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

**Wie Xolair angewendet wird**

Xolair wird unter die Haut gespritzt (bekannt als subkutane Injektion).

Xolair injizieren

- Sie werden gemeinsam mit Ihrem Arzt darüber entscheiden, ob Sie sich Xolair selbst injizieren sollen. Die ersten 3 Anwendungen werden immer von medizinischem Fachpersonal oder unter dessen Aufsicht verabreicht (siehe Abschnitt 2).

- Es ist wichtig, vor der Selbst-Injektion entsprechend geschult worden zu sein, wie man das Medikament injiziert.

- Es kann Ihnen auch eine Betreuungsperson (z.B. ein Elternteil) Ihre Xolair-Injektion verabreichen, nachdem er oder sie entsprechend geschult wurde.

Detaillierte Anweisungen zur Injektion von Xolair finden Sie unter „Anwendungshinweise für die Xolair-Fertigspritze“ am Ende dieser Packungsbeilage.

Schulung zur Erkennung schwerer allergischer Reaktionen

Es ist auch wichtig, dass Sie sich Xolair nicht selbst injizieren, bevor Sie nicht von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal geschult wurden:

- Wie man die frühen Anzeichen und Symptome schwerer allergischer Reaktionen erkennt.

- Was zu tun ist, wenn diese Symptome auftreten.

Weitere Informationen über die frühen Anzeichen und Symptome schwerer allergischer Reaktionen finden Sie in Abschnitt 4.

**Welche Menge angewendet wird**

Allergisches Asthma und chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen

Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel Xolair Sie benötigen und wie oft. Dies ist abhängig von Ihrem Körpergewicht und der Menge von IgE in Ihrem Blut, welche durch eine Blutuntersuchung vor Beginn der Behandlung ermittelt wird.

Sie werden 1 bis 4 Injektionen auf einmal benötigen, entweder alle zwei Wochen oder alle vier Wochen.

Wenden Sie Ihre derzeitigen Asthma- und/oder Nasenpolypen-Medikamente während der Behandlung mit Xolair weiterhin an. Setzen Sie keines Ihrer Asthma- und/oder Nasenpolypen-Medikamente ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Sie werden nach Beginn der Xolair-Therapie möglicherweise keine sofortige Verbesserung spüren. Bei Patienten mit Nasenpolypen trat die Wirkung 4 Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Bei Patienten mit Asthma dauert es üblicherweise zwischen 12 und 16 Wochen, bis die volle Wirkung eintritt.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

Sie werden jeweils 2 Injektionen zu 150 mg oder 1 Injektion zu 300 mg alle vier Wochen benötigen.

Wenden Sie Ihre derzeitigen Medikamente gegen csU während der Behandlung mit Xolair weiterhin an. Setzen Sie keines Ihrer csU-Medikamente ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

**Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Allergisches Asthma

Xolair kann angewendet werden bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren, die schon Asthma-Medikamente erhalten, deren Symptome aber trotz der Anwendung von Medikamenten wie hoch dosierten inhalierbaren Steroiden und inhalierbaren Beta-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert werden. Ihr Arzt wird berechnen, wie viel Xolair Ihr Kind benötigt und wie oft es angewendet werden muss. Dies ist abhängig vom Körpergewicht Ihres Kindes und der Menge von IgE in seinem/ihrem Blut, welche durch eine Blutuntersuchung vor Beginn der Behandlung ermittelt wird.

Von Kindern (6 bis 11 Jahre) wird nicht erwartet, dass sie sich Xolair selbst verabreichen. Wenn es von ihrem Arzt als angemessen erachtet wird, kann jedoch eine Betreuungsperson, nach einer entsprechenden Schulung, die Xolair-Injektion verabreichen.

Xolair 300 mg Fertigspritze ist nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren bestimmt. Xolair 75 mg Fertigspritze und Xolair 150 mg Fertigspritze oder Xolair Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung können bei Kindern mit allergischem Asthma im Alter von 6 bis 11 Jahren angewendet werden.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Xolair sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

Xolair kann bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet werden, die bereits Antihistaminika erhalten, aber deren Symptome durch diese Medikamente nicht ausreichend kontrolliert werden. Die Dosis für Jugendliche ab 12 Jahren ist die gleiche wie für Erwachsene.

**Wenn Sie die Anwendung von Xolair vergessen haben**

Wenn Sie einen Termin verpasst haben, wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt oder Ihr Krankenhaus, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

Wenn Sie eine Anwendung von Xolair vergessen haben, injizieren Sie sich die Dosis, sobald Sie sich daran erinnern. Kontaktieren Sie dann Ihren Arzt, um zu besprechen, wann Sie die nächste Dosis injizieren sollen.

**Wenn Sie die Anwendung von Xolair abbrechen**

Beenden Sie nicht die Anwendung von Xolair, es sei denn Ihr Arzt teilt Ihnen dies mit. Eine Unterbrechung oder das Beenden der Behandlung mit Xolair kann dazu führen, dass Ihre Symptome wieder auftreten.

Wenn Sie jedoch wegen csU behandelt werden, wird Ihr Arzt möglicherweise von Zeit zu Zeit die Behandlung unterbrechen, um Ihre Symptome zu beurteilen. Befolgen Sie die Anweisung Ihres Arztes.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die von Xolair verursachten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht bis mittelschwer, können aber gelegentlich schwerwiegend sein.

Schwerwiegende Nebenwirkungen:

Nehmen Sie sofort ärztliche Hilfe in Anspruch, wenn Sie Anzeichen der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

* Schwere allergische Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie): Die Symptome können Ausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Schwellung im Gesicht, der Lippen, der Zunge, des Kehlkopfs, der Luftröhre oder anderer Körperteile, schneller Herzschlag, Schwindel und Benommenheit, Verwirrtheit, Kurzatmigkeit, Keuchen oder Schwierigkeiten beim Atmen, blaue Haut oder Lippen, Zusammenbruch und Bewusstseinsverlust umfassen. Wenn Sie in der Vorgeschichte eine schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie) hatten, die nicht im Zusammenhang mit Xolair auftrat, könnte bei Ihnen das Risiko für das Auftreten einer schweren allergischen Reaktion nach Anwendung von Xolair erhöht sein.
* Systemischer Lupus erythematodes (SLE). Die Symptome können Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Schwellung, Hautausschlag, Fieber, Gewichtsabnahme und Müdigkeit umfassen.

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

* Churg-Strauss-Syndrom oder hypereosinophiles Syndrom. Eines oder mehrere der folgenden Symptome können auftreten: Schwellung, Schmerz oder Ausschlag um Blut- oder Lymphgefäße, ein hoher Spiegel eines speziellen Typs von weißen Blutzellen (ausgeprägte Eosinophilie), Verschlechterung der Atmung, verstopfte Nase, Herzprobleme, Schmerzen, Taubheit, Kribbeln in den Armen und Beinen.
* Geringe Anzahl an Blutplättchen mit leichten bzw. vermehrt auftretenden Blutungen oder blauen Flecken.
* Serumkrankheit. Eines oder mehrere der folgenden Symptome können auftreten: Gelenkschmerzen mit oder ohne Schwellungen oder Steifigkeit, Ausschlag, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Muskelschmerzen.

Andere Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

* Fieber (bei Kindern)

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

* Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen, Schwellung, Juckreiz und Rötung
* Schmerzen im oberen Bauchbereich
* Kopfschmerzen (sehr häufig bei Kindern)
* Infektionen der oberen Atemwege, wie Entzündung des Rachens oder Erkältung
* Druck oder Schmerzen im Wangenbereich und der Stirn (Sinusitis, Sinus-Kopfschmerz)
* Schmerzen in den Gelenken (Arthralgie)
* Schwindelgefühl

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

* Schläfrigkeit oder Müdigkeit
* Kribbeln oder Taubheitsgefühl in den Händen oder Füßen
* Ohnmacht, niederer Blutdruck beim Sitzen oder Stehen (Orthostasesyndrom), flüchtige Hautrötung
* Halsentzündung, Husten, akute Atemprobleme
* Übelkeit, Durchfall, Verdauungsstörungen
* Juckreiz, Nesselsucht, Ausschlag, erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber der Sonne
* Gewichtszunahme
* Grippe-ähnliche Symptome
* Schwellung der Arme

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

* Parasiteninfektion

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

* Muskelschmerzen und Schwellungen an Gelenken
* Haarausfall

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Xolair aufzubewahren?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach EXP angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats. Die Faltschachtel mit der Fertigspritze kann vor der Anwendung für eine Gesamtdauer von 48 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) aufbewahrt werden.

- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

* Verwenden Sie keine beschädigten oder manipulierten Packungen.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**Was Xolair enthält**

1. Der Wirkstoff ist: Omalizumab.
2. Eine Spritze mit 1 ml Lösung enthält 150 mg Omalizumab.
3. Eine Spritze mit 2 ml Lösung enthält 300 mg Omalizumab.

- Die sonstigen Bestandteile sind: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

**Wie Xolair aussieht und Inhalt der Packung**

Xolair Injektionslösung ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis schwach bräunlich-gelbe Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Xolair 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze mit eingesetzter 27‑Gauge-Nadel und lila Kolben steht als Packung mit 1 Fertigspritze und als Mehrfachpackungen mit 3 (3 x 1) oder 6 (6 x 1) Fertigspritzen zur Verfügung.

Xolair 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze steht als Packung mit 1 Fertigspritze und als Mehrfachpackungen mit 3 (3 x 1) oder 6 (6 x 1) Fertigspritzen zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**Hersteller**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanien

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Straße 10

90443 Nürnberg

Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**  Novartis Finland Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200 |
| **Κύπρος**  Novartis Pharma Services Inc.  Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**  Novartis Sverige AB  Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**  SIA Novartis Baltics  Tel: +371 67 887 070 |  |

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

**ANWENDUNGSHINWEISE FÜR DIE XOLAIR-FERTIGSPRITZE**

Diese „Anwendungshinweise“ enthalten Informationen darüber, wie Xolair zu injizieren ist.

Wenn Ihr Arzt entscheidet, dass Sie oder Ihre Betreuungsperson in der Lage sind, sich Ihre Xolair-Injektionen zu Hause zu verabreichen, stellen Sie sicher, dass Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen oder Ihrer Betreuungsperson zeigt, wie man die Xolair-Fertigspritze vorbereitet und mit ihr injiziert, bevor Sie sie zum ersten Mal anwenden.

Von Kindern unter 12 Jahren wird nicht erwartet, dass sie sich Xolair selbst injizieren. Wenn es deren Arzt jedoch für angebracht hält, kann eine Betreuungsperson nach einer entsprechenden Schulung die Xolair-Injektion verabreichen.

Stellen Sie sicher, dass Sie diese „Anwendungshinweise“ lesen und verstehen, bevor Sie die Xolair-Fertigspritze anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen haben.

|  |
| --- |
| Ein Bild, das Diagramm enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  Spritzenschutz  Sichtfenster  Kolbenkopf  Kolben  Nadelschutzkappe  Aktivierungsclip des Spritzenschutzes  Nadel  Verfalldatum |

**Wichtige Informationen, die Sie kennen müssen, bevor Sie Xolair injizieren**

* Xolair ist nur zur subkutanen Injektion bestimmt (injizieren Sie direkt in eine Fettschicht unter der Haut).
* Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn die Versiegelung der äußeren Faltschachtel oder die Versiegelung der Plastikschale beschädigt ist.
* Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht,** wenn sie auf eine harte Oberfläche gefallen ist oder wenn sie heruntergefallen ist, nachdem die Nadelschutzkappe entfernt wurde.
* Injizieren Sie **nicht**, wenn die Fertigspritze länger als insgesamt 48 Stunden außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde. Entsorgen Sie diese (siehe Schritt 12) und verwenden Sie eine neue Fertigspritze für Ihre Injektion.
* Die Fertigspritze hat einen Nadelschutz, der aktiviert wird, um die Nadel nach der Injektion abzudecken. Der Nadelschutz hilft, Nadelstichverletzungen bei allen Personen zu vermeiden, die die Fertigspritze nach der Injektion anfassen.
* Versuchen Sie **nicht**, die Fertigspritze wiederzuverwenden oder auseinanderzunehmen.
* Ziehen Sie den Kolben **nicht** zurück.

**Lagerung von Xolair**

* Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Die Faltschachtel mit der Fertigspritze kann vor der Anwendung für eine Gesamtdauer von 48 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) aufbewahrt werden.
* **Nicht** einfrieren.
* Lassen Sie die Fertigspritze in der Original-Faltschachtel, bis Sie bereit für die Anwendung sind, um sie vor Licht zu schützen.
* Bewahren Sie die Fertigspritze für Kinder unzugänglich auf.

**DOSIERUNGSTABELLE**

Xolair-Fertigspritzen sind in 3 Dosisstärken erhältlich (eine Fertigspritze in jeder Faltschachtel). Diese Anweisungen sind für alle 3 Dosisstärken zu verwenden.

Abhängig von der Dosis, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, müssen Sie möglicherweise eine oder mehrere Fertigspritzen auswählen und den Inhalt aller Spritzen injizieren, um Ihre volle Dosis zu verabreichen. Die Dosierungstabelle unten zeigt die Kombination der Fertigspritzen, die Sie benötigen, um Ihre volle Dosis zu injizieren.

|  |  |
| --- | --- |
| C:\Users\oLSENRI1\Downloads\parent child.jpg | **Wichtig:** Wenn die Dosis für ein Kind unter 12 Jahren bestimmt ist, wird empfohlen, nur blaue (75 mg) und lila (150 mg) Fertigspritzen zu verwenden.Die empfohlene Kombination von Fertigspritzen für Kinder unter 12 Jahren ist der Dosierungstabelle unten zu entnehmen. |

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Fragen zur Dosierungstabelle haben.

|  |
| --- |
| Ein Bild, das Diagramm enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  **Grau**  **300 mg**  **Lila**  **150 mg**  **375 mg (12 Jahre und älter)**  **Anzahl, der für die Dosis benötigten Fertigspritzen**  **600 mg (Kinder unter 12 Jahre)**  **300 mg (Kinder unter 12 Jahre)**  **375 mg (Kinder unter 12 Jahre)**  Blauer Kolben  Grauer Kolben  Lila Kolben  **600 mg (12 Jahre und älter)**  **450 mg (12 Jahre und älter)**  1 blau + 2 lila  **Blau**  **75 mg**  **Xolair 75 mg Fertigspritze mit einem blauen Kolben**  **75 mg**  1 blau + 3 lila  **225 mg**  **300 mg (12 Jahre und älter)**  **450 mg (Kinder unter 12 Jahre)**  **525 mg (12 Jahre und älter)**  1 blau + 1 lila + 1 grau  1 lila+ 1 grau  1 blau + 1 grau  2 lila  1 grau  **Xolair 150 mg Fertigspritze mit einem lila Kolben**  **Xolair 300 mg Fertigspritze mit einem grauen Kolben**  **525 mg (Kinder unter 12 Jahre)**  **150 mg**  4 lila  2 grau  3 lila  1 blau + 1 lila  1 lila  1 blau  **DOSIS** |

**Vorbereitung der Xolair-Injektion**

|  |  |
| --- | --- |
| **Schritt 1. Auf Raumtemperatur bringen**  Nehmen Sie die Faltschachtel mit der Fertigspritze aus dem Kühlschrank **und** **lassen Sie diese ungeöffnet liegen, damit sie Raumtemperatur annimmt (Minimum 30 Minuten).**  Hinweis: Wenn Sie mehr als eine Fertigspritze (eine Fertigspritze pro Faltschachtel) benötigen, um die volle Dosis zu bekommen (siehe Dosierungstabelle), nehmen Sie alle Schachteln gleichzeitig aus dem Kühlschrank. |  |
| **Schritt 2. Materialien bereitstellen**  Sie benötigen folgende Materialien (nicht in der Packung enthalten):   * Alkoholtupfer * Wattebausch oder Gazetupfer * Sicherheitsbehälter für die Entsorgung spitzer Gegenstände * Pflaster |  |
| **Schritt 3. Auspacken**  Öffnen Sie die Plastikschale durch Abziehen der Abdeckung. Nehmen Sie die Fertigspritze heraus, indem Sie sie in der Mitte halten, wie in der Abbildung gezeigt.  Entfernen Sie die Nadelschutzkappe **nicht**, wenn Sie noch nicht bereit sind für die Injektion. | Ein Bild, das Diagramm enthält.  Automatisch generierte Beschreibung |
| **Schritt 4. Kontrollieren Sie die Fertigspritze**  Schauen Sie durch das Sichtfenster der Fertigspritze. Die Flüssigkeit im Inneren sollte klar bis leicht trüb sein. Ihre Farbe kann farblos bis hellbräunlich-gelb sein. Es könnten Luftbläschen in der Flüssigkeit zu sehen sein, was normal ist. Versuchen Sie **nicht** die Luft zu entfernen.   * Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn die Flüssigkeit Partikel enthält oder wenn die Flüssigkeit deutlich trübe oder deutlich braun aussieht. * Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn sie beschädigt aussieht oder undicht ist. * Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht** nach dem auf dem Etikett und der Faltschachtel der Fertigspritze angegebenen Verfalldatum (EXP).   In all diesen Fällen kontaktieren Sie Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker. | Ein Bild, das Diagramm enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  Sichtfenster  Verfall-datum |
| **Schritt 5. Injektionsstelle auswählen**  Sie sollten in die Vorderseite der Oberschenkel oder in den unteren Bauchbereich injizieren, jedoch nicht in den Bereich von 5 cm um den Bauchnabel herum.  Injizieren Sie **nicht** an Stellen, an denen die Haut empfindlich, verletzt, gerötet, schuppig oder verhärtet ist oder in Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen.  Hinweis: Wenn Sie mehr als eine Fertigspritze benötigen, um Ihre vollständige Dosis zu erhalten, achten Sie darauf, dass Ihre Injektionsstellen mindestens 2 cm auseinanderliegen. | Ein Bild, das Text enthält.  Automatisch generierte Beschreibung |
| Falls eine Betreuungsperson, ein Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen die Injektion verabreicht, kann die Injektion auch an der Außenseite der Oberarme erfolgen. | Ein Bild, das Diagramm enthält.  Automatisch generierte Beschreibung |

**Injektion mit Xolair**

|  |  |
| --- | --- |
| **Schritt 6. Reinigen der Injektionsstelle**  Waschen Sie Ihre Hände.  Reinigen Sie die gewählte Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie sie vor der Injektion trocknen.  Berühren Sie die gereinigte Haut **nicht** vor der Injektion und pusten Sie nicht darauf. |  |
| **Schritt 7. Nadelschutzkappe entfernen**  Ziehen Sie die Nadelschutzkappe kräftig und gerade ab, um sie von der Fertigspritze zu entfernen. An der Nadelspitze kann ein Flüssigkeitstropfen zu sehen sein. Das ist normal.  Setzen Sie die Nadelschutzkappe **nicht** wieder auf.  Entsorgen Sie die Nadelschutzkappe. | Ein Bild, das Diagramm enthält.  Automatisch generierte Beschreibung |
| **Schritt 8. Nadel einstechen**  Drücken Sie die Haut an der Injektionsstelle sanft zusammen und halten Sie den Druck während der gesamten Injektion aufrecht. Stechen Sie die Nadel mit der anderen Hand in einem Winkel von ca. 45 Grad, wie in der Abbildung zu sehen, in die Haut ein.  Drücken Sie **nicht** auf den Kolben, während Sie die Nadel einführen. | Ein Bild, das Diagramm enthält.  Automatisch generierte Beschreibung |
| **Schritt 9. Injektion starten**  Drücken Sie die Hautfalte weiter zusammen. Drücken Sie den Kolben langsam **bis zum Anschlag**. So wird sichergestellt, dass die gesamte Dosis injiziert wird. | Ein Bild, das Diagramm enthält.  Automatisch generierte Beschreibung |
| **Schritt 10. Injektion abschließen**  Vergewissern Sie sich, dass sich der Kolbenkopf wie abgebildet direkt zwischen den Aktivierungsclips des Spritzenschutzes befindet. Dadurch ist sichergestellt, dass der Spritzenschutz aktiviert wurde und die Nadel abdecken wird, sobald die Injektion abgeschlossen ist. | Ein Bild, das Diagramm enthält.  Automatisch generierte Beschreibung |
| **Schritt 11. Kolben loslassen**  Halten Sie die Fertigspritze weiter an der Injektionsstelle und lassen Sie den Kolben langsam los, bis die Nadel automatisch vom Spritzenschutz abgedeckt wird. Entfernen Sie die Fertigspritze von der Injektionsstelle und lassen Sie die Hautfalte los.  An der Injektionsstelle könnte etwas Blut austreten. Sie können mit einem Wattebausch oder Gazetupfer so lange auf die Injektionsstelle drücken, bis die Blutung stoppt. **Nicht** an der Injektionsstelle reiben. Falls nötig, können Sie die Injektionsstelle mit einem kleinen Pflaster abdecken.  Hinweis: Wenn Sie mehr als eine Fertigspritze benötigen, um Ihre volle Dosis zu injizieren, entsorgen Sie die gebrauchte Fertigspritze wie in Schritt 12 beschrieben.  Wiederholen Sie die Schritte 2 bis 12 für alle Fertigspritzen, die Sie für das Erreichen der vollen Dosis benötigen.  Führen Sie die Injektionen direkt nacheinander durch.  Achten Sie darauf, dass die Injektionsstellen mindestens 2 cm auseinanderliegen. | Ein Bild, das Text, Waffe enthält.  Automatisch generierte Beschreibung |

**Nach der Injektion**

|  |  |
| --- | --- |
| **Schritt 12. Entsorgen der Fertigspritze**  Entsorgen Sie die gebrauchte Fertigspritze umgehend nach der Anwendung in einem Sicherheitsbehälter für spitze Gegenstände (verschließbarer, durchstichsicherer Behälter).  Versuchen Sie **nicht**, die Nadelschutzkappe wieder auf die Spritze aufzusetzen.  Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die ordnungsgemäße Entsorgung des Sicherheitsbehälters für spitze Gegenstände. Es kann lokale Vorschriften für die Entsorgung geben. |  |

**Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**Xolair 150 mg Injektionslösung im Fertigpen**

**Xolair 300 mg Injektionslösung im Fertigpen**

Omalizumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

1. Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
2. Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
3. Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
4. Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Xolair und wofür wird es angewendet?

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Xolair beachten?

3. Wie ist Xolair anzuwenden?

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

5. Wie ist Xolair aufzubewahren?

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**1. Was ist Xolair und wofür wird es angewendet?**

Xolair enthält den Wirkstoff Omalizumab. Omalizumab ist ein künstliches Eiweiß (Protein), das den natürlichen Proteinen, die vom Körper produziert werden, ähnlich ist. Es gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die monoklonale Antikörper genannt werden.

Xolair wird angewendet für die Behandlung von:

* allergischem Asthma,
* chronischer Rhinosinusitis (Entzündung der Nase und der Nasennebenhöhlen) mit Nasenpolypen,
* chronischer spontaner Urtikaria (csU).

Allergisches Asthma

Dieses Arzneimittel wird angewendet, um der Verschlechterung von Asthma vorzubeugen, indem Symptome von schwerem allergischem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 Jahre und älter) kontrolliert werden, deren Asthmasymptome trotz der Anwendung von Medikamenten wie hoch dosierten inhalierbaren Steroiden und inhalierbaren Beta-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert sind.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) angewendet, die bereits intranasale Kortikosteroide (Kortikosteroid-Nasenspray) erhalten, deren Symptome durch diese Medikamente jedoch nicht gut kontrolliert sind. Nasenpolypen sind kleine Wucherungen der Nasenschleimhaut. Xolair hilft, die Polypen zu verkleinern und verbessert Symptome wie verstopfte Nase, Verlust des Geruchssinns, Schleim im hinteren Teil des Rachens und laufende Nase.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

Dieses Arzneimittel wird für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria bei Erwachsenen und Jugendlichen (12 Jahre und älter) angewendet, die bereits Antihistaminika erhalten, aber deren Symptome durch diese Medikamente nicht ausreichend kontrolliert werden können.

Xolair wirkt durch die Blockade einer Substanz, die Immunglobulin E (IgE) genannt wird und vom Körper produziert wird. IgE trägt zu einer Art von Entzündung bei, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung von allergischem Asthma, chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen und csU spielt.

**2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Xolair beachten?**

**Xolair darf nicht angewendet werden,**

1. wenn Sie allergisch gegen Omalizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie glauben, allergisch gegen einen der Bestandteile zu sein, informieren Sie Ihren Arzt, da Sie Xolair nicht anwenden dürfen.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Xolair anwenden:

* falls Sie Nieren- oder Leberprobleme haben.
* falls Sie eine Erkrankung haben, bei der Ihr eigenes Immunsystem Teile Ihres Körpers angreift (Autoimmunerkrankung).

- falls Sie in eine Region reisen, in der Parasiteninfektionen häufig auftreten, kann Xolair Ihre Widerstandskraft gegen solche Infektionen schwächen.

* falls bei Ihnen bereits eine schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie) aufgetreten ist, z.B. ausgelöst durch ein Arzneimittel, einen Insektenstich oder Nahrungsmittel.

Xolair ist nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Symptomen wie plötzlichen Asthma-Anfällen angezeigt. Daher sollte Xolair nicht zur Behandlung solcher Anzeichen angewendet werden.

Xolair ist nicht zur Vorbeugung oder Behandlung von allergieartigen Zuständen wie plötzliche allergische Reaktionen, Hyperimmunglobulin-E-Syndrom (eine ererbte Immunerkrankung), Aspergillose (eine Lungenerkrankung, hervorgerufen durch Pilze), Nahrungsmittelallergie, Ekzem oder Heuschnupfen gedacht, da Xolair nicht unter diesen Bedingungen untersucht wurde.

**Achten Sie auf Anzeichen von allergischen Reaktionen und anderen schwerwiegenden** **Nebenwirkungen**

Xolair kann potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen. Während der Anwendung von Xolair müssen Sie auf entsprechende Anzeichen achten. Nehmen Sie umgehend medizinische Hilfe in Anspruch, wenn Sie Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion oder andere schwerwiegende Nebenwirkungen bemerken. Solche Anzeichen sind unter "Schwerwiegende Nebenwirkungen" in Abschnitt 4 aufgeführt.

Bevor Sie sich Xolair selbst injizieren oder eine Person ohne medizinische Ausbildung Ihnen eine Xolair-Injektion verabreicht, ist es wichtig, dass Sie von Ihrem Arzt geschult werden, wie Sie frühe Symptome schwerer allergischer Reaktionen erkennen und wie Sie mit diesen Reaktionen, falls sie auftreten, umgehen können (siehe Abschnitt 3, "Wie ist Xolair anzuwenden?"). Die meisten schweren allergischen Reaktionen treten während der ersten 3 Anwendungen von Xolair auf.

**Kinder und Jugendliche**

Allergisches Asthma

Xolair wird nicht für Kinder unter 6 Jahren empfohlen. Die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren wurde nicht untersucht.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Xolair wird nicht für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren empfohlen. Die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

Xolair wird nicht für Kinder unter 12 Jahren empfohlen. Die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren wurde nicht untersucht.

**Anwendung von Xolair zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Dies ist besonders wichtig bei der Einnahme von:

- Medikamenten gegen Parasiteninfektionen, da Xolair die Wirkung Ihrer Medikamente herabsetzen kann,

- inhalativen Kortikosteroiden und anderen Medikamenten gegen allergisches Asthma.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt wird mit Ihnen die Vorteile und die möglichen Risiken einer Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft diskutieren.

Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn Sie schwanger geworden sind, während Sie mit Xolair behandelt werden.

Xolair kann in die Muttermilch übergehen. Wenn Sie stillen oder planen zu stillen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel verwenden.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist unwahrscheinlich, dass Xolair Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

**3. Wie ist Xolair anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

**Wie Xolair angewendet wird**

Xolair wird unter die Haut gespritzt (bekannt als subkutane Injektion).

Xolair injizieren

- Sie werden gemeinsam mit Ihrem Arzt darüber entscheiden, ob Sie sich Xolair selbst injizieren sollen. Die ersten 3 Anwendungen werden immer von medizinischem Fachpersonal oder unter dessen Aufsicht verabreicht (siehe Abschnitt 2).

- Es ist wichtig, vor der Selbst-Injektion entsprechend geschult worden zu sein, wie man das Medikament injiziert.

- Es kann Ihnen auch eine Betreuungsperson (z.B. ein Elternteil) Ihre Xolair-Injektion verabreichen, nachdem er oder sie entsprechend geschult wurde.

Detaillierte Anweisungen zur Injektion von Xolair finden Sie unter „Anwendungshinweise für den Xolair-Fertigpen“ am Ende dieser Packungsbeilage.

Schulung zur Erkennung schwerer allergischer Reaktionen

Es ist auch wichtig, dass Sie sich Xolair nicht selbst injizieren, bevor Sie nicht von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal geschult wurden:

- Wie man die frühen Anzeichen und Symptome schwerer allergischer Reaktionen erkennt.

- Was zu tun ist, wenn diese Symptome auftreten.

Weitere Informationen über die frühen Anzeichen und Symptome schwerer allergischer Reaktionen finden Sie in Abschnitt 4.

**Welche Menge angewendet wird**

Allergisches Asthma und chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen

Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel Xolair Sie benötigen und wie oft. Dies ist abhängig von Ihrem Körpergewicht und der Menge von IgE in Ihrem Blut, welche durch eine Blutuntersuchung vor Beginn der Behandlung ermittelt wird.

Sie werden 1 bis 3 Injektionen auf einmal benötigen, entweder alle zwei Wochen oder alle vier Wochen.

Wenden Sie Ihre derzeitigen Asthma- und/oder Nasenpolypen-Medikamente während der Behandlung mit Xolair weiterhin an. Setzen Sie keines Ihrer Asthma- und/oder Nasenpolypen-Medikamente ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Sie werden nach Beginn der Xolair-Therapie möglicherweise keine sofortige Verbesserung spüren. Bei Patienten mit Nasenpolypen trat die Wirkung 4 Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Bei Patienten mit Asthma dauert es üblicherweise zwischen 12 und 16 Wochen, bis die volle Wirkung eintritt.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

Sie werden jeweils 2 Injektionen zu 150 mg oder 1 Injektion zu 300 mg alle vier Wochen benötigen.

Wenden Sie Ihre derzeitigen Medikamente gegen csU während der Behandlung mit Xolair weiterhin an. Setzen Sie keines Ihrer csU-Medikamente ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

**Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Allergisches Asthma

Xolair kann angewendet werden bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren, die schon Asthma-Medikamente erhalten, deren Symptome aber trotz der Anwendung von Medikamenten wie hoch dosierten inhalierbaren Steroiden und inhalierbaren Beta-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert werden. Ihr Arzt wird berechnen, wie viel Xolair Ihr Kind benötigt und wie oft es angewendet werden muss. Dies ist abhängig vom Körpergewicht Ihres Kindes und der Menge von IgE in seinem/ihrem Blut, welche durch eine Blutuntersuchung vor Beginn der Behandlung ermittelt wird.

Von Kindern (6 bis 11 Jahre) wird nicht erwartet, dass sie sich Xolair selbst verabreichen. Wenn es von ihrem Arzt als angemessen erachtet wird, kann jedoch eine Betreuungsperson, nach einer entsprechenden Schulung, die Xolair-Injektion verabreichen.

Xolair-Fertigpens sind nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren bestimmt. Xolair 75 mg Fertigspritze und Xolair 150 mg Fertigspritze oder Xolair Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung können bei Kindern mit allergischem Asthma im Alter von 6 bis 11 Jahren angewendet werden.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Xolair sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

Xolair kann bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet werden, die bereits Antihistaminika erhalten, aber deren Symptome durch diese Medikamente nicht ausreichend kontrolliert werden. Die Dosis für Jugendliche ab 12 Jahren ist die gleiche wie für Erwachsene.

**Wenn Sie die Anwendung von Xolair vergessen haben**

Wenn Sie einen Termin verpasst haben, wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt oder Ihr Krankenhaus, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

Wenn Sie eine Anwendung von Xolair vergessen haben, injizieren Sie sich die Dosis, sobald Sie sich daran erinnern. Kontaktieren Sie dann Ihren Arzt, um zu besprechen, wann Sie die nächste Dosis injizieren sollen.

**Wenn Sie die Anwendung von Xolair abbrechen**

Beenden Sie nicht die Anwendung von Xolair, es sei denn Ihr Arzt teilt Ihnen dies mit. Eine Unterbrechung oder das Beenden der Behandlung mit Xolair kann dazu führen, dass Ihre Symptome wieder auftreten.

Wenn Sie jedoch wegen csU behandelt werden, wird Ihr Arzt möglicherweise von Zeit zu Zeit die Behandlung unterbrechen, um Ihre Symptome zu beurteilen. Befolgen Sie die Anweisung Ihres Arztes.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die von Xolair verursachten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht bis mittelschwer, können aber gelegentlich schwerwiegend sein.

Schwerwiegende Nebenwirkungen:

Nehmen Sie sofort ärztliche Hilfe in Anspruch, wenn Sie Anzeichen der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

* Schwere allergische Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie): Die Symptome können Ausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Schwellung im Gesicht, der Lippen, der Zunge, des Kehlkopfs, der Luftröhre oder anderer Körperteile, schneller Herzschlag, Schwindel und Benommenheit, Verwirrtheit, Kurzatmigkeit, Keuchen oder Schwierigkeiten beim Atmen, blaue Haut oder Lippen, Zusammenbruch und Bewusstseinsverlust umfassen. Wenn Sie in der Vorgeschichte eine schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie) hatten, die nicht im Zusammenhang mit Xolair auftrat, könnte bei Ihnen das Risiko für das Auftreten einer schweren allergischen Reaktion nach Anwendung von Xolair erhöht sein.
* Systemischer Lupus erythematodes (SLE). Die Symptome können Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Schwellung, Hautausschlag, Fieber, Gewichtsabnahme und Müdigkeit umfassen.

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

* Churg-Strauss-Syndrom oder hypereosinophiles Syndrom. Eines oder mehrere der folgenden Symptome können auftreten: Schwellung, Schmerz oder Ausschlag um Blut- oder Lymphgefäße, ein hoher Spiegel eines speziellen Typs von weißen Blutzellen (ausgeprägte Eosinophilie), Verschlechterung der Atmung, verstopfte Nase, Herzprobleme, Schmerzen, Taubheit, Kribbeln in den Armen und Beinen.
* Geringe Anzahl an Blutplättchen mit leichten bzw. vermehrt auftretenden Blutungen oder blauen Flecken.
* Serumkrankheit. Eines oder mehrere der folgenden Symptome können auftreten: Gelenkschmerzen mit oder ohne Schwellungen oder Steifigkeit, Ausschlag, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Muskelschmerzen.

Andere Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

* Fieber (bei Kindern)

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

* Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen, Schwellung, Juckreiz und Rötung
* Schmerzen im oberen Bauchbereich
* Kopfschmerzen (sehr häufig bei Kindern)
* Infektionen der oberen Atemwege, wie Entzündung des Rachens oder Erkältung
* Druck oder Schmerzen im Wangenbereich und der Stirn (Sinusitis, Sinus-Kopfschmerz)
* Schmerzen in den Gelenken (Arthralgie)
* Schwindelgefühl

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

* Schläfrigkeit oder Müdigkeit
* Kribbeln oder Taubheitsgefühl in den Händen oder Füßen
* Ohnmacht, niederer Blutdruck beim Sitzen oder Stehen (Orthostasesyndrom), flüchtige Hautrötung
* Halsentzündung, Husten, akute Atemprobleme
* Übelkeit, Durchfall, Verdauungsstörungen
* Juckreiz, Nesselsucht, Ausschlag, erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber der Sonne
* Gewichtszunahme
* Grippe-ähnliche Symptome
* Schwellung der Arme

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

* Parasiteninfektion

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

* Muskelschmerzen und Schwellungen an Gelenken
* Haarausfall

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Xolair aufzubewahren?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach EXP angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats. Die Faltschachtel mit dem Fertigpen kann vor der Anwendung für eine Gesamtdauer von 48 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) aufbewahrt werden.

- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

* Verwenden Sie keine beschädigten oder manipulierten Packungen.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**Was Xolair enthält**

1. Der Wirkstoff ist: Omalizumab.
2. Ein Pen mit 1 ml Lösung enthält 150 mg Omalizumab.
3. Ein Pen mit 2 ml Lösung enthält 300 mg Omalizumab.

- Die sonstigen Bestandteile sind: Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

**Wie Xolair aussieht und Inhalt der Packung**

Xolair Injektionslösung ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis schwach bräunlich-gelbe Injektionslösung im Fertigpen.

Xolair 150 mg Injektionslösung im Fertigpen steht als Packung mit 1 Fertigpen und als Mehrfachpackungen mit 3 (3 x 1), 6 (6 x 1) oder 10 (10 x 1) Fertigpens zur Verfügung.

Xolair 300 mg Injektionslösung im Fertigpen steht als Packung mit 1 Fertigpen und als Mehrfachpackungen mit 3 (3 x 1) oder 6 (6 x 1) Fertigpens zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**Hersteller**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanien

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Straße 10

90443 Nürnberg

Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**  Novartis Finland Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200 |
| **Κύπρος**  Novartis Pharma Services Inc.  Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**  Novartis Sverige AB  Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**  SIA Novartis Baltics  Tel: +371 67 887 070 |  |

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

**ANWENDUNGSHINWEISE FÜR DEN XOLAIR-FERTIGPEN**

Diese „Anwendungshinweise“ enthalten Informationen darüber, wie Xolair zu injizieren ist.

Wenn Ihr Arzt entscheidet, dass Sie oder Ihre Betreuungsperson in der Lage sind, sich Ihre Xolair-Injektionen zu Hause zu verabreichen, stellen Sie sicher, dass Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen oder Ihrer Betreuungsperson zeigt, wie man den Xolair-Fertigpen vorbereitet und mit ihm injiziert, bevor Sie ihn zum ersten Mal anwenden.

Dieser Xolair-Fertigpen ist für Patienten ab 12 Jahren bestimmt.

Stellen Sie sicher, dass Sie diese „Anwendungshinweise“ lesen und verstehen, bevor Sie den Xolair-Fertigpen anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen haben.

|  |
| --- |
| Ein Bild, das Diagramm enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  Grüner Indikator  Pen-Etikett  mit Handelsname, Stärke und Verfalldatum  xx mg  **Nach der Anwendung**  **Vor der Anwendung**  Sichtfenster  Schutzkappe  **Xolair®**  Omalizumab  Injektion  xx mg  **Xolair®**  Omalizumab  Injektion  Nadelschutz  Umhüllte Nadel innen |

**Wichtige Informationen, die Sie kennen müssen, bevor Sie Xolair injizieren**

* Xolair ist nur zur subkutanen Injektion bestimmt (injizieren Sie direkt in eine Fettschicht unter der Haut).
* Verwenden Sie den Fertigpen **nicht**, wenn die Versiegelung der äußeren Faltschachtel beschädigt ist.
* Verwenden Sie den Fertigpen **nicht**, wenn er heruntergefallen ist, nachdem die Schutzkappe entfernt wurde.
* Injizieren Sie **nicht**, wenn der Fertigpen länger als insgesamt 48 Stunden außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde. Entsorgen Sie diesen (siehe Schritt 13) und verwenden Sie einen neuen Fertigpen für Ihre Injektion.
* Berühren Sie den Nadelschutz **nicht** und drücken Sie **nicht** dagegen, da Sie sich verletzen könnten. Das Berühren oder Drücken des Nadelschutzes kann zu Verletzungen durch Nadelstiche führen.
* Versuchen Sie **nicht**, den Fertigpen wiederzuverwenden oder auseinanderzunehmen.
* Versuchen Sie **nicht**, die Schutzkappe wieder aufzusetzen, nachdem sie abgenommen wurde.

**Lagerung von Xolair**

* Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Die Faltschachtel mit dem Fertigpen kann vor der Anwendung für eine Gesamtdauer von 48 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) aufbewahrt werden.
* **Nicht** einfrieren.
* Lassen Sie den Fertigpen in der Original-Faltschachtel, bis Sie bereit für die Anwendung sind, um ihn vor Licht zu schützen.
* Bewahren Sie den Fertigpen für Kinder unzugänglich auf.

**DOSIERUNGSTABELLE**

Xolair-Fertigpens sind in 3 Dosisstärken erhältlich (ein Fertigpen in jeder Faltschachtel). Diese Anweisungen sind für alle 3 Dosisstärken zu verwenden.

Abhängig von der Dosis, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, müssen Sie möglicherweise einen oder mehrere Fertigpens auswählen und den Inhalt aller Pens injizieren, um Ihre volle Dosis zu verabreichen. Die Dosierungstabelle unten zeigt die Kombination der Fertigpens, die Sie benötigen, um Ihre volle Dosis zu injizieren.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Fragen zur Dosierungstabelle haben.

|  |
| --- |
| Ein Bild, das Text, stationär, Vektorgrafiken enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  1 blau + 1 lila  300 mg  150 mg  75 mg  Lila Nadelschutz  1 lila  **Xolair®**  Omalizumab  Injektion  **Xolair®**  Omalizumab  Injektion  **Xolair®**  Omalizumab  Injektion  **Xolair 300 mg**  **Pen mit einem grauen Nadelschutz**  **Xolair 75 mg**  **Pen mit einem blauen Nadelschutz**  1 grau + 1 grau  1 blau + 1 lila + 1 grau  1 lila + 1 grau  1 blau + 1 grau  1 grau  1 blau  **Anzahl, der für die Dosis benötigten Pens**  **600 mg**  **525 mg**  **450 mg**  **375 mg**  **300 mg**  **225 mg**  **150 mg**  **75 mg**  **Grau**  **300 mg**  **Lila**  **150 mg**  **Blau**  **75 mg**  **Dosis**  Grauer Nadelschutz  Blauer Nadelschutz  **Xolair 150 mg**  **Pen mit einem lila Nadelschutz** |

**Vorbereitung der Xolair-Injektion**

|  |  |
| --- | --- |
| **Schritt 1. Auf Raumtemperatur bringen**  Nehmen Sie die Faltschachtel mit dem Fertigpen aus dem Kühlschrank und **lassen Sie diese ungeöffnet liegen, damit sie Raumtemperatur annimmt (Minimum 30 Minuten).**  Hinweis: Wenn Sie mehr als einen Fertigpen (ein Fertigpen pro Faltschachtel) benötigen, um die volle Dosis zu bekommen (siehe Dosierungstabelle), nehmen Sie alle Schachteln gleichzeitig aus dem Kühlschrank. |  |
| **Schritt 2. Materialien bereitstellen**  Sie benötigen folgende Materialien (nicht in der Packung enthalten):   * Alkoholtupfer * Wattebausch oder Gazetupfer * Sicherheitsbehälter für die Entsorgung spitzer Gegenstände * Pflaster |  |
| **Schritt 3. Auspacken**  Nehmen Sie den Fertigpen aus der Faltschachtel.  Entfernen Sie die Schutzkappe **nicht**, wenn Sie noch nicht bereit sind für die Injektion. | Ein Bild, das Text enthält.  Automatisch generierte Beschreibung |
| **Schritt 4. Pen überprüfen**  Schauen Sie durch das Sichtfenster des Fertigpens. Die Flüssigkeit im Inneren sollte klar bis leicht trüb sein. Ihre Farbe kann farblos bis hellbräunlich-gelb sein. Es könnten Luftbläschen in der Flüssigkeit zu sehen sein, was normal ist.   * Verwenden Sie den Fertigpen **nicht**, wenn die Flüssigkeit Partikel enthält oder wenn die Flüssigkeit deutlich trübe oder deutlich braun aussieht. * Verwenden Sie den Fertigpen **nicht**, wenn er beschädigt aussieht. * Verwenden Sie den Fertigpen **nicht** nach dem auf dem Etikett und der Faltschachtel des Fertigpens angegebenen Verfalldatum (EXP).   In all diesen Fällen kontaktieren Sie Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker. | Ein Bild, das Diagramm enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  Verfalldatum  Sichtfenster |
| **Schritt 5. Injektionsstelle auswählen**  Sie sollten in die Vorderseite der Oberschenkel oder in den unteren Bauchbereich injizieren, jedoch nicht in den Bereich von 5 cm um den Bauchnabel herum.  Injizieren Sie **nicht** an Stellen, an denen die Haut empfindlich, verletzt, gerötet, schuppig oder verhärtet ist oder in Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen.  Hinweis: Wenn Sie mehr als einen Fertigpen benötigen, um Ihre vollständige Dosis zu erhalten, achten Sie darauf, dass Ihre Injektionsstellen mindestens 2 cm auseinanderliegen. |  |
| Falls eine Betreuungsperson, ein Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen die Injektion verabreicht, kann die Injektion auch an der Außenseite der Oberarme erfolgen. | Ein Bild, das Diagramm enthält.  Automatisch generierte Beschreibung |

**Injektion mit Xolair**

|  |  |
| --- | --- |
| **Schritt 6. Reinigen der Injektionsstelle**  Waschen Sie Ihre Hände.  Reinigen Sie die gewählte Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie sie vor der Injektion trocknen.  Berühren Sie die gereinigte Haut **nicht** vor der Injektion und pusten Sie nicht darauf. |  |
| **Schritt 7. Schutzkappe entfernen**  Ziehen Sie die Schutzkappe gerade in Pfeilrichtung ab.  Setzen Sie die Schutzkappe **nicht** wieder auf. Entsorgen Sie die Schutzkappe. |  |
| **Schritt 8. Fertigpen positionieren**  Halten Sie den Fertigpen so, dass **der Nadelschutz direkt auf der Haut aufliegt**.  Der Fertigpen sollte wie abgebildet in einem Winkel von 90 Grad zur Haut gerichtet sein. | Ein Bild, das Diagramm enthält.  Automatisch generierte Beschreibung |
| **Schritt 9. Injektion starten**  Drücken und halten Sie den Pen fest gegen die Haut. Achten Sie auf den **1. Klick**, der den Beginn der Injektion anzeigt. | **1. Klick** |
| **Schritt 10. Injektion überwachen**  Halten Sie den Pen weiterhin fest auf die Haut gedrückt. Der grüne Indikator zeigt den Fortschritt der Injektion an. | Ein Bild, das Diagramm enthält.  Automatisch generierte Beschreibung |
| **Schritt** **11. Injektion abschließen**  Achten Sie auf den **2. Klick**. Dieser zeigt an, dass die Injektion **fast** abgeschlossen ist.  **Halten Sie den Fertigpen so lange in Position, bis sich der grüne Indikator nicht mehr bewegt, um sicherzustellen, dass die Injektion abgeschlossen ist.** Entfernen Sie den Pen von der Haut. Die Nadel wird automatisch durch den Nadelschutz abgedeckt. Die Injektion ist nun abgeschlossen. | **2. Klick** |

**Nach der Injektion**

|  |  |
| --- | --- |
| **Schritt 12. Grünen Indikator überprüfen**  Wenn der grüne Indikator das Sichtfenster nicht vollständig ausgefüllt hat, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.  An der Injektionsstelle könnte etwas Blut austreten.  Sie können mit einem Wattebausch oder Gazetupfer so lange auf die Injektionsstelle drücken, bis die Blutung stoppt.  **Nicht** an der Injektionsstelle reiben. Falls nötig, können Sie die Injektionsstelle mit einem kleinen Pflaster abdecken.  Hinweis: Wenn Sie mehr als einen Fertigpen benötigen, um Ihre volle Dosis zu erhalten, entsorgen Sie den gebrauchten Fertigpen wie in Schritt 13 beschrieben.  Wiederholen Sie die Schritte 2 bis 13 für alle Fertigpens, die Sie für das Erreichen der vollen Dosis benötigen.  Führen Sie die Injektionen direkt nacheinander durch.  Achten Sie darauf, dass die Injektionsstellen mindestens 2 cm auseinanderliegen. | Ein Bild, das Diagramm enthält.  Automatisch generierte Beschreibung |
| **Schritt 13. Entsorgen des Fertigpens**  Entsorgen Sie den gebrauchten Fertigpen umgehend nach der Anwendung in einem Sicherheitsbehälter für spitze Gegenstände (verschließbarer, durchstichsicherer Behälter).  Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die ordnungsgemäße Entsorgung des Sicherheitsbehälters für spitze Gegenstände. Es kann lokale Vorschriften für die Entsorgung geben. | **xx mg** |

**Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**Xolair 75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

Omalizumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

1. Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
2. Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
3. Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Xolair und wofür wird es angewendet?

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Xolair verabreicht wird?

3. Wie wird Xolair verabreicht?

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

5. Wie ist Xolair aufzubewahren?

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**1. Was ist Xolair und wofür wird es angewendet?**

Xolair enthält den Wirkstoff Omalizumab. Omalizumab ist ein künstliches Eiweiß (Protein), das den natürlichen Proteinen, die vom Körper produziert werden, ähnlich ist. Es gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die monoklonale Antikörper genannt werden.

Xolair wird angewendet für die Behandlung von:

1. allergischem Asthma,
2. chronischer Rhinosinusitis (Entzündung der Nase und der Nasennebenhöhlen) mit Nasenpolypen.

Allergisches Asthma

Dieses Arzneimittel wird angewendet, um der Verschlechterung von Asthma vorzubeugen, indem Symptome von schwerem allergischem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 Jahre und älter) kontrolliert werden, deren Asthmasymptome trotz der Anwendung von Medikamenten wie hoch dosierten inhalierbaren Steroiden und inhalierbaren Beta-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert sind.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) angewendet, die bereits intranasale Kortikosteroide (Kortikosteroid-Nasenspray) erhalten, deren Symptome durch diese Medikamente jedoch nicht gut kontrolliert sind. Nasenpolypen sind kleine Wucherungen der Nasenschleimhaut. Xolair hilft, die Polypen zu verkleinern und verbessert Symptome wie verstopfte Nase, Verlust des Geruchssinns, Schleim im hinteren Teil des Rachens und laufende Nase.

Xolair wirkt durch die Blockade einer Substanz, die Immunglobulin E (IgE) genannt wird und vom Körper produziert wird. IgE trägt zu einer Art von Entzündung bei, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung von allergischem Asthma und chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen spielt.

**2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Xolair verabreicht wird?**

**Xolair darf Ihnen nicht verabreicht werden,**

1. wenn Sie allergisch gegen Omalizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie glauben, allergisch gegen einen der Bestandteile zu sein, informieren Sie Ihren Arzt, da Sie Xolair nicht erhalten dürfen.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Xolair erhalten:

* falls Sie Nieren- oder Leberprobleme haben.
* falls Sie eine Erkrankung haben, bei der Ihr eigenes Immunsystem Teile Ihres Körpers angreift (Autoimmunerkrankung).

- falls Sie in eine Region reisen, in der Parasiteninfektionen häufig auftreten, kann Xolair Ihre Widerstandskraft gegen solche Infektionen schwächen.

* falls bei Ihnen bereits eine schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie) aufgetreten ist, z.B. ausgelöst durch ein Arzneimittel, einen Insektenstich oder Nahrungsmittel.

Xolair ist nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Symptomen wie plötzlichen Asthma-Anfällen angezeigt. Daher sollte Xolair nicht zur Behandlung solcher Anzeichen angewendet werden.

Xolair ist nicht zur Vorbeugung oder Behandlung von allergieartigen Zuständen wie plötzliche allergische Reaktionen, Hyperimmunglobulin-E-Syndrom (eine ererbte Immunerkrankung), Aspergillose (eine Lungenerkrankung, hervorgerufen durch Pilze), Nahrungsmittelallergie, Ekzem oder Heuschnupfen gedacht, da Xolair nicht unter diesen Bedingungen untersucht wurde.

**Achten Sie auf Anzeichen von allergischen Reaktionen und anderen schwerwiegenden** **Nebenwirkungen**

Xolair kann potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen. Während der Anwendung von Xolair müssen Sie auf entsprechende Anzeichen achten. Nehmen Sie umgehend medizinische Hilfe in Anspruch, wenn Sie Anzeichen für eine mögliche schwerwiegende Nebenwirkung bemerken. Solche Anzeichen sind unter "Schwerwiegende Nebenwirkungen" in Abschnitt 4 aufgeführt. Die meisten schweren allergischen Reaktionen treten während der ersten 3 Anwendungen von Xolair auf.

**Kinder und Jugendliche**

Allergisches Asthma

Xolair wird nicht für Kinder unter 6 Jahren empfohlen. Die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren wurde nicht untersucht.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Xolair wird nicht für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren empfohlen. Die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

**Anwendung von Xolair zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Dies ist besonders wichtig bei der Einnahme von:

- Medikamenten gegen Parasiteninfektionen, da Xolair die Wirkung Ihrer Medikamente herabsetzen kann,

- inhalativen Kortikosteroiden und anderen Medikamenten gegen allergisches Asthma.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt wird mit Ihnen die Vorteile und die möglichen Risiken einer Behandlung mit diesem Arzneimittel während der Schwangerschaft diskutieren.

Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn Sie schwanger geworden sind, während Sie mit Xolair behandelt werden.

Xolair kann in die Muttermilch übergehen. Wenn Sie stillen oder planen zu stillen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel verwenden.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist unwahrscheinlich, dass Xolair Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

**3. Wie wird Xolair verabreicht?**

Die Anweisungen, wie Xolair anzuwenden ist, sind im Abschnitt „Informationen für medizinisches Fachpersonal“ aufgeführt.

Xolair wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Personal als Injektion direkt unter die Haut verabreicht (subkutan).

Folgen Sie sorgfältig allen Anweisungen, die Sie von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Personal erhalten.

**Wie viel Ihnen verabreicht wird**

Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel Xolair Sie benötigen und wie oft. Dies ist abhängig von Ihrem Körpergewicht und der Menge von IgE in Ihrem Blut, welche durch eine Blutuntersuchung vor Beginn der Behandlung ermittelt wird.

Sie werden 1 bis 4 Injektionen auf einmal benötigen, entweder alle zwei Wochen oder alle vier Wochen.

Wenden Sie Ihre derzeitigen Asthma- und/oder Nasenpolypen-Medikamente während der Behandlung mit Xolair weiterhin an. Setzen Sie keines Ihrer Asthma- und/oder Nasenpolypen-Medikamente ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Sie werden nach Beginn der Xolair-Therapie möglicherweise keine sofortige Verbesserung spüren. Bei Patienten mit Nasenpolypen trat die Wirkung 4 Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Bei Patienten mit Asthma dauert es üblicherweise zwischen 12 und 16 Wochen, bis die volle Wirkung eintritt.

**Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Allergisches Asthma

Xolair kann angewendet werden bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren, die schon Asthma-Medikamente erhalten, deren Symptome aber trotz der Anwendung von Medikamenten wie hoch dosierten inhalierbaren Steroiden und inhalierbaren Beta-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert werden. Ihr Arzt wird berechnen, wie viel Xolair Ihr Kind benötigt und wie oft es angewendet werden muss. Dies ist abhängig vom Körpergewicht Ihres Kindes und der Menge von IgE in seinem/ihrem Blut, welche durch eine Blutuntersuchung vor Beginn der Behandlung ermittelt wird.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Xolair sollte Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht verabreicht werden.

**Wenn Sie die Anwendung von Xolair vergessen haben**

Kontaktieren Sie sobald wie möglich Ihren Arzt oder Ihr Krankenhaus, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

**Wenn Sie die Anwendung von Xolair abbrechen**

Beenden Sie nicht die Anwendung von Xolair, es sei denn Ihr Arzt teilt Ihnen dies mit. Eine Unterbrechung oder das Beenden der Behandlung mit Xolair kann dazu führen, dass Ihre Symptome wieder auftreten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die von Xolair verursachten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht bis mittelschwer, können aber gelegentlich schwerwiegend sein.

Schwerwiegende Nebenwirkungen:

Nehmen Sie sofort ärztliche Hilfe in Anspruch, wenn Sie Anzeichen der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

* Schwere allergische Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie): Die Symptome können Ausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Schwellung im Gesicht, der Lippen, der Zunge, des Kehlkopfs, der Luftröhre oder anderer Körperteile, schneller Herzschlag, Schwindel und Benommenheit, Verwirrtheit, Kurzatmigkeit, Keuchen oder Schwierigkeiten beim Atmen, blaue Haut oder Lippen, Zusammenbruch und Bewusstseinsverlust umfassen. Wenn Sie in der Vorgeschichte eine schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie) hatten, die nicht im Zusammenhang mit Xolair auftrat, könnte bei Ihnen das Risiko für das Auftreten einer schweren allergischen Reaktion nach Anwendung von Xolair erhöht sein.
* Systemischer Lupus erythematodes (SLE). Die Symptome können Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Schwellung, Hautausschlag, Fieber, Gewichtsabnahme und Müdigkeit umfassen.

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

* Churg-Strauss-Syndrom oder hypereosinophiles Syndrom. Eines oder mehrere der folgenden Symptome können auftreten: Schwellung, Schmerz oder Ausschlag um Blut- oder Lymphgefäße, ein hoher Spiegel eines speziellen Typs von weißen Blutzellen (ausgeprägte Eosinophilie), Verschlechterung der Atmung, verstopfte Nase, Herzprobleme, Schmerzen, Taubheit, Kribbeln in den Armen und Beinen.
* Geringe Anzahl an Blutplättchen mit leichten bzw. vermehrt auftretenden Blutungen oder blauen Flecken.
* Serumkrankheit. Eines oder mehrere der folgenden Symptome können auftreten: Gelenkschmerzen mit oder ohne Schwellungen oder Steifigkeit, Ausschlag, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Muskelschmerzen.

Andere Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

* Fieber (bei Kindern)

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

* Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen, Schwellung, Juckreiz und Rötung
* Schmerzen im oberen Bauchbereich
* Kopfschmerzen (sehr häufig bei Kindern)
* Schwindelgefühl
* Schmerzen in den Gelenken (Arthralgie)

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

* Schläfrigkeit oder Müdigkeit
* Kribbeln oder Taubheitsgefühl in den Händen oder Füßen
* Ohnmacht, niederer Blutdruck beim Sitzen oder Stehen (Orthostasesyndrom), flüchtige Hautrötung
* Halsentzündung, Husten, akute Atemprobleme
* Übelkeit, Durchfall, Verdauungsstörungen
* Juckreiz, Nesselsucht, Ausschlag, erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber der Sonne
* Gewichtszunahme
* Grippe-ähnliche Symptome
* Schwellung der Arme

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

* Parasiteninfektion

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

* Muskelschmerzen und Schwellungen an Gelenken
* Haarausfall

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Xolair aufzubewahren?**

* Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
* Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach EXP angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
* Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**Was Xolair enthält**

1. Der Wirkstoff ist: Omalizumab. Eine Durchstechflasche enthält 75 mg Omalizumab. Nach der Rekonstitution enthält eine Durchstechflasche 125 mg/ml Omalizumab (75 mg in 0,6 ml).
2. Die sonstigen Bestandteile sind: Saccharose, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat und Polysorbat 20.

**Wie Xolair aussieht und Inhalt der Packung**

Xolair 75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung wird als weißes bis cremefarbenes Pulver in einem kleinen Glasfläschchen zusammen mit einer Ampulle mit 2 ml Wasser für Injektionszwecke bereitgestellt. Das Pulver wird im Wasser aufgelöst, bevor es von einem Arzt oder vom medizinischen Fachpersonal injiziert wird.

Xolair steht als Packung mit einer Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und einer Ampulle mit 2 ml Wasser für Injektionszwecke zur Verfügung.

Xolair ist auch in Fläschchen mit 150 mg Omalizumab erhältlich.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**Hersteller**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanien

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

Ljubljana, 1526

Slowenien

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Straße 10

90443 Nürnberg

Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**  Novartis Finland Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200 |
| **Κύπρος**  Novartis Pharma Services Inc.  Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**  Novartis Sverige AB  Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**  SIA Novartis Baltics  Tel: +371 67 887 070 |  |

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

**INFORMATIONEN FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL**

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Das lyophilisierte Arzneimittel benötigt 15‑20 Minuten, um sich komplett aufzulösen, in manchen Fällen kann es auch länger dauern. Das vollständig rekonstituierte Arzneimittel ist klar bis leicht opaleszierend, farblos bis schwach bräunlich-gelb, mit wenigen kleinen Blasen oder Schaum am Rand der Durchstechflasche. Wegen der Viskosität des rekonstituierten Arzneimittels muss auf das komplette Aufziehen des Arzneimittels aus der Durchstechflasche geachtet werden, bevor Luft oder überschüssige Lösung aus der Spritze gedrückt wird um 0,6 ml zu erhalten.

Bitte befolgen Sie die folgenden Anweisungen zur Vorbereitung von Xolair 75 mg Durchstechflaschen für die subkutane Anwendung:

1. Ziehen Sie 0,9 ml Wasser für Injektionszwecke aus der Ampulle in eine Spritze auf, die mit einer 18-Gauge-Nadel mit großem Innendurchmesser versehen ist.

2. Stellen Sie die Durchstechflasche aufrecht auf eine gerade Fläche. Führen Sie die Nadel ein und bringen Sie das Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung der üblichen aseptischen Technik in die Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Pulver ein. Geben Sie das Wasser für Injektionszwecke direkt auf das Pulver.

3. Halten Sie die Durchstechflasche aufrecht und schwenken Sie diese kräftig (nicht schütteln) für ungefähr 1 Minute, um das Pulver gleichmäßig zu benetzen.

4. Um nach Schritt 3 das Auflösen zu beschleunigen, schwenken Sie die Durchstechflasche ungefähr alle 5 Minuten für 5–10 Sekunden, damit die Pulverteilchen komplett aufgelöst werden.

Beachten Sie bitte, dass es in manchen Fällen länger als 20 Minuten dauern kann, bis das Pulver komplett aufgelöst ist. Falls dies der Fall ist, wiederholen Sie Schritt 4, bis keine sichtbaren Gel-ähnlichen Partikel mehr in der Lösung sind.

Wenn das Arzneimittel völlig aufgelöst ist, sind keine sichtbaren Gel-ähnlichen Partikel mehr in der Lösung. Kleine Blasen oder Schaum am Rand der Durchstechflasche sind üblich. Das rekonstituierte Arzneimittel ist klar bis leicht opaleszierend, farblos bis schwach bräunlich-gelb. Verwenden Sie das Arzneimittel nicht, wenn feste Teilchen enthalten sind.

5. Drehen Sie die Durchstechflasche für mindestens 15 Sekunden auf den Kopf und lassen Sie die Lösung zum Stopfen fließen. Unter Verwendung einer neuen 3-ml-Spritze mit einer 18-Gauge-Nadel mit großem Innendurchmesser stechen Sie die Nadel in die umgedrehte Durchstechflasche. Zum Aufziehen der Lösung in die Spritze halten Sie die Nadelspitze in der umgedrehten Durchstechflasche im untersten Bereich der Lösung. Bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche entfernen, ziehen Sie den Kolben der Spritze bis zum Ende des Spritzenzylinders, um die gesamte Lösung aus der umgedrehten Durchstechflasche zu entfernen.

6. Ersetzen Sie die 18-Gauge-Nadel durch eine 25-Gauge-Nadel zur subkutanen Injektion.

7. Drücken Sie Luft, große Luftblasen und überschüssige Lösung heraus, damit die erforderliche Dosis von 0,6 ml verbleibt. Eine dünne Schicht kleiner Luftblasen kann auf der Oberfläche der Lösung in der Spritze bleiben. Da die Lösung leicht viskos ist, kann die subkutane Verabreichung 5–10 Sekunden dauern.

Die Durchstechflasche liefert 0,6 ml (75 mg) Xolair.

8. Die Injektionen werden subkutan am Oberarm in der Deltoideus-Region, im unteren Bauchbereich (jedoch nicht in einem Bereich von 5 cm um den Bauchnabel herum) oder am Oberschenkel verabreicht.

**Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**Xolair 150 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

Omalizumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

1. Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
2. Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
3. Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Xolair und wofür wird es angewendet?

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Xolair verabreicht wird?

3. Wie wird Xolair verabreicht?

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

5. Wie ist Xolair aufzubewahren?

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**1. Was ist Xolair und wofür wird es angewendet?**

Xolair enthält den Wirkstoff Omalizumab. Omalizumab ist ein künstliches Eiweiß (Protein), das den natürlichen Proteinen, die vom Körper produziert werden, ähnlich ist. Es gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die monoklonale Antikörper genannt werden.

Xolair wird angewendet für die Behandlung von:

* allergischem Asthma,
* chronischer Rhinosinusitis (Entzündung der Nase und der Nasennebenhöhlen) mit Nasenpolypen,
* chronischer spontaner Urtikaria (csU).

Allergisches Asthma

Dieses Arzneimittel wird angewendet, um der Verschlechterung von Asthma vorzubeugen, indem Symptome von schwerem allergischem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 Jahre und älter) kontrolliert werden, deren Asthmasymptome trotz der Anwendung von Medikamenten wie hoch dosierten inhalierbaren Steroiden und inhalierbaren Beta-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert sind.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) angewendet, die bereits intranasale Kortikosteroide (Kortikosteroid-Nasenspray) erhalten, deren Symptome durch diese Medikamente jedoch nicht gut kontrolliert sind. Nasenpolypen sind kleine Wucherungen der Nasenschleimhaut. Xolair hilft, die Polypen zu verkleinern und verbessert Symptome wie verstopfte Nase, Verlust des Geruchssinns, Schleim im hinteren Teil des Rachens und laufende Nase.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

Dieses Arzneimittel wird für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria bei Erwachsenen und Jugendlichen (12 Jahre und älter) angewendet, die bereits Antihistaminika erhalten, aber deren Symptome durch diese Medikamente nicht ausreichend kontrolliert werden können.

Xolair wirkt durch die Blockade einer Substanz, die Immunglobulin E (IgE) genannt wird und vom Körper produziert wird. IgE trägt zu einer Art von Entzündung bei, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung von allergischem Asthma, chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen und csU spielt.

**2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Xolair verabreicht wird?**

**Xolair darf Ihnen nicht verabreicht werden,**

1. wenn Sie allergisch gegen Omalizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie glauben, allergisch gegen einen der Bestandteile zu sein, informieren Sie Ihren Arzt, da Sie Xolair nicht erhalten dürfen.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Xolair erhalten:

* falls Sie Nieren- oder Leberprobleme haben.
* falls Sie eine Erkrankung haben, bei der Ihr eigenes Immunsystem Teile Ihres Körpers angreift (Autoimmunerkrankung).

- falls Sie in eine Region reisen, in der Parasiteninfektionen häufig auftreten, kann Xolair Ihre Widerstandskraft gegen solche Infektionen schwächen.

* falls bei Ihnen bereits eine schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie) aufgetreten ist, z.B. ausgelöst durch ein Arzneimittel, einen Insektenstich oder Nahrungsmittel.

Xolair ist nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Symptomen wie plötzlichen Asthma-Anfällen angezeigt. Daher sollte Xolair nicht zur Behandlung solcher Anzeichen angewendet werden.

Xolair ist nicht zur Vorbeugung oder Behandlung von allergieartigen Zuständen wie plötzliche allergische Reaktionen, Hyperimmunglobulin-E-Syndrom (eine ererbte Immunerkrankung), Aspergillose (eine Lungenerkrankung, hervorgerufen durch Pilze), Nahrungsmittelallergie, Ekzem oder Heuschnupfen gedacht, da Xolair nicht unter diesen Bedingungen untersucht wurde.

**Achten Sie auf Anzeichen von allergischen Reaktionen und anderen schwerwiegenden** **Nebenwirkungen**

Xolair kann potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen. Während der Anwendung von Xolair müssen Sie auf entsprechende Anzeichen achten. Nehmen Sie umgehend medizinische Hilfe in Anspruch, wenn Sie Anzeichen für eine mögliche schwerwiegende Nebenwirkung bemerken. Solche Anzeichen sind unter "Schwerwiegende Nebenwirkungen" in Abschnitt 4 aufgeführt. Die meisten schweren allergischen Reaktionen treten während der ersten 3 Anwendungen von Xolair auf.

**Kinder und Jugendliche**

Allergisches Asthma

Xolair wird nicht für Kinder unter 6 Jahren empfohlen. Die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren wurde nicht untersucht.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Xolair wird nicht für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren empfohlen. Die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

Xolair wird nicht für Kinder unter 12 Jahren empfohlen. Die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren wurde nicht untersucht.

**Anwendung von Xolair zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Dies ist besonders wichtig bei der Einnahme von:

- Medikamenten gegen Parasiteninfektionen, da Xolair die Wirkung Ihrer Medikamente herabsetzen kann,

- inhalativen Kortikosteroiden und anderen Medikamenten gegen allergisches Asthma.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt wird mit Ihnen die Vorteile und die möglichen Risiken einer Behandlung mit diesem Arzneimittel während der Schwangerschaft diskutieren.

Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn Sie schwanger geworden sind, während Sie mit Xolair behandelt werden.

Xolair kann in die Muttermilch übergehen. Wenn Sie stillen oder planen zu stillen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel verwenden.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist unwahrscheinlich, dass Xolair Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

**3. Wie wird Xolair verabreicht?**

Die Anweisungen, wie Xolair anzuwenden ist, sind im Abschnitt „Informationen für medizinisches Fachpersonal“ aufgeführt.

Xolair wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Personal als Injektion direkt unter die Haut verabreicht (subkutan).

Folgen Sie sorgfältig allen Anweisungen, die Sie von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Personal erhalten.

**Wie viel Ihnen verabreicht wird**

Allergisches Asthma und chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel Xolair Sie benötigen und wie oft. Dies ist abhängig von Ihrem Körpergewicht und der Menge von IgE in Ihrem Blut, welche durch eine Blutuntersuchung vor Beginn der Behandlung ermittelt wird.

Sie werden 1 bis 4 Injektionen auf einmal benötigen, entweder alle zwei Wochen oder alle vier Wochen.

Wenden Sie Ihre derzeitigen Asthma- und/oder Nasenpolypen-Medikamente während der Behandlung mit Xolair weiterhin an. Setzen Sie keines Ihrer Asthma- und/oder Nasenpolypen-Medikamente ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Sie werden nach Beginn der Xolair-Therapie möglicherweise keine sofortige Verbesserung spüren. Bei Patienten mit Nasenpolypen trat die Wirkung 4 Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Bei Patienten mit Asthma dauert es üblicherweise zwischen 12 und 16 Wochen, bis die volle Wirkung eintritt.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

Sie werden jeweils 2 Injektionen zu 150 mg alle vier Wochen erhalten.

Wenden Sie Ihre derzeitigen Medikamente gegen csU während der Behandlung mit Xolair weiterhin an. Setzen Sie keines Ihrer csU-Medikamente ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

**Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Allergisches Asthma

Xolair kann angewendet werden bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren, die schon Asthma-Medikamente erhalten, deren Symptome aber trotz der Anwendung von Medikamenten wie hoch dosierten inhalierbaren Steroiden und inhalierbaren Beta-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert werden. Ihr Arzt wird berechnen, wie viel Xolair Ihr Kind benötigt und wie oft es angewendet werden muss. Dies ist abhängig vom Körpergewicht Ihres Kindes und der Menge von IgE in seinem/ihrem Blut, welche durch eine Blutuntersuchung vor Beginn der Behandlung ermittelt wird.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Xolair sollte Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht verabreicht werden.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

Xolair kann bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet werden, die bereits Antihistaminika erhalten, aber deren Symptome durch diese Medikamente nicht ausreichend kontrolliert werden. Die Dosis für Jugendliche ab 12 Jahren ist die gleiche wie für Erwachsene.

**Wenn Sie die Anwendung von Xolair vergessen haben**

Kontaktieren Sie sobald wie möglich Ihren Arzt oder Ihr Krankenhaus, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

**Wenn Sie die Anwendung von Xolair abbrechen**

Beenden Sie nicht die Anwendung von Xolair, es sei denn Ihr Arzt teilt Ihnen dies mit. Eine Unterbrechung oder das Beenden der Behandlung mit Xolair kann dazu führen, dass Ihre Symptome wieder auftreten.

Wenn Sie jedoch wegen csU behandelt werden, wird Ihr Arzt möglicherweise von Zeit zu Zeit die Behandlung unterbrechen, um Ihre Symptome zu beurteilen. Befolgen Sie die Anweisung Ihres Arztes.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die von Xolair verursachten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht bis mittelschwer, können aber gelegentlich schwerwiegend sein.

Schwerwiegende Nebenwirkungen:

Nehmen Sie sofort ärztliche Hilfe in Anspruch, wenn Sie Anzeichen der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

* Schwere allergische Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie): Die Symptome können Ausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Schwellung im Gesicht, der Lippen, der Zunge, des Kehlkopfs, der Luftröhre oder anderer Körperteile, schneller Herzschlag, Schwindel und Benommenheit, Verwirrtheit, Kurzatmigkeit, Keuchen oder Schwierigkeiten beim Atmen, blaue Haut oder Lippen, Zusammenbruch und Bewusstseinsverlust umfassen. Wenn Sie in der Vorgeschichte eine schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie) hatten, die nicht im Zusammenhang mit Xolair auftrat, könnte bei Ihnen das Risiko für das Auftreten einer schweren allergischen Reaktion nach Anwendung von Xolair erhöht sein.
* Systemischer Lupus erythematodes (SLE). Die Symptome können Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Schwellung, Hautausschlag, Fieber, Gewichtsabnahme und Müdigkeit umfassen.

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

* Churg-Strauss-Syndrom oder hypereosinophiles Syndrom. Eines oder mehrere der folgenden Symptome können auftreten: Schwellung, Schmerz oder Ausschlag um Blut- oder Lymphgefäße, ein hoher Spiegel eines speziellen Typs von weißen Blutzellen (ausgeprägte Eosinophilie), Verschlechterung der Atmung, verstopfte Nase, Herzprobleme, Schmerzen, Taubheit, Kribbeln in den Armen und Beinen.
* Geringe Anzahl an Blutplättchen mit leichten bzw. vermehrt auftretenden Blutungen oder blauen Flecken.
* Serumkrankheit. Eines oder mehrere der folgenden Symptome können auftreten: Gelenkschmerzen mit oder ohne Schwellungen oder Steifigkeit, Ausschlag, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Muskelschmerzen.

Andere Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

* Fieber (bei Kindern)

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

* Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen, Schwellung, Juckreiz und Rötung
* Schmerzen im oberen Bauchbereich
* Kopfschmerzen (sehr häufig bei Kindern)
* Infektionen der oberen Atemwege, wie Entzündung des Rachens oder Erkältung
* Druck oder Schmerzen im Wangenbereich und der Stirn (Sinusitis, Sinus-Kopfschmerz)
* Schmerzen in den Gelenken (Arthralgie)
* Schwindelgefühl

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

* Schläfrigkeit oder Müdigkeit
* Kribbeln oder Taubheitsgefühl in den Händen oder Füßen
* Ohnmacht, niederer Blutdruck beim Sitzen oder Stehen (Orthostasesyndrom), flüchtige Hautrötung
* Halsentzündung, Husten, akute Atemprobleme
* Übelkeit, Durchfall, Verdauungsstörungen
* Juckreiz, Nesselsucht, Ausschlag, erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber der Sonne
* Gewichtszunahme
* Grippe-ähnliche Symptome
* Schwellung der Arme

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

* Parasiteninfektion

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

* Muskelschmerzen und Schwellungen an Gelenken
* Haarausfall

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Xolair aufzubewahren?**

* Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
* Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach EXP angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
* Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**Was Xolair enthält**

1. Der Wirkstoff ist: Omalizumab. Eine Durchstechflasche enthält 150 mg Omalizumab. Nach der Rekonstitution enthält eine Durchstechflasche 125 mg/ml Omalizumab (150 mg in 1,2 ml).
2. Die sonstigen Bestandteile sind: Saccharose, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat und Polysorbat 20.

**Wie Xolair aussieht und Inhalt der Packung**

Xolair 150 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung wird als weißes bis cremefarbenes Pulver in einem kleinen Glasfläschchen zusammen mit einer Ampulle mit 2 ml Wasser für Injektionszwecke bereitgestellt. Das Pulver wird im Wasser aufgelöst, bevor es von einem Arzt oder vom medizinischen Fachpersonal injiziert wird.

Xolair 150 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung steht als Packung mit 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Ampulle mit Wasser für Injektionszwecke zur Verfügung, sowie als Mehrfachpackungen aus 4 (4 x 1) Durchstechflaschen mit Pulver und 4 (4 x 1) Ampullen mit Wasser für Injektionszwecke oder 10 (10 x 1) Durchstechflaschen mit Pulver und 10 (10 x 1) Ampullen mit Wasser für Injektionszwecke.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Xolair ist auch in Fläschchen mit 75 mg Omalizumab erhältlich.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

**Hersteller**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanien

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

Ljubljana, 1526

Slowenien

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Straße 10

90443 Nürnberg

Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел.: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**  Novartis Finland Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200 |
| **Κύπρος**  Novartis Pharma Services Inc.  Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**  Novartis Sverige AB  Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**  SIA Novartis Baltics  Tel: +371 67 887 070 |  |

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

**INFORMATIONEN FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL**

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Das lyophilisierte Arzneimittel benötigt 15‑20 Minuten, um sich komplett aufzulösen, in manchen Fällen kann es auch länger dauern. Das vollständig rekonstituierte Arzneimittel ist klar bis leicht opaleszierend, farblos bis schwach bräunlich-gelb, mit wenigen kleinen Blasen oder Schaum am Rand der Durchstechflasche. Wegen der Viskosität des rekonstituierten Arzneimittels muss auf das komplette Aufziehen des Arzneimittels aus der Durchstechflasche geachtet werden, bevor Luft oder überschüssige Lösung aus der Spritze gedrückt wird um 1,2 ml zu erhalten.

Bitte befolgen Sie die folgenden Anweisungen zur Vorbereitung von Xolair 150 mg Durchstechflaschen für die subkutane Anwendung:

1. Ziehen Sie 1,4 ml Wasser für Injektionszwecke aus der Ampulle in eine Spritze auf, die mit einer 18-Gauge-Nadel mit großem Innendurchmesser versehen ist.

2. Stellen Sie die Durchstechflasche aufrecht auf eine gerade Fläche. Führen Sie die Nadel ein und bringen Sie das Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung der üblichen aseptischen Technik in die Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Pulver ein. Geben Sie das Wasser für Injektionszwecke direkt auf das Pulver.

3. Halten Sie die Durchstechflasche aufrecht und schwenken Sie diese kräftig (nicht schütteln) für ungefähr 1 Minute, um das Pulver gleichmäßig zu benetzen.

4. Um nach Schritt 3 das Auflösen zu beschleunigen, schwenken Sie die Durchstechflasche ungefähr alle 5 Minuten für 5–10 Sekunden, damit die Pulverteilchen komplett aufgelöst werden.

Beachten Sie bitte, dass es in manchen Fällen länger als 20 Minuten dauern kann, bis das Pulver komplett aufgelöst ist. Falls dies der Fall ist, wiederholen Sie Schritt 4, bis keine sichtbaren Gel-ähnlichen Partikel mehr in der Lösung sind.

Wenn das Arzneimittel völlig aufgelöst ist, sind keine sichtbaren Gel-ähnlichen Partikel mehr in der Lösung. Kleine Blasen oder Schaum am Rand der Durchstechflasche sind üblich. Das rekonstituierte Arzneimittel ist klar bis leicht opaleszierend, farblos bis schwach bräunlich-gelb. Verwenden Sie das Arzneimittel nicht, wenn feste Teilchen enthalten sind.

5. Drehen Sie die Durchstechflasche für mindestens 15 Sekunden auf den Kopf und lassen Sie die Lösung zum Stopfen fließen. Unter Verwendung einer neuen 3-ml-Spritze mit einer 18-Gauge-Nadel mit großem Innendurchmesser stechen Sie die Nadel in die umgedrehte Durchstechflasche. Zum Aufziehen der Lösung in die Spritze halten Sie die Nadelspitze in der umgedrehten Durchstechflasche im untersten Bereich der Lösung. Bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche entfernen, ziehen Sie den Kolben der Spritze bis zum Ende des Spritzenzylinders, um die gesamte Lösung aus der umgedrehten Durchstechflasche zu entfernen.

6. Ersetzen Sie die 18-Gauge-Nadel durch eine 25-Gauge-Nadel zur subkutanen Injektion.

7. Drücken Sie Luft, große Luftblasen und überschüssige Lösung heraus, damit die erforderliche Dosis von 1,2 ml verbleibt. Eine dünne Schicht kleiner Luftblasen kann auf der Oberfläche der Lösung in der Spritze bleiben. Da die Lösung leicht viskos ist, kann die subkutane Verabreichung 5 bis 10 Sekunden dauern.

Die Durchstechflasche liefert 1,2 ml (150 mg) Xolair. Für eine 75-mg-Dosis ziehen Sie 0,6 ml auf und verwerfen die restliche Lösung.

8. Die Injektionen werden subkutan am Oberarm in der Deltoideus-Region, im unteren Bauchbereich (jedoch nicht in einem Bereich von 5 cm um den Bauchnabel herum) oder am Oberschenkel verabreicht.