

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 75 mg solution injectable en seringue préremplie
Xolair 75 mg solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Xolair 75 mg solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 75 mg d'omalizumab* dans 0,5 ml de solution.

Xolair 75 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 75 mg d'omalizumab* dans 0,5 ml de solution.

*L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit sur une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (CHO) (mammifères) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution claire à légèrement opalescente, incolore à jaune brunâtre pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Asthme allergique

Xolair est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans).

Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants (voir rubrique 4.2).

Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)

Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80% de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

Enfants (de 6 ans à moins de 12 ans)

Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

Polypose naso-sinusienne

Xolair est indiqué, en traitement additionnel aux corticoïdes intranasaux, dans le traitement de la polypose naso-sinusienne sévère chez les adultes (à partir de 18 ans) insuffisamment contrôlés par les corticoïdes intranasaux.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme persistant sévère ou de la polypose naso-sinusienne.

Posologie

La posologie suit les mêmes principes en cas d'asthme allergique et de polypose naso-sinusienne. La dose et la fréquence d'administration adaptées d'omalizumab pour ces maladies sont déterminées en fonction du taux initial d'IgE (UI/ml), mesuré avant le début du traitement, et du poids corporel (kg). Le taux d'IgE du patient devra être déterminé avant l'administration de la première dose par l'une des méthodes disponibles de dosage des IgE sériques totales afin de définir la dose à administrer. En fonction de ces mesures, une dose de 75 à 600 mg d'omalizumab en 1 à 4 injections pourra être nécessaire lors de chaque administration.

Les patients présentant un asthme allergique et un taux initial d'IgE inférieur à 76 UI/ml sont moins susceptibles de tirer un bénéfice du traitement (voir rubrique 5.1). Les médecins prescripteurs devront s'assurer que les patients adultes et adolescents chez qui le taux d'IgE est inférieur à 76 UI/ml ainsi que les enfants (de 6 ans à moins de 12 ans) chez qui le taux d'IgE est inférieur à 200 UI/ml ont une réactivité significative *in vitro* (RAST) à un allergène perannuel avant de débiter le traitement.

Voir le Tableau 1 pour la table de conversion et les Tableaux 2 et 3 pour les tables de détermination de la dose.

Les patients dont le taux initial d'IgE ou le poids corporel (kg) sont en dehors des valeurs limites figurant dans la table de détermination de la dose ne doivent pas être traités par l'omalizumab.

La dose maximale recommandée est de 600 mg d'omalizumab toutes les deux semaines.

Tableau 1 Correspondance de la dose pour chaque administration en nombre de seringues préremplies/stylos*, nombre d'injections et volume total à injecter**

Dose (mg)	Nombre de seringues/stylos*			Nombre d'injections	Volume total à injecter (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 sous forme de seringue préremplie et tous les dosages du stylo prérempli de Xolair ne sont pas destinés à être utilisés chez les patients d'âge <12 ans.

**Ce tableau représente le nombre minimum d'injections pour les patients, toutefois d'autres combinaisons de dosages seringue/stylo sont possibles pour administrer la dose souhaitée.

Tableau 2 ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES. Doses d'omalizumab (milligrammes par dose) administrées par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1 000										
>1 000-1 100										

ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES : VOIR TABLEAU 3

*Les essais pivots conduits dans la polyposse naso-sinusienne n'ont pas étudié l'effet de Xolair chez les patients dont le poids corporel était inférieur à 30 kg.

Tableau 3 ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES. Doses d’omalizumab (milligrammes par dose) administrées par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES : VOIR TABLEAU 2									
>100-200										
>200-300										
>300-400										
>400-500										
>500-600										
>600-700										
>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	Les données sont insuffisantes pour recommander une posologie				
>1 200-1 300	300	375	450	525						
>1 300-1 500	300	375	525	600						

*Les essais pivots conduits dans la polypose naso-sinusienne n’ont pas étudié l’effet de Xolair chez les patients dont le poids corporel était inférieur à 30 kg.

Durée du traitement, surveillance et adaptations posologiques

Asthme allergique

Xolair est destiné à un traitement à long terme. Les études cliniques ont démontré qu’un délai d’au moins 12 à 16 semaines peut être nécessaire pour bénéficier de l’efficacité du traitement. Après 16 semaines de traitement, l’efficacité du traitement devra être réévaluée par le médecin avant de poursuivre les injections. La décision de poursuivre le traitement après ces 16 semaines, ou par la suite, se basera sur l’observation d’une amélioration significative du contrôle de l’asthme (voir rubrique 5.1, Evaluation globale de l’efficacité du traitement par le médecin).

Polypose naso-sinusienne

Dans les essais cliniques portant sur la polypose naso-sinusienne, des variations du score de polypose nasale (SPN) et du score de congestion nasale (CN) ont été observées à 4 semaines. La nécessité de poursuivre le traitement devra être réévaluée périodiquement en fonction de la sévérité de la maladie et du niveau de contrôle des symptômes.

Asthme allergique et polypose naso-sinusienne

L’arrêt du traitement entraîne généralement un retour à des taux élevés d’IgE circulantes et des symptômes associés. Les taux d’IgE totales peuvent être élevés au cours du traitement et peuvent le

rester jusqu'à un an après l'arrêt du traitement. Par conséquent, un nouveau dosage du taux d'IgE au cours du traitement ne peut pas être utilisé pour déterminer les doses à administrer. Après une interruption de traitement de moins d'un an, la dose à administrer sera déterminée sur la base du taux d'IgE sériques mesuré lors de la détermination de la dose initiale. Si le traitement a été interrompu pendant un an ou plus, un nouveau dosage du taux d'IgE sériques totales pourra être réalisé pour déterminer la dose à administrer.

En cas de variation importante du poids corporel, les doses devront être réajustées (voir tableaux 2 et 3).

Populations particulières

Sujet âgé (65 ans et plus)

Les données disponibles sur l'utilisation de l'omalizumab chez le patient âgé de plus de 65 ans sont limitées, mais aucun élément ne suggère que les patients âgés aient besoin d'une dose différente de celle utilisée chez les patients adultes plus jeunes.

Insuffisance rénale ou hépatique

La pharmacocinétique de l'omalizumab n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La clairance de l'omalizumab aux doses utilisées en thérapeutique clinique faisant intervenir essentiellement le système réticulo-endothélial (SER), il est improbable qu'elle soit altérée par une insuffisance rénale ou hépatique. Même si aucune adaptation particulière de la posologie n'est préconisée pour ces patients, l'omalizumab doit être administré avec prudence (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Dans l'asthme allergique, la sécurité et l'efficacité de l'omalizumab chez les patients âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Dans la polyposse naso-sinusienne, la sécurité et l'efficacité de l'omalizumab chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Réservé uniquement à l'administration par voie sous-cutanée. L'omalizumab ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Xolair 300 mg sous forme de seringue préremplie et tous les dosages du stylo prérempli de Xolair ne sont pas destinés à être utilisés chez les patients d'âge <12 ans. Xolair 75 mg sous forme de seringue préremplie et Xolair 150 mg sous forme de seringue préremplie peuvent être utilisées chez les enfants âgés de 6 à 11 ans présentant un asthme allergique.

Si plus d'une injection est nécessaire pour administrer la dose souhaitée, les injections doivent être réparties sur au moins deux sites d'injection (Tableau 1).

Chez les patients sans antécédents connus d'anaphylaxie, l'injection de Xolair peut, à partir de la 4^{ème} dose et si un médecin juge cela possible, être réalisée par le patient lui-même (auto-administration) ou par un aidant (voir rubrique 4.4). Le patient ou l'aidant doit avoir été formé à la bonne technique d'injection et à la reconnaissance des premiers signes et symptômes de réactions allergiques graves.

Les patients ou les aidants doivent être informés qu'ils doivent injecter la quantité complète de Xolair conformément aux instructions d'utilisation fournies dans la notice.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Général

L'omalizumab n'est pas indiqué dans le traitement des exacerbations aiguës de l'asthme, du bronchospasme aigu ou de l'asthme aigu grave.

L'omalizumab n'a pas été étudié chez les patients présentant un syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E ou une aspergillose bronchopulmonaire allergique ou pour la prévention des réactions anaphylactiques, y compris celles provoquées par une allergie alimentaire, une dermatite atopique, ou une rhinite allergique. L'omalizumab n'est pas indiqué pour le traitement de ces affections.

Le traitement par omalizumab n'a pas été étudié chez les patients atteints de maladies auto-immunes ou à complexes immuns ni chez ceux présentant une insuffisance rénale ou hépatique préexistante (voir rubrique 4.2). Il conviendra d'être prudent en cas d'administration d'omalizumab chez ce type de patients.

L'arrêt brutal de la corticothérapie systémique ou inhalée après l'initiation du traitement par omalizumab dans l'asthme allergique ou la polyposse naso-sinusienne n'est pas recommandé. La diminution des corticoïdes devra être réalisée de façon progressive et sous surveillance médicale.

Troubles du système immunitaire

Réactions allergiques de type I

Des réactions allergiques locales ou systémiques de type I, avec possibilité de réaction anaphylactique et de chocs anaphylactiques, peuvent apparaître au cours d'un traitement par l'omalizumab, même après une longue période de traitement. Toutefois, la plupart de ces réactions sont survenues dans les deux heures suivant la première injection d'omalizumab ou les injections suivantes mais certaines de ces réactions sont apparues au-delà de 2 heures et même au-delà de 24h après l'injection. La majorité des réactions anaphylactiques sont survenues avec les 3 premières doses d'omalizumab. Par conséquent, les 3 premières doses doivent être administrées par un professionnel de santé ou sous sa surveillance. Des antécédents de réactions anaphylactiques non liées à l'administration d'omalizumab constituent un facteur de risque de réaction anaphylactique à l'omalizumab. Par conséquent, chez les patients ayant des antécédents connus d'anaphylaxie, l'omalizumab doit être administré par un professionnel de santé qui devra toujours s'assurer de la possibilité d'avoir accès dans l'immédiat aux médicaments adaptés en cas de survenue de réactions anaphylactiques qui seraient déclenchées par l'administration d'omalizumab. Si une réaction anaphylactique ou autre réaction allergique grave survient, l'administration d'omalizumab doit être immédiatement arrêtée, et un traitement adapté doit être instauré. Les patients doivent être informés que de telles réactions peuvent survenir, et de la nécessité dans ce cas de consulter un médecin en urgence.

Des anticorps anti-omalizumab ont été détectés chez un faible nombre de patients dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). La signification clinique des anticorps dirigés contre l'omalizumab n'est pas totalement élucidée.

Maladie sérique

Une maladie sérique et des réactions de type maladie sérique, qui sont des réactions allergiques retardées de type III, ont été observées chez des patients traités par des anticorps monoclonaux humanisés dont fait partie l'omalizumab. Le mécanisme physiopathologique suggéré comprend la formation et le dépôt de complexes immuns en raison de l'apparition d'anticorps dirigés contre l'omalizumab. La survenue a généralement lieu 1-5 jours après l'administration de la première

injection ou des injections suivantes, également après une longue durée de traitement. Les symptômes suggérant une maladie sérieuse comprennent une arthrite/arthralgie, un rash (urticaire ou autres formes), une fièvre et une lymphadénopathie. Les antihistaminiques et les corticoïdes peuvent être utiles pour prévenir ou traiter ce trouble, et il doit être conseillé aux patients de signaler tout symptôme suspect.

Syndrome de Churg-Strauss et syndrome hyper-éosinophilique

Rarement, des patients atteints d'asthme sévère peuvent présenter un syndrome hyper-éosinophilique systémique ou une vascularite d'hypersensibilité granulomateuse à éosinophile (syndrome de Churg-Strauss), nécessitant dans les deux cas une corticothérapie par voie systémique.

Dans de rares cas, les patients recevant des traitements antiasthmatiques, dont fait partie l'omalizumab, peuvent présenter ou développer une hyperéosinophilie systémique et une vascularite. Ces événements sont généralement associés à une diminution du traitement par corticoïdes oraux en cours.

L'apparition chez ces patients d'une hyperéosinophilie marquée, d'un rash lié à une vascularite, d'une aggravation des symptômes respiratoires, d'anomalies au niveau des sinus paranasaux, de complications cardiaques et/ou de neuropathies seront des signes d'alertes pour le médecin.

Une interruption de l'omalizumab doit être envisagée dans tous les cas graves de troubles du système immunitaire tels que décrits ci-dessus.

Infestations parasitaires (helminthiases)

Les IgE pourraient être impliquées dans la réponse immunologique à certaines infestations par les helminthes. Chez des patients exposés de façon chronique au risque d'infestation par les helminthes, un essai contrôlé contre placebo a montré une légère augmentation du taux d'infestation dans le groupe traité par l'omalizumab, sans que soit mis en évidence de modification de l'évolution, de la sévérité, ni de la réponse au traitement. Le taux d'infestation par les helminthes au cours du programme clinique, qui n'a pas été conçu pour détecter ce type de risque, a été inférieur à 1 pour 1 000 patients. Néanmoins, la prudence est recommandée chez les patients exposés au risque d'infestation par les helminthes, notamment en cas de séjour en zone d'endémie. Si les patients ne répondent pas au traitement anti-helminthique recommandé, l'arrêt de l'omalizumab devra être envisagé.

Hypersensibilité au latex (seringue préremplie)

Le capuchon amovible de l'aiguille de la seringue préremplie contient un dérivé de latex de caoutchouc naturel. A ce jour, il n'a pas été détecté de trace de latex de caoutchouc naturel dans le capuchon amovible de l'aiguille. Toutefois, l'utilisation de la solution injectable de Xolair dans une seringue préremplie n'a pas été étudiée chez des sujets allergiques au latex et par conséquent le risque potentiel de réaction d'hypersensibilité ne peut pas être totalement exclu.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les IgE pouvant être impliquées dans la réponse immunologique à certaines infestations par des helminthes, l'omalizumab peut, de façon indirecte, réduire l'efficacité des médicaments utilisés dans le traitement des infestations à helminthes ou à d'autres parasites (voir rubrique 4.4).

Les enzymes du cytochrome P450, les pompes à efflux et les mécanismes liés à la fixation protéique n'interviennent pas dans l'élimination de l'omalizumab ; le risque d'interactions est donc faible. Aucune étude d'interaction avec des médicaments ou des vaccins n'a été effectuée avec l'omalizumab. Il n'est pas attendu de risque d'interactions pharmacologiques avec les médicaments habituellement prescrits dans le traitement de l'asthme ou de la polyposse naso-sinusienne.

Asthme allergique

Lors des études cliniques, l'omalizumab a été fréquemment utilisé en association avec des corticoïdes inhalés et oraux, des bêta-agonistes inhalés à courte durée d'action et à longue durée d'action, des anti-leucotriènes, des théophyllines et des antihistaminiques oraux. Il n'a pas été mis en évidence de modification du profil de tolérance de l'omalizumab en cas d'administration de ces médicaments antiasthmatiques d'utilisation courante. On dispose de données limitées sur l'utilisation de l'omalizumab en association avec une immunothérapie spécifique (désensibilisation). Dans une étude clinique au cours de laquelle l'omalizumab a été administré de façon concomitante avec une immunothérapie spécifique, la sécurité et l'efficacité de l'omalizumab en association avec cette immunothérapie n'ont pas été différentes de celles de l'omalizumab administré seul.

Polypose naso-sinusienne

Lors des études cliniques, l'omalizumab a été utilisé en association avec de la mométasone en pulvérisation nasale conformément au protocole. Les autres médicaments concomitants fréquemment utilisés étaient notamment d'autres corticoïdes intranasaux, des bronchodilatateurs, des antihistaminiques, des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, des agonistes adrénergiques/sympathomimétiques et des anesthésiques locaux nasaux. Il n'a pas été mis en évidence de modification du profil de tolérance de l'omalizumab en cas d'administration concomitante de ces médicaments d'utilisation courante.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des données limitées chez les femmes enceintes (entre 300 et 1 000 cas de grossesse) issues d'un registre de grossesse et des notifications spontanées depuis la commercialisation, indiquent l'absence de malformation et de toxicité fœtale / néonatale. Une étude prospective portant sur un registre de grossesse (EXPECT) concernant 250 femmes enceintes asthmatiques exposées à l'omalizumab, a montré que la prévalence des anomalies congénitales majeures était similaire (8,1% vs. 8,9%) chez les patientes dans l'étude EXPECT et des patientes asthmatiques (asthme modéré à sévère). L'interprétation des données doit rester prudente en raison des limites méthodologiques de l'étude, notamment la petite taille de l'échantillon et l'absence de randomisation.

L'omalizumab traverse la barrière placentaire. Cependant, les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'omalizumab a été associé à des diminutions âge-dépendantes des plaquettes sanguines chez les primates non humains, avec une sensibilité relative accrue chez les animaux jeunes (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de l'omalizumab peut être envisagée pendant la grossesse si elle est cliniquement justifiée.

Allaitement

Les immunoglobulines G (IgG) sont présentes dans le lait maternel, par conséquent, il est attendu que l'omalizumab soit présent dans le lait maternel. Les données disponibles chez les primates non humains ont mis en évidence l'excrétion de l'omalizumab dans le lait (voir rubrique 5.3).

L'étude EXPECT, portant sur 154 nourrissons exposés à l'omalizumab pendant la grossesse et pendant l'allaitement, n'a pas révélé d'effet indésirable chez le nourrisson allaité. L'interprétation des données doit rester prudente en raison des limites méthodologiques de l'étude, notamment la petite taille de l'échantillon et l'absence de randomisation.

Les protéines des immunoglobulines G administrées par voie orale subissent une protéolyse intestinale et ont une faible biodisponibilité. Aucun effet n'est attendu chez les nouveau-nés / nourrissons allaités

Par conséquent, l'utilisation de l'omalizumab peut être envisagée pendant l'allaitement si elle est cliniquement justifiée.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant le retentissement de l'omalizumab sur la fécondité humaine. Dans les études de la fécondité réalisées chez les primates non humains, incluant une observation après accouplement, il n'a pas été observé d'altération de la fécondité chez les mâles ou les femelles chez qui l'omalizumab a été administré en doses répétées jusqu'à 75 mg/kg. En outre, il n'a pas été observé d'effet génotoxique dans une étude spécifique de génotoxicité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'omalizumab n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Asthme allergique et polypose naso-sinusienne

Résumé du profil de tolérance

Lors des essais cliniques conduits dans l'asthme allergique chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des maux de tête et des réactions au site d'injection, notamment une douleur, un gonflement, un érythème et un prurit au site d'injection. Dans les études cliniques menées chez des enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées, une fièvre et des douleurs abdominales hautes. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère ou modérée. Lors des essais cliniques conduits dans la polypose naso-sinusienne chez des patients âgés d'au moins 18 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des maux de tête, des étourdissements, des arthralgies, des douleurs abdominales hautes et des réactions au site d'injection.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 4 décrit par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence, les effets indésirables signalés lors des essais cliniques pour la population globale traitée par Xolair pour un asthme allergique et une polypose naso-sinusienne et analysée pour la tolérance. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les catégories de fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Les effets indésirables rapportés après commercialisation sont mentionnés sous la rubrique fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 4 Effets indésirables dans l'asthme allergique et la polypose naso-sinusienne

Infections et infestations	
Peu fréquent	Pharyngite
Rare	Infestation parasitaire
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Thrombopénie idiopathique, y compris cas sévères
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction anaphylactique, autres réactions allergiques graves, apparition d'anticorps anti-omalizumab
Fréquence indéterminée	Maladie sérique, pouvant comprendre fièvre et lymphadénopathie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête*
Peu fréquent	Syncope, paresthésies, somnolence, étourdissements [#]
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Bronchospasme allergique, toux
Rare	Œdème du larynx
Fréquence indéterminée	Vascularite granulomateuse d'hypersensibilité (exemple syndrome de Churg-Strauss)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales hautes**.#
Peu fréquent	Signes et symptômes dyspeptiques, diarrhées, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Photosensibilité, urticaire, éruption cutanée, prurit
Rare	Angioedèmes
Fréquence indéterminée	Alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie†
Rare	Lupus érythémateux disséminé (LED)
Fréquence indéterminée	Myalgie, gonflement des articulations
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre**
Fréquent	Réactions au site d'injection telles que gonflement, érythème, douleur, prurit
Peu fréquent	Syndrome pseudo-grippal, gonflement au niveau des bras, prise de poids, fatigue

* : Très fréquent chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans

** : Chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans

: Fréquent dans les essais portant sur la polyposse naso-sinusienne

† : Fréquence indéterminée dans les essais portant sur l'asthme allergique

Description des effets indésirables sélectionnés

Affections du système immunitaire

Pour plus d'informations, voir rubrique 4.4.

Anaphylaxie

Les réactions anaphylactiques rapportées lors des essais cliniques ont été rares. Toutefois, une recherche dans la base de données de Pharmacovigilance a permis d'identifier un total de 898 cas d'anaphylaxie rapportés depuis la commercialisation. L'exposition dans la population étant estimée à 566 923 patients-année, le taux de notification est d'environ 0,20 %.

Evènements thromboemboliques artériels

Dans les études cliniques contrôlées et au cours d'analyses intermédiaires d'une étude observationnelle, un déséquilibre numérique des évènements thromboemboliques artériels a été observé. La définition du critère composite "évènements thromboemboliques artériels" comprenait : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, angor instable et décès d'origine cardiovasculaire (y compris les décès de cause inconnue). Dans l'analyse finale de l'étude observationnelle, l'incidence des évènements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 7,52 (115/15 286 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 5,12 (51/9 963 patients-année) pour les patients du groupe contrôle. Dans une analyse multivariée contrôlant les facteurs de risque cardiovasculaires associés, le rapport de risque était de 1,32 (intervalle de confiance à 95%, 0,91-1,91). Dans une analyse séparée d'études cliniques regroupées, incluant toutes les études randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, d'une durée de 8 semaines ou plus, l'incidence des évènements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 2,69 (5/1 856 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 2,38 (4/1 680 patients-année) pour les patients du groupe placebo (risque relatif 1,13, intervalle de confiance à 95%, 0,24-5,71).

Plaquettes

Lors des essais cliniques, peu de patients ont présenté un nombre de plaquettes inférieur à la limite inférieure de la normale du laboratoire. Des cas isolés de thrombopénie idiopathique, y compris des

cas sévères, ont été rapportés après commercialisation.

Infestations parasitaires

Chez des patients exposés de façon chronique au risque d'infestation par les helminthes, un essai contrôlé contre placebo a montré une légère augmentation, non statistiquement significative, du taux d'infestation parasitaire dans le groupe traité par l'omalizumab. L'évolution, la sévérité et la réponse au traitement des infestations n'ont pas été modifiées (voir rubrique 4.4).

Lupus érythémateux disséminé

Des cas de lupus érythémateux disséminé (LED) ont été rapportés au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation de Xolair, chez des patients présentant un asthme modéré à sévère ou une urticaire chronique spontanée. Le mécanisme impliqué dans la survenue de LED n'est pas totalement établi.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

La dose maximale tolérée de Xolair n'est pas établie. Des doses intraveineuses uniques allant jusqu'à 4 000 mg ont été administrées à des patients sans manifestation de toxicité dose-limitante. La dose cumulée la plus élevée administrée à des patients a été de 44 000 mg sur une période de 20 semaines et cette dose n'a entraîné aucun effet indésirable aigu.

Si un surdosage est suspecté, le patient doit être surveillé pour détecter tout signe ou symptôme anormal. Un traitement médical approprié sera instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, autres médicaments systémiques utilisés dans les maladies respiratoires obstructives, Code ATC : R03DX05

Mécanisme d'action

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique dite de l'ADN recombinant, qui se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E (IgE) humaines et empêche la fixation des IgE aux FcεRI (récepteurs de haute affinité des IgE) sur les basophiles et les mastocytes, réduisant ainsi la quantité d'IgE circulantes pouvant déclencher la chaîne de réactions allergiques. L'anticorps est une IgG1 kappa obtenue par la fusion d'une région d'origine humaine avec des régions de complémentarité se fixant aux IgE et provenant d'un anticorps murin.

Le traitement des sujets atopiques par l'omalizumab a entraîné un phénomène de rétrocontrôle à l'origine de la diminution des récepteurs FcεRI présents à la surface des basophiles. L'omalizumab inhibe l'inflammation médiée par les IgE, comme le montrent la réduction des éosinophiles sanguins et tissulaires et celle des médiateurs de l'inflammation, notamment IL-4, IL-5 et IL-13, produits par les cellules de l'immunité innée et adaptative et les cellules non immunitaires.

Effets pharmacodynamiques

Asthme allergique

La libération d'histamine *in vitro* à partir de basophiles isolés chez des sujets traités par l'omalizumab a été réduite d'environ 90% après stimulation par un allergène par rapport aux valeurs pré-thérapeutiques.

Lors des études cliniques chez des patients présentant un asthme allergique, une diminution dose-dépendante des taux d'IgE sériques circulantes a été observée dans un délai d'une heure après l'administration de la première dose et ils se sont maintenus au même niveau entre les doses. Un an après l'arrêt du traitement par l'omalizumab, les taux d'IgE étaient revenus aux niveaux pré-thérapeutiques, sans effet rebond après le sevrage du médicament.

Polypose naso-sinusienne

Lors des études cliniques chez des patients présentant une polypose naso-sinusienne, le traitement par l'omalizumab a entraîné une réduction des taux sériques d'IgE circulantes (environ 95 %) et une augmentation des taux sériques d'IgE totales, avec une intensité similaire à celle observée chez les patients présentant un asthme allergique. Les taux sériques d'IgE totales ont augmenté en raison de la formation de complexes omalizumab-IgE dont la vitesse d'élimination est plus lente que celle des IgE circulantes.

Efficacité et sécurité cliniques

Asthme allergique

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

L'efficacité et la tolérance de l'omalizumab ont été démontrées dans une étude de 28 semaines, en double aveugle, contrôlée contre placebo (Etude 1) conduite chez 419 patients atteints d'asthme allergique sévère, âgés de 12 à 79 ans, ayant une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS 40-80% des valeurs prédites) et dont les symptômes de l'asthme étaient mal contrôlés en dépit d'une corticothérapie inhalée à fortes doses plus un bêta2-agoniste à longue durée d'action. Les patients éligibles avaient présenté de multiples exacerbations de l'asthme ayant nécessité une corticothérapie systémique ou avaient été hospitalisés ou s'étaient présentés dans un service d'urgences en raison d'une exacerbation sévère de l'asthme au cours de l'année précédente malgré un traitement continu par corticothérapie inhalée à fortes doses et un bêta2-agoniste à longue durée d'action. L'omalizumab ou un placebo a été administré par voie sous-cutanée en addition à un traitement par >1 000 microgrammes de dipropionate de béclométhasone (ou équivalent) plus un bêta2-agoniste à longue durée d'action. Les traitements de fond par corticoïde oral, théophylline et anti-leucotriènes étaient autorisés (respectivement 22%, 27% et 35% des patients).

La fréquence des exacerbations de l'asthme nécessitant des cures de corticothérapie systémique a constitué le critère principal d'évaluation. L'omalizumab a réduit la fréquence des exacerbations de l'asthme de 19% ($p=0,153$). Les autres critères, pour lesquels une différence statistiquement significative ($p<0,05$) en faveur de l'omalizumab a été retrouvée, étaient notamment la réduction des exacerbations sévères (définie par une réduction de la fonction pulmonaire à moins de 60% de la meilleure fonction pulmonaire individuelle et la nécessité d'une corticothérapie systémique), la réduction des consultations d'urgence dues à l'asthme (comprenant hospitalisations, présentations dans un service d'urgences et consultations non prévues chez le médecin) et, l'amélioration de l'évaluation globale par le médecin de l'efficacité du traitement, de la qualité de vie liée à l'asthme, des symptômes de l'asthme et de la fonction pulmonaire.

Dans une analyse de sous-groupe, la probabilité de tirer un bénéfice cliniquement significatif du traitement par l'omalizumab a été plus élevée chez les patients avec des taux pré-thérapeutiques d'IgE totales ≥ 76 UI/ml. Chez les patients de l'étude 1, l'omalizumab a réduit de 40% ($p=0,002$) la fréquence des exacerbations de l'asthme. Par ailleurs, les patients de la population avec des IgE totales ≥ 76 UI/ml de l'ensemble du programme de l'omalizumab dans l'asthme sévère ont été plus nombreux à présenter des réponses cliniquement significatives. Le tableau 5 présente les résultats obtenus dans la population de l'étude 1.

Tableau 5 Résultats de l'étude 1

	Ensemble de la population de l'étude 1	
	Omalizumab N = 209	Placebo N = 210
Exacerbations de l'asthme		
Taux par période de 28 semaines	0,74	0,92
% de réduction, valeur de <i>p</i> pour le rapport des taux	19,4%, <i>p</i> =0,153	
Exacerbations sévères de l'asthme		
Taux par période de 28 semaines	0,24	0,48
% de réduction, valeur de <i>p</i> pour le rapport des taux	50,1%, <i>p</i> =0,002	
Visites d'urgence		
Taux par période de 28 semaines	0,24	0,43
% de réduction, valeur de <i>p</i> pour le rapport des taux	43,9%, <i>p</i> =0,038	
Évaluation globale du médecin		
% de répondants*	60,5%	42,8%
Valeur de <i>p</i> **	<0,001	
Amélioration à l'AQL		
% de patients ≥0,5 d'amélioration	60,8%	47,8%
Valeur de <i>p</i>	0,008	

* amélioration marquée ou contrôle complet

** valeur de *p* pour la distribution globale de l'évaluation

L'étude 2 a évalué l'efficacité et la tolérance de l'omalizumab dans une population de 312 patients atteints d'asthme allergique sévère présentant des caractéristiques proches de celles de la population de l'étude 1. Le traitement par l'omalizumab dans cette étude en ouvert a entraîné une réduction de 61% de la fréquence des exacerbations de l'asthme, réduction cliniquement significative par rapport au traitement antiasthmatique en cours administré seul.

Quatre autres larges études secondaires contrôlées contre placebo d'une durée de 28 à 52 semaines conduites chez 1 722 adultes et adolescents (études 3, 4, 5, 6) ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'omalizumab chez des patients atteints d'asthme persistant sévère. La plupart des patients étaient insuffisamment contrôlés mais ils recevaient un traitement antiasthmatique concomitant plus léger que les patients des études 1 ou 2. Les études 3-5 ont utilisé les exacerbations comme critère principal d'évaluation, tandis que l'étude 6 a principalement évalué l'épargne des corticoïdes inhalés.

Dans les études 3, 4 et 5, les patients traités par l'omalizumab ont présenté une réduction de la fréquence des exacerbations de l'asthme respectivement de 37,5% (*p*=0,027), 40,3% (*p*<0,001) et 57,6% (*p*<0,001) par rapport au placebo.

Dans l'étude 6, un nombre significativement supérieur de patients atteints d'asthme allergique sévère traités par l'omalizumab ont pu réduire leur dose de fluticasone à ≤500 microgrammes/jour sans détérioration du contrôle de l'asthme (60,3%) par rapport aux patients du groupe placebo (45,8%, *p*<0,05).

Les scores de qualité de vie ont été mesurés à l'aide du questionnaire de qualité de vie lié à l'asthme de Juniper. Pour les six études, une amélioration statistiquement significative des scores de qualité de vie par rapport au score initial a été enregistrée pour les patients traités par l'omalizumab par rapport au groupe placebo ou contrôle.

Evaluation globale de l'efficacité du traitement par le médecin :

Dans cinq des études mentionnées ci-dessus, l'évaluation globale du traitement a été réalisée par le médecin en intégrant plusieurs éléments de mesure du contrôle de l'asthme. Le médecin a pris en compte le DEP (débit expiratoire de pointe), les symptômes diurnes et nocturnes, le recours à un traitement de secours, la spirométrie et les exacerbations. Dans les cinq études, un nombre significativement supérieur de patients traités par l'omalizumab, par rapport aux patients sous placebo, ont été évalués comme ayant obtenu soit une amélioration marquée soit un contrôle complet de leur asthme.

Enfants de 6 ans à moins de 12 ans

Les principales données étayant la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'omalizumab chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans sont issues d'une étude multicentrique randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo (étude 7).

L'étude 7 était une étude contrôlée contre placebo qui a inclus un sous-groupe spécifique de patients tels que définis dans la présente indication (N = 235), qui étaient traités par des corticoïdes inhalés à forte dose (≥ 500 μg d'équivalent fluticasone/jour) plus un bêta-agoniste à longue durée d'action.

Une exacerbation cliniquement significative était définie comme une aggravation des symptômes asthmatiques selon le jugement clinique de l'investigateur, nécessitant le doublement de la dose initiale de corticoïde inhalé pendant au moins trois jours et/ou la prise d'une cure courte de corticoïdes systémiques (oraux ou intraveineux) pendant au moins trois jours.

Dans le sous-groupe spécifique de patients traités par des corticoïdes inhalés à forte dose, l'incidence des exacerbations de l'asthme cliniquement significatives a été de façon statistiquement significative plus faible dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo. A la semaine 24, la différence des taux d'incidence entre les groupes de traitement a représenté une diminution de 34% (rapport des taux 0,662 ; $p=0,047$) par rapport au placebo chez les patients traités par l'omalizumab. Dans la seconde période de traitement en double aveugle de 28 semaines, la différence des taux d'incidence entre les groupes de traitement a représenté une diminution de 63% (rapport des taux 0,37 ; $p<0,001$) par rapport au placebo chez les patients traités par l'omalizumab.

Pendant la période de traitement en double aveugle de 52 semaines (incluant la phase de corticothérapie à dose fixe de 24 semaines et la phase d'adaptation des corticoïdes de 28 semaines), la différence des taux d'incidence entre les groupes de traitement a représenté une diminution relative de 50% (rapport des taux 0,504 ; $p<0,001$) des exacerbations chez les patients traités par l'omalizumab.

La consommation de bêta-agonistes pour le traitement des symptômes aigus (traitement de secours) était plus faible dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo à la fin de la période de traitement de 52 semaines, bien que la différence entre les groupes de traitement n'ait pas été statistiquement significative. Pour l'évaluation globale de l'efficacité du traitement à la fin de la période de traitement en double aveugle de 52 semaines dans le sous-groupe de patients sévères recevant des corticoïdes inhalés à forte dose et des bêta-agonistes à longue durée d'action, le pourcentage de patients chez lesquels l'efficacité du traitement a été cotée comme « excellente » a été plus élevé et les pourcentages de patients chez lesquels l'efficacité du traitement a été cotée comme « modérée » ou « faible » plus faibles dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo ; la différence entre les groupes a été statistiquement significative ($p<0,001$), cependant il n'y a pas eu de différence dans les évaluations subjectives de la Qualité de Vie des patients entre les groupes omalizumab et placebo.

Polypose naso-sinusienne

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'omalizumab ont été évaluées dans deux essais randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo, conduits chez des patients présentant une polypose naso-sinusienne (Tableau 7). Les patients ont reçu l'omalizumab ou un placebo par voie sous-cutanée toutes les 2 ou 4 semaines (voir rubrique 4.2). Tous les patients ont reçu un traitement de fond par mométasone en pulvérisation nasale pendant toute la durée de l'étude. Une chirurgie naso-sinusienne antérieure ou un traitement antérieur par corticoïdes systémiques n'étaient pas requis pour être inclus

dans ces études. Les patients ont reçu de l'omalizumab ou le placebo pendant 24 semaines, puis ont été suivis pendant 4 semaines. Les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion, notamment les comorbidités allergiques, sont décrites dans le Tableau 6.

Tableau 6 Données démographiques et caractéristiques à l'inclusion dans les études dans la polypose naso-sinusienne

Paramètre	Étude 1 sur la polypose naso-sinusienne N = 138	Étude 2 sur la polypose naso-sinusienne N = 127
Âge moyen (années) (ET)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% de patients de sexe masculin	63,8	65,4
Patients ayant utilisé des corticoïdes systémiques l'année précédente (%)	18,8	26,0
Score endoscopique bilatéral des polypes nasaux (SPN) : moyenne (ET), score 0 à 8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Score de congestion nasale (CN) : moyenne (ET), score 0 à 3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Score d'odorat : moyenne (ET), score 0 à 3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Score SNOT-22 total : moyenne (ET), score 0 à 110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Éosinophiles sanguins (cellules/ μ l) : moyenne (ET)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
IgE totales UI/ml : moyenne (ET)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Asthme (%)	53,6	60,6
Léger (%)	37,8	32,5
Modéré (%)	58,1	58,4
Sévère (%)	4,1	9,1
Maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine (%)	19,6	35,4
Rhinite allergique	43,5	42,5

ET = écart type ; SNOT-22 = questionnaire d'évaluation des symptômes naso-sinusiens à 22 items ; IgE = Immunoglobuline E ; UI = unités internationales. Pour les scores SPN, CN et SNOT-22, des valeurs plus élevées indiquent une sévérité plus importante de la maladie.

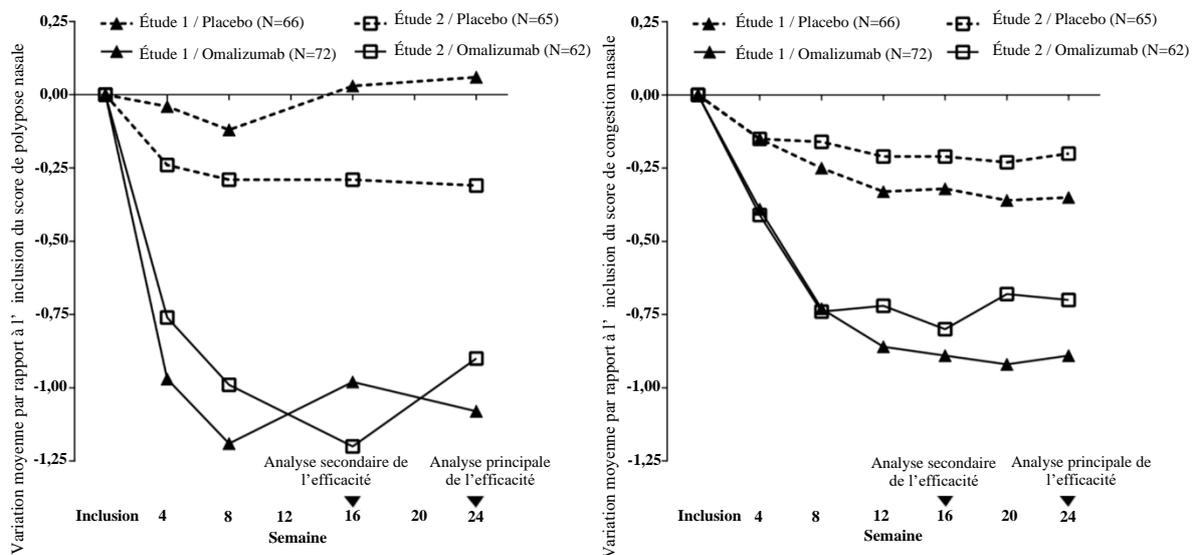
Les deux critères d'évaluation principaux étaient le score bilatéral des polypes nasaux (SPN) et le score de congestion nasale (CN) journalier moyen à la Semaine 24. Dans les deux études portant sur la polypose naso-sinusienne (1 et 2), le traitement par l'omalizumab a montré, entre l'inclusion et la Semaine 24, des améliorations statistiquement significatives du score des polypes nasaux et du score de congestion nasale moyen hebdomadaire plus importantes que chez les patients ayant reçu le placebo. Les résultats des études 1 et 2 portant sur la polypose naso-sinusienne sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7 Variation des scores cliniques des études 1 et 2 portant sur la polypose naso-sinusienne entre l'inclusion et la Semaine 24, et données regroupées

	Étude 1 sur la polypose naso-sinusienne		Étude 2 sur la polypose naso-sinusienne		Résultats regroupés des études sur la polypose naso-sinusienne	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Score de polypose nasale						
Moyenne initiale	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Variation moyenne des MC à la Semaine 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Différence (IC 95 %)	-1,14 (-1,59 ; -0,69)		-0,59 (-1,05 ; -0,12)		-0,86 (-1,18 ; -0,54)	
Valeur de <i>p</i>	<0,0001		0,0140		<0,0001	
Moyenne sur 7 jours du score de congestion nasale journalier						
Moyenne initiale	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Variation moyenne des MC à la Semaine 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Différence (IC 95 %)	-0,55 (-0,84 ; -0,25)		-0,50 (-0,80 ; -0,19)		-0,52 (-0,73 ; -0,31)	
Valeur de <i>p</i>	0,0004		0,0017		<0,0001	
STSN						
Moyenne initiale	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Variation moyenne des MC à la Semaine 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Différence (IC 95 %)	-1,91 (-2,85 ; -0,96)		-2,09 (-3,00 ; -1,18)		-1,98 (-2,63 ; -1,33)	
Valeur de <i>p</i>	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Moyenne initiale	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Variation moyenne des MC à la Semaine 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Différence (IC 95 %)	-16,12 (-21,86 ; -10,38)		-15,04 (-21,26 ; -8,82)		-15,36 (-19,57 ; -11,16)	
Valeur de <i>p</i> (DMI = 8,9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Moyenne initiale	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Variation moyenne des MC à la Semaine 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Différence (IC 95 %)	3,81 (1,38 ; 6,24)		3,86 (1,57 ; 6,15)		3,84 (2,17 ; 5,51)	
Valeur de <i>p</i>	0,0024		0,0011		<0,0001	

MC = moindres carrés ; IC = intervalle de confiance ; STSN = score total des symptômes nasaux ; SNOT-22 = questionnaire d'évaluation des symptômes naso-sinusiens à 22 items ; UPSIT = score d'identification des odeurs de l'Université de Pennsylvanie ; DMI = différence minimale importante.

Figure 1 Variation moyenne par rapport à l'inclusion du score de congestion nasale et du score de polyposse nasale par groupe de traitement dans les études 1 et 2 portant sur la polyposse naso-sinusienne



Dans une analyse regroupée pré-spécifiée des traitements de secours (corticoïdes systémiques pendant ≥ 3 jours consécutifs ou polypectomie nasale) utilisés pendant la période de traitement de 24 semaines, la proportion de patients nécessitant un traitement de secours était plus faible dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo (2,3 % contre 6,2 %, respectivement). L'odds ratio de l'utilisation d'un traitement de secours dans le groupe omalizumab comparé au groupe placebo était de 0,38 (IC 95 % : 0,10 ; 1,49). Il n'a pas été rapporté de chirurgie naso-sinusienne dans ces études.

L'efficacité et la tolérance à long terme de l'omalizumab chez les patients présentant une polyposse naso-sinusienne ayant participé aux études 1 et 2 portant sur la polyposse naso-sinusienne ont été évaluées dans une étude clinique d'extension en ouvert. Les données d'efficacité de cette étude suggèrent que le bénéfice clinique obtenu à la Semaine 24 s'est maintenu jusqu'à la Semaine 52. Les données de tolérance étaient globalement cohérentes avec le profil de tolérance connu de l'omalizumab.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'omalizumab a été étudiée chez des patients adultes et adolescents présentant un asthme allergique ainsi que chez des patients adultes présentant une polyposse naso-sinusienne. Les caractéristiques pharmacocinétiques générales de l'omalizumab sont similaires dans ces populations de patients.

Absorption

Après administration sous-cutanée, l'omalizumab est absorbé avec une biodisponibilité absolue moyenne de 62%. Après l'administration d'une dose sous-cutanée unique chez des patients asthmatiques adultes ou adolescents, l'omalizumab a été absorbé lentement, les concentrations sériques maximales étant atteintes en 7 à 8 jours en moyenne. La pharmacocinétique de l'omalizumab est linéaire aux doses supérieures à 0,5 mg/kg. Après administration de doses répétées d'omalizumab, les aires sous la courbe de la concentration sérique entre J0 et J14 à l'état d'équilibre ont été jusqu'à 6 fois supérieures à celles observées après l'administration de la première dose.

Les profils des concentrations sériques d'omalizumab en fonction du temps sont apparus superposables lors de l'administration de Xolair avec la présentation sous forme lyophilisée et Xolair avec la présentation sous forme solution injectable.

Distribution

In vitro, l'omalizumab forme des complexes de taille limitée avec les IgE. Il n'a pas été observé, *in vitro* ou *in vivo*, de complexes précipitants ni la formation de complexes de poids moléculaire supérieur à un million de daltons. Le volume apparent de distribution observé chez les patients après l'administration sous-cutanée a été de 78 ± 32 ml/kg de poids corporel.

Élimination

L'élimination de l'omalizumab fait intervenir des processus d'élimination des IgG ainsi qu'une élimination par une fixation spécifique et la formation de complexes avec les IgE. L'élimination hépatique des IgG fait intervenir une dégradation par le système réticulo-endothélial et les cellules endothéliales. Les IgG sont également éliminées sous forme inchangée dans la bile. Chez les patients asthmatiques, la demi-vie d'élimination sérique de l'omalizumab a été en moyenne de 26 jours, avec une élimination apparente de $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/jour en moyenne. Par ailleurs, à un poids corporel double correspond une élimination apparente double.

Caractéristiques dans différentes populations de patients

Age, race/origine ethnique, sexe, Indice de Masse Corporelle

La pharmacocinétique de population de l'omalizumab a été analysée afin d'évaluer les effets des caractéristiques démographiques. Les analyses de ces données limitées suggèrent qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge (6-76 ans pour les patients présentant un asthme allergique ; 18 à 75 ans pour les patients présentant une polypose naso-sinusienne), de la race/origine ethnique, du sexe ou de l'Indice de Masse Corporelle (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale et hépatique

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique ou pharmacodynamique chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

La sécurité de l'omalizumab a été étudiée chez le singe *Cynomolgus*, chez lequel l'omalizumab se fixe aux IgE avec une affinité similaire à celle observée chez l'homme. Des anticorps dirigés contre l'omalizumab ont été détectés chez certains singes après administration sous-cutanée ou intraveineuse répétée. Il n'a toutefois pas été observé de toxicité apparente telle qu'une maladie à complexes immuns ou une cytotoxicité dépendante du complément. Il n'a pas été mis en évidence de réponse anaphylactique par dégranulation des mastocytes chez le singe *Cynomolgus*.

L'administration chronique d'omalizumab à des doses allant jusqu'à 250 mg/kg (soit au moins 14 fois la dose thérapeutique recommandée la plus élevée en mg/kg conformément à la table de détermination de la dose recommandée) a été bien tolérée chez les primates non humains (animaux adultes et juvéniles), à l'exception d'une diminution dose-dépendante et âge-dépendante des plaquettes, avec une sensibilité accrue chez les animaux jeunes. La concentration sérique nécessaire pour atteindre une diminution de 50% du nombre de plaquettes par rapport au nombre initial chez le singe *Cynomolgus* adulte a été environ 4 à 20 fois plus élevée que la concentration sérique maximale prévue en pratique clinique. Par ailleurs, une hémorragie aiguë et une inflammation ont été observées au site d'injection chez le singe *Cynomolgus*.

Aucune étude conventionnelle de carcinogénicité n'a été conduite avec l'omalizumab.

Dans les études de reproduction conduites chez le singe *Cynomolgus*, des doses sous-cutanées allant jusqu'à 75 mg/kg par semaine (soit au moins 8 fois la dose thérapeutique recommandée la plus élevée en mg/kg sur une période de 4 semaines) n'ont pas provoqué de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité en cas d'administration pendant toute la durée de l'organogenèse et il n'a pas été mis en évidence d'effets délétères sur la croissance fœtale ou néonatale en cas d'administration en fin de gestation, pendant la mise bas et pendant l'allaitement.

L'omalizumab passe dans le lait maternel chez le singe Cynomolgus. Les taux d'omalizumab retrouvés dans le lait ont représenté 0,15% de la concentration sérique maternelle.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorhydrate d'arginine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Histidine
Polysorbate 20
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

Le produit peut être gardé pendant un total de 48 heures à 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Xolair 75 mg solution injectable en seringue préremplie (aiguille sertie de calibre 26 gauge, protège seringue bleu)

Xolair 75 mg solution injectable en seringue préremplie est fourni sous forme d'une solution de 0,5 ml dans un corps de seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille sertie de calibre 26 gauge (en acier inoxydable), un bouchon de piston (de type I) et un capuchon d'aiguille.

Conditionnement : boîte contenant 1 seringue préremplie, ainsi que des conditionnements multiples contenant 4 (4 x 1) ou 10 (10 x 1) seringues préremplies.

Xolair 75 mg solution injectable en seringue préremplie (aiguille sertie de calibre 27 gauge, piston bleu)

Xolair 75 mg solution injectable en seringue préremplie est fourni sous forme d'une solution de 0,5 ml dans un corps de seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille sertie de calibre 27 gauge (en acier inoxydable), un bouchon de piston (de type I) et un capuchon d'aiguille.

Conditionnement : boîte contenant 1 seringue préremplie, ainsi que des conditionnements multiples contenant 3 (3 x 1) ou 6 (6 x 1) seringues préremplies.

Xolair 75 mg solution injectable en stylo prérempli

Xolair 75 mg solution injectable en stylo prérempli est fourni sous forme de 0,5 ml de solution dans un corps de stylo prérempli (verre de type I) avec une aiguille sertie de calibre 27 gauge (en acier

inoxydable), un bouchon de piston (de type I) et un capuchon d'aiguille.

Conditionnement : boîte contenant 1 stylo prérempli, ainsi que des conditionnements multiples contenant 3 (3 x 1) ou 6 (6 x 1) stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Seringue préremplie

La seringue préremplie à usage unique est destinée à un usage individuel. Elle doit être sortie du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection afin qu'elle puisse atteindre la température ambiante.

Stylo prérempli

Le stylo prérempli à usage unique est destiné à un usage individuel. Il doit être sorti du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection afin qu'il puisse atteindre la température ambiante.

Instructions pour l'élimination

Jeter immédiatement la seringue usagée ou le stylo usagé dans un collecteur pour objets tranchants.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Xolair 75 mg solution injectable en seringue préremplie

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 solution injectable en stylo prérempli

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 octobre 2005

Date du dernier renouvellement : 22 juin 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 150 mg solution injectable en seringue préremplie
Xolair 300 mg solution injectable en seringue préremplie
Xolair 150 mg solution injectable en stylo prérempli
Xolair 300 mg solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Xolair 150 mg solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 150 mg d'omalizumab* dans 1 ml de solution.

Xolair 300 mg solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 300 mg d'omalizumab* dans 2 ml de solution.

Xolair 150 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 150 mg d'omalizumab* dans 1 ml de solution.

Xolair 300 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 300 mg d'omalizumab* dans 2 ml de solution.

*L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit sur une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (CHO) (mammifères) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution claire à légèrement opalescente, incolore à jaune brunâtre pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Asthme allergique

Xolair est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans).

Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants (voir rubrique 4.2).

Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)

Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80% de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

Enfants (de 6 ans à moins de 12 ans)

Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

Polypose naso-sinusienne

Xolair est indiqué, en traitement additionnel aux corticoïdes intranasaux, dans le traitement de la polypose naso-sinusienne sévère chez les adultes (à partir de 18 ans) insuffisamment contrôlés par les corticoïdes intranasaux.

Urticaire chronique spontanée

Xolair est indiqué, en traitement additionnel, dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme persistant sévère, de la polypose naso-sinusienne ou de l'urticaire chronique spontanée.

Posologie

Asthme allergique et polypose naso-sinusienne

La posologie suit les mêmes principes en cas d'asthme allergique et de polypose naso-sinusienne. La dose et la fréquence d'administration adaptées d'omalizumab pour ces maladies sont déterminées en fonction du taux initial d'IgE (UI/ml), mesuré avant le début du traitement, et du poids corporel (kg). Le taux d'IgE du patient devra être déterminé avant l'administration de la première dose par l'une des méthodes disponibles de dosage des IgE sériques totales afin de définir la dose à administrer. En fonction de ces mesures, une dose de 75 à 600 mg d'omalizumab en 1 à 4 injections pourra être nécessaire lors de chaque administration.

Les patients présentant un asthme allergique et un taux initial d'IgE inférieur à 76 UI/ml sont moins susceptibles de tirer un bénéfice du traitement (voir rubrique 5.1). Les médecins prescripteurs devront s'assurer que les patients adultes et adolescents chez qui le taux d'IgE est inférieur à 76 UI/ml ainsi que les enfants (de 6 ans à moins de 12 ans) chez qui le taux d'IgE est inférieur à 200 UI/ml ont une réactivité significative *in vitro* (RAST) à un allergène perannuel avant de débiter le traitement.

Voir le tableau 1 pour la table de conversion et les tableaux 2 et 3 pour les tables de détermination de la dose.

Les patients dont le taux initial d'IgE ou le poids corporel (kg) sont en dehors des valeurs limites figurant dans la table de détermination de la dose ne doivent pas être traités par l'omalizumab.

La dose maximale recommandée est de 600 mg d'omalizumab toutes les deux semaines.

Tableau 1 Correspondance de la dose pour chaque administration en nombre de seringues préremplies/stylos*, nombre d'injections et volume total à injecter**

Dose (mg)	Nombre de seringues/stylos*			Nombre d'injections	Volume total à injecter (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 sous forme de seringue préremplie et tous les dosages du stylo prérempli de Xolair ne sont pas destinés à être utilisés chez les patients d'âge <12 ans.

**Ce tableau représente le nombre minimum d'injections pour les patients, toutefois d'autres combinaisons de dosages seringue/stylo sont possibles pour administrer la dose souhaitée.

Tableau 2 ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES. Doses d'omalizumab (milligrammes par dose) administrées par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1 000										
>1 000-1 100										

ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES : VOIR TABLEAU 3

*Les essais pivots conduits dans la polyposse naso-sinusienne n'ont pas étudié l'effet de Xolair chez les patients dont le poids corporel était inférieur à 30 kg.

Tableau 3 ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES. Doses d’omalizumab (milligrammes par dose) administrées par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES : VOIR TABLEAU 2									
>100-200										
>200-300										
>300-400										
>400-500										
>500-600										
>600-700										
>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	Les données sont insuffisantes pour recommander une posologie				
>1 200-1 300	300	375	450	525						
>1 300-1 500	300	375	525	600						

*Les essais pivots conduits dans la polypose naso-sinusienne n’ont pas étudié l’effet de Xolair chez les patients dont le poids corporel était inférieur à 30 kg.

Durée du traitement, surveillance et adaptations posologiques

Asthme allergique

Xolair est destiné à un traitement à long terme. Les études cliniques ont démontré qu’un délai d’au moins 12 à 16 semaines peut être nécessaire pour bénéficier de l’efficacité du traitement. Après 16 semaines de traitement, l’efficacité du traitement devra être réévaluée par le médecin avant de poursuivre les injections. La décision de poursuivre le traitement après ces 16 semaines, ou par la suite, se basera sur l’observation d’une amélioration significative du contrôle de l’asthme (voir rubrique 5.1, Evaluation globale de l’efficacité du traitement par le médecin).

Polypose naso-sinusienne

Dans les essais cliniques portant sur la polypose naso-sinusienne, des variations du score de polypose nasale (SPN) et du score de congestion nasale (CN) ont été observées à 4 semaines. La nécessité de poursuivre le traitement devra être réévaluée périodiquement en fonction de la sévérité de la maladie et du niveau de contrôle des symptômes.

Asthme allergique et polypose naso-sinusienne

L’arrêt du traitement entraîne généralement un retour à des taux élevés d’IgE circulantes et des symptômes associés. Les taux d’IgE totales peuvent être élevés au cours du traitement et peuvent le

rester jusqu'à un an après l'arrêt du traitement. Par conséquent, un nouveau dosage du taux d'IgE au cours du traitement ne peut pas être utilisé pour déterminer les doses à administrer. Après une interruption de traitement de moins d'un an, la dose à administrer sera déterminée sur la base du taux d'IgE sériques mesuré lors de la détermination de la dose initiale. Si le traitement a été interrompu pendant un an ou plus, un nouveau dosage du taux d'IgE sériques totales pourra être réalisé pour déterminer la dose à administrer.

En cas de variation importante du poids corporel, les doses devront être réajustées (voir tableaux 2 et 3).

Urticaire chronique spontanée

La dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée toutes les quatre semaines. Chaque dose de 300 mg est administrée en une injection sous-cutanée de 300 mg ou en deux injections sous-cutanées de 150 mg.

Il est conseillé aux prescripteurs de régulièrement réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement.

L'expérience clinique dans le traitement à long terme dans cette indication est décrite à la rubrique 5.1.

Populations particulières

Sujet âgé (65 ans et plus)

Les données disponibles sur l'utilisation de l'omalizumab chez le patient âgé de plus de 65 ans sont limitées, mais aucun élément ne suggère que les patients âgés aient besoin d'une dose différente de celle utilisée chez les patients adultes plus jeunes.

Insuffisance rénale ou hépatique

La pharmacocinétique de l'omalizumab n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La clairance de l'omalizumab aux doses utilisées en thérapeutique clinique faisant intervenir essentiellement le système réticulo-endothélial (SER), il est improbable qu'elle soit altérée par une insuffisance rénale ou hépatique. Même si aucune adaptation particulière de la posologie n'est préconisée pour ces patients, l'omalizumab doit être administré avec prudence (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Dans l'asthme allergique, la sécurité et l'efficacité de l'omalizumab chez les patients âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Dans la polypose naso-sinusienne, la sécurité et l'efficacité de l'omalizumab chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Dans l'urticaire chronique spontanée, la sécurité et l'efficacité de l'omalizumab chez les patients âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Réservé uniquement à l'administration par voie sous-cutanée. L'omalizumab ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Xolair 300 mg sous forme de seringue préremplie et tous les dosages du stylo prérempli de Xolair ne sont pas destinés à être utilisés chez les patients d'âge <12 ans. Xolair 75 mg sous forme de seringue préremplie et Xolair 150 mg sous forme de seringue préremplie peuvent être utilisées chez les enfants âgés de 6 à 11 ans présentant un asthme allergique.

Si plus d'une injection est nécessaire pour administrer la dose souhaitée, les injections doivent être réparties sur au moins deux sites d'injection (Tableau 1).

Chez les patients sans antécédents connus d'anaphylaxie, l'injection de Xolair peut, à partir de la 4^{ème} dose et si un médecin juge cela possible, être réalisée par le patient lui-même (auto-administration) ou

par un aidant (voir rubrique 4.4). Le patient ou l'aidant doit avoir été formé à la bonne technique d'injection et à la reconnaissance des premiers signes et symptômes de réactions allergiques graves.

Les patients ou les aidants doivent être informés qu'ils doivent injecter la quantité complète de Xolair conformément aux instructions d'utilisation fournies dans la notice.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Général

L'omalizumab n'est pas indiqué dans le traitement des exacerbations aiguës de l'asthme, du bronchospasme aigu ou de l'asthme aigu grave.

L'omalizumab n'a pas été étudié chez les patients présentant un syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E ou une aspergillose bronchopulmonaire allergique ou pour la prévention des réactions anaphylactiques, y compris celles provoquées par une allergie alimentaire, une dermatite atopique, ou une rhinite allergique. L'omalizumab n'est pas indiqué pour le traitement de ces affections.

Le traitement par omalizumab n'a pas été étudié chez les patients atteints de maladies auto-immunes ou à complexes immuns ni chez ceux présentant une insuffisance rénale ou hépatique préexistante (voir rubrique 4.2). Il conviendra d'être prudent en cas d'administration d'omalizumab chez ce type de patients.

L'arrêt brutal de la corticothérapie systémique ou inhalée après l'initiation du traitement par omalizumab dans l'asthme allergique ou la polyposse naso-sinusienne n'est pas recommandé. La diminution des corticoïdes devra être réalisée de façon progressive et sous surveillance médicale.

Troubles du système immunitaire

Réactions allergiques de type I

Des réactions allergiques locales ou systémiques de type I, avec possibilité de réaction anaphylactique et de chocs anaphylactiques, peuvent apparaître au cours d'un traitement par l'omalizumab, même après une longue période de traitement. Toutefois, la plupart de ces réactions sont survenues dans les deux heures suivant la première injection d'omalizumab ou les injections suivantes mais certaines de ces réactions sont apparues au-delà de 2 heures et même au-delà de 24h après l'injection. La majorité des réactions anaphylactiques sont survenues avec les 3 premières doses d'omalizumab. Par conséquent, les 3 premières doses doivent être administrées par un professionnel de santé ou sous sa surveillance. Des antécédents de réactions anaphylactiques non liées à l'administration d'omalizumab constituent un facteur de risque de réaction anaphylactique à l'omalizumab. Par conséquent, chez les patients ayant des antécédents connus d'anaphylaxie, l'omalizumab doit être administré par un professionnel de santé qui devra toujours s'assurer de la possibilité d'avoir accès dans l'immédiat aux médicaments adaptés en cas de survenue de réactions anaphylactiques qui seraient déclenchées par l'administration d'omalizumab. Si une réaction anaphylactique ou autre réaction allergique grave survient, l'administration d'omalizumab doit être immédiatement arrêtée, et un traitement adapté doit être instauré. Les patients doivent être informés que de telles réactions peuvent survenir, et de la nécessité dans ce cas de consulter un médecin en urgence.

Des anticorps anti-omalizumab ont été détectés chez un faible nombre de patients dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). La signification clinique des anticorps dirigés contre l'omalizumab n'est pas totalement élucidée.

Maladie sérique

Une maladie sérique et des réactions de type maladie sérique, qui sont des réactions allergiques retardées de type III, ont été observées chez des patients traités par des anticorps monoclonaux humanisés dont fait partie l'omalizumab. Le mécanisme physiopathologique suggéré comprend la formation et le dépôt de complexes immuns en raison de l'apparition d'anticorps dirigés contre l'omalizumab. La survenue a généralement lieu 1-5 jours après l'administration de la première injection ou des injections suivantes, également après une longue durée de traitement. Les symptômes suggérant une maladie sérique comprennent une arthrite/arthralgie, un rash (urticaire ou autres formes), une fièvre et une lymphadénopathie. Les antihistaminiques et les corticoïdes peuvent être utiles pour prévenir ou traiter ce trouble, et il doit être conseillé aux patients de signaler tout symptôme suspect.

Syndrome de Churg-Strauss et syndrome hyper-éosinophilique

Rarement, des patients atteints d'asthme sévère peuvent présenter un syndrome hyper-éosinophilique systémique ou une vascularite d'hypersensibilité granulomateuse à éosinophile (syndrome de Churg-Strauss), nécessitant dans les deux cas une corticothérapie par voie systémique.

Dans de rares cas, les patients recevant des traitements antiasthmatiques, dont fait partie l'omalizumab, peuvent présenter ou développer une hyperéosinophilie systémique et une vascularite. Ces événements sont généralement associés à une diminution du traitement par corticoïdes oraux en cours.

L'apparition chez ces patients d'une hyperéosinophilie marquée, d'un rash lié à une vascularite, d'une aggravation des symptômes respiratoires, d'anomalies au niveau des sinus paranasaux, de complications cardiaques et/ou de neuropathies seront des signes d'alertes pour le médecin.

Une interruption de l'omalizumab doit être envisagée dans tous les cas graves de troubles du système immunitaire tels que décrits ci-dessus.

Infestations parasitaires (helminthiases)

Les IgE pourraient être impliquées dans la réponse immunologique à certaines infestations par les helminthes. Chez des patients exposés de façon chronique au risque d'infestation par les helminthes, un essai contrôlé contre placebo chez des patients allergiques a montré une légère augmentation du taux d'infestation dans le groupe traité par l'omalizumab, sans que soit mis en évidence de modification de l'évolution, de la sévérité, ni de la réponse au traitement. Le taux d'infestation par les helminthes au cours du programme clinique, qui n'a pas été conçu pour détecter ce type de risque, a été inférieur à 1 pour 1 000 patients. Néanmoins, la prudence est recommandée chez les patients exposés au risque d'infestation par les helminthes, notamment en cas de séjour en zone d'endémie. Si les patients ne répondent pas au traitement anti-helminthique recommandé, l'arrêt de l'omalizumab devra être envisagé.

Hypersensibilité au latex (seringue préremplie)

Le capuchon amovible de l'aiguille de cette seringue préremplie contient un dérivé de latex de caoutchouc naturel. A ce jour, il n'a pas été détecté de trace de latex de caoutchouc naturel dans le capuchon amovible de l'aiguille. Toutefois, l'utilisation de la solution injectable de Xolair dans une seringue préremplie n'a pas été étudiée chez des sujets allergiques au latex et par conséquent le risque potentiel de réaction d'hypersensibilité ne peut pas être totalement exclu.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les IgE pouvant être impliquées dans la réponse immunologique à certaines infestations par des helminthes, l'omalizumab peut, de façon indirecte, réduire l'efficacité des médicaments utilisés dans le traitement des infestations à helminthes ou à d'autres parasites (voir rubrique 4.4).

Les enzymes du cytochrome P450, les pompes à efflux et les mécanismes liés à la fixation protéique n'interviennent pas dans l'élimination de l'omalizumab ; le risque d'interactions est donc faible. Aucune étude d'interaction avec des médicaments ou des vaccins n'a été effectuée avec l'omalizumab. Il n'est pas attendu de risque d'interactions pharmacologiques avec les médicaments habituellement prescrits dans le traitement de l'asthme, de la polypose naso-sinusienne ou de l'urticaire chronique spontanée.

Asthme allergique

Lors des études cliniques, l'omalizumab a été fréquemment utilisé en association avec des corticoïdes inhalés et oraux, des bêta-agonistes inhalés à courte durée d'action et à longue durée d'action, des anti-leucotriènes, des théophyllines et des antihistaminiques oraux. Il n'a pas été mis en évidence de modification du profil de tolérance de l'omalizumab en cas d'administration de ces médicaments antiasthmatiques d'utilisation courante. On dispose de données limitées sur l'utilisation de l'omalizumab en association avec une immunothérapie spécifique (désensibilisation). Dans une étude clinique au cours de laquelle l'omalizumab a été administré de façon concomitante avec une immunothérapie spécifique, la sécurité et l'efficacité de l'omalizumab en association avec cette immunothérapie n'ont pas été différentes de celles de l'omalizumab administré seul.

Polypose naso-sinusienne

Lors des études cliniques, l'omalizumab a été utilisé en association avec de la mométasone en pulvérisation nasale conformément au protocole. Les autres médicaments concomitants fréquemment utilisés étaient notamment d'autres corticoïdes intranasaux, des bronchodilatateurs, des antihistaminiques, des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, des agonistes adrénergiques/sympathomimétiques et des anesthésiques locaux nasaux. Il n'a pas été mis en évidence de modification du profil de tolérance de l'omalizumab en cas d'administration concomitante de ces médicaments d'utilisation courante.

Urticaire chronique spontanée

Lors des études cliniques conduites dans l'urticaire chronique spontanée, l'omalizumab a été utilisé en association avec des antihistaminiques (anti-H1, anti-H2) et des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes. Il n'a pas été mis en évidence de modification du profil de tolérance de l'omalizumab en cas d'administration avec ces médicaments par rapport à son profil de tolérance connu dans l'asthme allergique. De plus, une analyse pharmacocinétique de population n'a pas montré d'effet significatif des antihistaminiques anti-H2 et des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes sur la pharmacocinétique de l'omalizumab (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Les études cliniques dans l'urticaire chronique spontanée n'ont inclus que quelques patients âgés de 12 à 17 ans prenant l'omalizumab en association avec des antihistaminiques (anti-H1, anti-H2) et des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes. Aucune étude n'a été conduite chez l'enfant de moins de 12 ans.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des données limitées chez les femmes enceintes (entre 300 et 1 000 cas de grossesse) issues d'un

registre de grossesse et des notifications spontanées depuis la commercialisation, indiquent l'absence de malformation et de toxicité fœtale / néonatale. Une étude prospective portant sur un registre de grossesse (EXPECT) concernant 250 femmes enceintes asthmatiques exposées à l'omalizumab, a montré que la prévalence des anomalies congénitales majeures était similaire (8,1% vs. 8,9%) chez les patientes dans l'étude EXPECT et des patientes asthmatiques (asthme modéré à sévère). L'interprétation des données doit rester prudente en raison des limites méthodologiques de l'étude, notamment la petite taille de l'échantillon et l'absence de randomisation.

L'omalizumab traverse la barrière placentaire. Cependant, les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'omalizumab a été associé à des diminutions âge-dépendantes des plaquettes sanguines chez les primates non humains, avec une sensibilité relative accrue chez les animaux jeunes (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de l'omalizumab peut être envisagée pendant la grossesse si elle est cliniquement justifiée.

Allaitement

Les immunoglobulines G (IgG) sont présentes dans le lait maternel, par conséquent, il est attendu que l'omalizumab soit présent dans le lait maternel. Les données disponibles chez les primates non humains ont mis en évidence l'excrétion de l'omalizumab dans le lait (voir rubrique 5.3).

L'étude EXPECT, portant sur 154 nourrissons exposés à l'omalizumab pendant la grossesse et pendant l'allaitement, n'a pas révélé d'effet indésirable chez le nourrisson allaité. L'interprétation des données doit rester prudente en raison des limites méthodologiques de l'étude, notamment la petite taille de l'échantillon et l'absence de randomisation.

Les protéines des immunoglobulines G administrées par voie orale subissent une protéolyse intestinale et ont une faible biodisponibilité. Aucun effet n'est attendu chez les nouveau-nés / nourrissons allaités. Par conséquent, l'utilisation de l'omalizumab peut être envisagée pendant l'allaitement si elle est cliniquement justifiée.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant le retentissement de l'omalizumab sur la fécondité humaine. Dans les études de la fécondité réalisées chez les primates non humains, incluant une observation après accouplement, il n'a pas été observé d'altération de la fécondité chez les mâles ou les femelles chez qui l'omalizumab a été administré en doses répétées jusqu'à 75 mg/kg. En outre, il n'a pas été observé d'effet génotoxique dans une étude spécifique de génotoxicité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'omalizumab n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Asthme allergique et polypose naso-sinusienne

Résumé du profil de tolérance

Lors des essais cliniques conduits dans l'asthme allergique chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des maux de tête et des réactions au site d'injection, notamment une douleur, un gonflement, un érythème, un prurit au site d'injection. Dans les études cliniques menées chez des enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées, une fièvre et des douleurs abdominales hautes. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère ou modérée. Lors des essais

cliniques conduits dans la polypose naso-sinusienne chez des patients âgés d'au moins 18 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des maux de tête, des étourdissements, des arthralgies, des douleurs abdominales hautes et des réactions au site d'injection.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 4 décrit par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence, les effets indésirables signalés lors des essais cliniques pour la population globale traitée par Xolair pour un asthme allergique et une polypose naso-sinusienne et analysée pour la tolérance. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les catégories de fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Les effets indésirables rapportés après commercialisation sont mentionnés sous la rubrique fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 4 Effets indésirables dans l'asthme allergique et la polypose naso-sinusienne

Infections et infestations	
Peu fréquent	Pharyngite
Rare	Infestation parasitaire
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Thrombopénie idiopathique, y compris cas sévères
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction anaphylactique, autres réactions allergiques graves, apparition d'anticorps anti-omalizumab
Fréquence indéterminée	Maladie sérique, pouvant comprendre fièvre et lymphadénopathie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête*
Peu fréquent	Syncope, paresthésies, somnolence, étourdissements [#]
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Bronchospasme allergique, toux
Rare	Œdème du larynx
Fréquence indéterminée	Vascularite granulomateuse d'hypersensibilité (exemple syndrome de Churg-Strauss)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales hautes** [#]
Peu fréquent	Signes et symptômes dyspeptiques, diarrhées, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Photosensibilité, urticaire, éruption cutanée, prurit
Rare	Angioedèmes
Fréquence indéterminée	Alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie [†]
Rare	Lupus érythémateux disséminé (LED)
Fréquence indéterminée	Myalgie, gonflement des articulations
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre**
Fréquent	Réactions au site d'injection telles que gonflement, érythème, douleur, prurit
Peu fréquent	Syndrome pseudo-grippal, gonflement au niveau des bras, prise de poids, fatigue

* : Très fréquent chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans

** : Chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans

[#] : Fréquent dans les essais portant sur la polypose naso-sinusienne

[†] : Fréquence indéterminée dans les essais portant sur l'asthme allergique

Urticaire chronique spontanée

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi et le profil de tolérance de l'omalizumab ont été étudiés aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg administrées toutes les quatre semaines chez 975 patients présentant une urticaire chronique spontanée, dont 242 recevaient un placebo. Au total, 733 patients ont été traités par l'omalizumab jusqu'à 12 semaines et 490 patients jusqu'à 24 semaines. Parmi eux, 412 patients ont été traités jusqu'à 12 semaines et 333 patients ont été traités jusqu'à 24 semaines à la dose de 300 mg.

Liste tabulée des effets indésirables

Un tableau (Tableau 5 ci-dessous) présente de façon distincte les effets indésirables dans l'urticaire chronique spontanée, en raison des différences de posologie et de populations traitées (facteurs de risques, comorbidités, traitements concomitants et âges, significativement différents [exemple : les essais cliniques dans l'asthme ont inclus des enfants âgés de 6 à 12 ans])

Le tableau 5 ci-dessous décrit les effets indésirables (survenus chez $\geq 1\%$ des patients quel que soit le groupe de traitement et $\geq 2\%$ pour ceux plus fréquemment observés dans les groupes omalizumab qu'avec le placebo (après avis médical)) signalés à la dose de 300 mg dans les trois études de phase III regroupées. Les effets indésirables présentés sont divisés en deux groupes : ceux identifiés pendant la période de traitement de 12 semaines et ceux identifiés pendant la période de traitement de 24 semaines.

Les effets indésirables sont décrits par classe de systèmes d'organes MedDRA. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence en commençant par les plus fréquents. La fréquence de chaque effet indésirable est établie selon la définition conventionnelle suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 5 Effets indésirables issus de la base de données regroupées de tolérance dans l'urticaire chronique spontanée (du jour 1 à la semaine 24) à la dose de 300 mg d'omalizumab

12 semaines	Etudes avec l'omalizumab 1, 2 et 3 Regroupées		Catégorie de fréquence
	Placebo N=242	300 mg N=412	
Infections et infestations			
Sinusite	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Fréquent
Affections du système nerveux			
Maux de tête	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Arthralgie	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Réaction au site d'injection*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Fréquent
24 semaines	Etudes avec l'omalizumab 1 et 3 Regroupées		Catégorie de fréquence
	Placebo N=163	300 mg N=333	
Infections et infestations			
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Fréquent

*Bien que l'on n'observe pas une différence de 2% par rapport au placebo, les réactions au site d'injection sont mentionnées dans la mesure où tous les cas ont été considérés comme étant liés au traitement de l'étude.

Dans une étude de 48 semaines, 81 patients atteints d'urticaire chronique spontanée ont reçu la dose de

300 mg d'omalizumab toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1). Le profil de sécurité de l'utilisation à long terme était comparable au profil de sécurité observé dans les études de 24 semaines dans l'urticaire chronique spontanée.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Affections du système immunitaire

Pour plus d'informations, voir rubrique 4.4.

Anaphylaxie

Les réactions anaphylactiques rapportées lors des essais cliniques ont été rares. Toutefois, une recherche dans la base de données de Pharmacovigilance a permis d'identifier un total de 898 cas d'anaphylaxie rapportés depuis la commercialisation. L'exposition dans la population étant estimée à 566 923 patients-année, le taux de notification est d'environ 0,20 %.

Évènements thromboemboliques artériels

Dans les études cliniques contrôlées et au cours d'analyses intermédiaires d'une étude observationnelle, un déséquilibre numérique des évènements thromboemboliques artériels a été observé. La définition du critère composite "évènements thromboemboliques artériels" comprenait : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, angor instable et décès d'origine cardiovasculaire (y compris les décès de cause inconnue). Dans l'analyse finale de l'étude observationnelle, l'incidence des évènements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 7,52 (115/15 286 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 5,12 (51/9 963 patients-année) pour les patients du groupe contrôle. Dans une analyse multivariée contrôlant les facteurs de risque cardiovasculaires associés, le rapport de risque était de 1,32 (intervalle de confiance à 95%, 0,91-1,91). Dans une analyse séparée d'études cliniques regroupées, incluant toutes les études randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, d'une durée de 8 semaines ou plus, l'incidence des évènements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 2,69 (5/1 856 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 2,38 (4/1 680 patients-année) pour les patients du groupe placebo (risque relatif 1,13, intervalle de confiance à 95%, 0,24-5,71).

Plaquettes

Lors des essais cliniques, peu de patients ont présenté un nombre de plaquettes inférieur à la limite inférieure de la normale du laboratoire. Des cas isolés de thrombopénie idiopathique, y compris des cas sévères, ont été rapportés après commercialisation.

Infestations parasitaires

Chez des patients allergiques exposés de façon chronique au risque d'infestation par les helminthes, un essai contrôlé contre placebo a montré une légère augmentation, non statistiquement significative, du taux d'infestation parasitaire dans le groupe traité par l'omalizumab. L'évolution, la sévérité et la réponse au traitement des infestations n'ont pas été modifiées (voir rubrique 4.4).

Lupus érythémateux disséminé

Des cas de lupus érythémateux disséminé (LED) ont été rapportés au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation de Xolair, chez des patients présentant un asthme modéré à sévère ou une urticaire chronique spontanée. Le mécanisme impliqué dans la survenue de LED n'est pas totalement établi.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

La dose maximale tolérée de Xolair n'est pas établie. Des doses intraveineuses uniques allant jusqu'à

4 000 mg ont été administrées à des patients sans manifestation de toxicité dose-limitante. La dose cumulée la plus élevée administrée à des patients a été de 44 000 mg sur une période de 20 semaines et cette dose n'a entraîné aucun effet indésirable aigu.

Si un surdosage est suspecté, le patient doit être surveillé pour détecter tout signe ou symptôme anormal. Un traitement médical approprié sera instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, autres médicaments systémiques utilisés dans les maladies respiratoires obstructives, Code ATC : R03DX05

Asthme allergique et polypose naso-sinusienne

Mécanisme d'action

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique dite de l'ADN recombinant, qui se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E (IgE) humaines et empêche la fixation des IgE aux FcεRI (récepteurs de haute affinité des IgE) sur les basophiles et les mastocytes, réduisant ainsi la quantité d'IgE circulantes pouvant déclencher la chaîne de réactions allergiques. L'anticorps est une IgG1 kappa obtenue par la fusion d'une région d'origine humaine avec des régions de complémentarité se fixant aux IgE et provenant d'un anticorps murin.

Le traitement des sujets atopiques par l'omalizumab a entraîné un phénomène de rétrocontrôle à l'origine de la diminution des récepteurs FcεRI présents à la surface des basophiles. L'omalizumab inhibe l'inflammation médiée par les IgE, comme le montrent la réduction des éosinophiles sanguins et tissulaires et celle des médiateurs de l'inflammation, notamment IL-4, IL-5 et IL-13, produits par les cellules de l'immunité innée et adaptative et les cellules non immunitaires.

Effets pharmacodynamiques

Asthme allergique

La libération d'histamine *in vitro* à partir de basophiles isolés chez des sujets traités par l'omalizumab a été réduite d'environ 90% après stimulation par un allergène par rapport aux valeurs pré-thérapeutiques.

Lors des études cliniques chez des patients présentant un asthme allergique, une diminution dose-dépendante des taux d'IgE sériques circulantes a été observée dans un délai d'une heure après l'administration de la première dose et ils se sont maintenus au même niveau entre les doses. Un an après l'arrêt du traitement par l'omalizumab, les taux d'IgE étaient revenus aux niveaux pré-thérapeutiques, sans effet rebond après le sevrage du médicament.

Polypose naso-sinusienne

Lors des études cliniques chez des patients présentant une polypose naso-sinusienne, le traitement par l'omalizumab a entraîné une réduction des taux sériques d'IgE circulantes (environ 95 %) et une augmentation des taux sériques d'IgE totales, avec une intensité similaire à celle observée chez les patients présentant un asthme allergique. Les taux sériques d'IgE totales ont augmenté en raison de la formation de complexes omalizumab-IgE dont la vitesse d'élimination est plus lente que celle des IgE circulantes.

Urticaire chronique spontanée

Mécanisme d'action

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique dite de l'ADN recombinant, qui se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E (IgE) humaines entraînant une

diminution des taux d'IgE libres. L'anticorps est une IgG1 kappa obtenue par la fusion d'une région d'origine humaine avec des régions de complémentarité se fixant aux IgE et provenant d'un anticorps murin. Il en résulte un rétrocontrôle au niveau des récepteurs des IgE (FcεRI) cellulaires induisant leur diminution. Le lien de causalité avec l'amélioration des symptômes de l'urticaire chronique spontanée n'a pas été entièrement élucidé.

Effets pharmacodynamiques

Lors des études cliniques chez les patients présentant une urticaire chronique spontanée, l'effet maximal sur la réduction des IgE libres a été observé 3 jours après la première dose sous-cutanée. Après des doses répétées une fois toutes les 4 semaines, les taux d'IgE libres sériques mesurés avant l'administration de la dose sont restés stables entre la 12^{ème} et la 24^{ème} semaine de traitement. Après l'arrêt de l'omalizumab, les taux d'IgE libres ont augmenté jusqu'aux taux de pré-traitement sur la période de suivi de 16 semaines sans traitement.

Efficacité et sécurité cliniques

Asthme allergique

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

L'efficacité et la tolérance de l'omalizumab ont été démontrées dans une étude de 28 semaines, en double aveugle, contrôlée contre placebo (Etude 1) conduite chez 419 patients atteints d'asthme allergique sévère, âgés de 12 à 79 ans, ayant une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS 40-80% des valeurs prédites) et dont les symptômes de l'asthme étaient mal contrôlés en dépit d'une corticothérapie inhalée à fortes doses plus un bêta2-agoniste à longue durée d'action. Les patients éligibles avaient présenté de multiples exacerbations de l'asthme ayant nécessité une corticothérapie systémique ou avaient été hospitalisés ou s'étaient présentés dans un service d'urgences en raison d'une exacerbation sévère de l'asthme au cours de l'année précédente malgré un traitement continu par corticothérapie inhalée à fortes doses et un bêta2-agoniste à longue durée d'action. L'omalizumab ou un placebo a été administré par voie sous-cutanée en addition à un traitement par >1 000 microgrammes de dipropionate de bécloéthasone (ou équivalent) plus un bêta2-agoniste à longue durée d'action. Les traitements de fond par corticoïde oral, théophylline et anti-leucotriènes étaient autorisés (respectivement 22%, 27% et 35% des patients).

La fréquence des exacerbations de l'asthme nécessitant des cures de corticothérapie systémique a constitué le critère principal d'évaluation. L'omalizumab a réduit la fréquence des exacerbations de l'asthme de 19% ($p=0,153$). Les autres critères, pour lesquels une différence statistiquement significative ($p<0,05$) en faveur de l'omalizumab a été retrouvée, étaient notamment la réduction des exacerbations sévères (définie par une réduction de la fonction pulmonaire à moins de 60% de la meilleure fonction pulmonaire individuelle et la nécessité d'une corticothérapie systémique), la réduction des consultations d'urgence dues à l'asthme (comprenant hospitalisations, présentations dans un service d'urgences et consultations non prévues chez le médecin) et, l'amélioration de l'évaluation globale par le médecin de l'efficacité du traitement, de la qualité de vie liée à l'asthme, des symptômes de l'asthme et de la fonction pulmonaire.

Dans une analyse de sous-groupe, la probabilité de tirer un bénéfice cliniquement significatif du traitement par l'omalizumab a été plus élevée chez les patients avec des taux pré-thérapeutiques d'IgE totales ≥ 76 UI/ml. Chez les patients de l'étude 1, l'omalizumab a réduit de 40% ($p=0,002$) la fréquence des exacerbations de l'asthme. Par ailleurs, les patients de la population avec des IgE totales ≥ 76 UI/ml de l'ensemble du programme de l'omalizumab dans l'asthme sévère ont été plus nombreux à présenter des réponses cliniquement significatives. Le tableau 6 présente les résultats obtenus dans la population de l'étude 1.

Tableau 6 Résultats de l'étude 1

	Ensemble de la population de l'étude 1	
	Omalizumab N = 209	Placebo N = 210
Exacerbations de l'asthme		
Taux par période de 28 semaines	0,74	0,92
% de réduction, valeur de <i>p</i> pour le rapport des taux	19,4%, <i>p</i> =0,153	
Exacerbations sévères de l'asthme		
Taux par période de 28 semaines	0,24	0,48
% de réduction, valeur de <i>p</i> pour le rapport des taux	50,1%, <i>p</i> =0,002	
Visites d'urgence		
Taux par période de 28 semaines	0,24	0,43
% de réduction, valeur de <i>p</i> pour le rapport des taux	43,9%, <i>p</i> =0,038	
Evaluation globale du médecin		
% de répondants*	60,5%	42,8%
Valeur de <i>p</i> **	<0,001	
Amélioration à l'AQL		
% de patients ≥0,5 d'amélioration	60,8%	47,8%
Valeur de <i>p</i>	0,008	

* amélioration marquée ou contrôle complet

** valeur de *p* pour la distribution globale de l'évaluation

L'étude 2 a évalué l'efficacité et la tolérance de l'omalizumab dans une population de 312 patients atteints d'asthme allergique sévère présentant des caractéristiques proches de celles de la population de l'étude 1. Le traitement par l'omalizumab dans cette étude en ouvert a entraîné une réduction de 61% de la fréquence des exacerbations de l'asthme, réduction cliniquement significative par rapport au traitement antiasthmatique en cours administré seul.

Quatre autres larges études secondaires contrôlées contre placebo d'une durée de 28 à 52 semaines conduites chez 1 722 adultes et adolescents (études 3, 4, 5, 6) ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'omalizumab chez des patients atteints d'asthme persistant sévère. La plupart des patients étaient insuffisamment contrôlés mais ils recevaient un traitement antiasthmatique concomitant plus léger que les patients des études 1 ou 2. Les études 3-5 ont utilisé les exacerbations comme critère principal d'évaluation, tandis que l'étude 6 a principalement évalué l'épargne des corticoïdes inhalés.

Dans les études 3, 4 et 5, les patients traités par l'omalizumab ont présenté une réduction de la fréquence des exacerbations de l'asthme respectivement de 37,5% (*p*=0,027), 40,3% (*p*<0,001) et 57,6% (*p*<0,001) par rapport au placebo.

Dans l'étude 6, un nombre significativement supérieur de patients atteints d'asthme allergique sévère traités par l'omalizumab ont pu réduire leur dose de fluticasone à ≤500 microgrammes/jour sans détérioration du contrôle de l'asthme (60,3%) par rapport aux patients du groupe placebo (45,8%, *p*<0,05).

Les scores de qualité de vie ont été mesurés à l'aide du questionnaire de qualité de vie lié à l'asthme de Juniper. Pour les six études, une amélioration statistiquement significative des scores de qualité de vie par rapport au score initial a été enregistrée pour les patients traités par l'omalizumab par rapport au groupe placebo ou contrôle.

Evaluation globale de l'efficacité du traitement par le médecin :

Dans cinq des études mentionnées ci-dessus, l'évaluation globale du traitement a été réalisée par le

médecin en intégrant plusieurs éléments de mesure du contrôle de l'asthme. Le médecin a pris en compte le DEP (débit expiratoire de pointe), les symptômes diurnes et nocturnes, le recours à un traitement de secours, la spirométrie et les exacerbations. Dans les cinq études, un nombre significativement supérieur de patients traités par l'omalizumab, par rapport aux patients sous placebo, ont été évalués comme ayant obtenu soit une amélioration marquée soit un contrôle complet de leur asthme.

Enfants de 6 ans à moins de 12 ans

Les principales données étayant la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'omalizumab chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans sont issues d'une étude multicentrique randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo (étude 7).

L'étude 7 était une étude contrôlée contre placebo qui a inclus un sous-groupe spécifique de patients tels que définis dans la présente indication (N = 235), qui étaient traités par des corticoïdes inhalés à forte dose (≥ 500 µg d'équivalent fluticasone/jour) plus un bêta-agoniste à longue durée d'action.

Une exacerbation cliniquement significative était définie comme une aggravation des symptômes asthmatiques selon le jugement clinique de l'investigateur, nécessitant le doublement de la dose initiale de corticoïde inhalé pendant au moins trois jours et/ou la prise d'une cure courte de corticoïdes systémiques (oraux ou intraveineux) pendant au moins trois jours.

Dans le sous-groupe spécifique de patients traités par des corticoïdes inhalés à forte dose, l'incidence des exacerbations de l'asthme cliniquement significatives a été de façon statistiquement significative plus faible dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo. A la semaine 24, la différence des taux d'incidence entre les groupes de traitement a représenté une diminution de 34% (rapport des taux 0,662 ; $p=0,047$) par rapport au placebo chez les patients traités par l'omalizumab. Dans la seconde période de traitement en double aveugle de 28 semaines, la différence des taux d'incidence entre les groupes de traitement a représenté une diminution de 63% (rapport des taux 0,37 ; $p<0,001$) par rapport au placebo chez les patients traités par l'omalizumab.

Pendant la période de traitement en double aveugle de 52 semaines (incluant la phase de corticothérapie à dose fixe de 24 semaines et la phase d'adaptation des corticoïdes de 28 semaines), la différence des taux d'incidence entre les groupes de traitement a représenté une diminution relative de 50% (rapport des taux 0,504 ; $p<0,001$) des exacerbations chez les patients traités par l'omalizumab.

La consommation de bêta-agonistes pour le traitement des symptômes aigus (traitement de secours) était plus faible dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo à la fin de la période de traitement de 52 semaines, bien que la différence entre les groupes de traitement n'ait pas été statistiquement significative. Pour l'évaluation globale de l'efficacité du traitement à la fin de la période de traitement en double aveugle de 52 semaines dans le sous-groupe de patients sévères recevant des corticoïdes inhalés à forte dose et des bêta-agonistes à longue durée d'action, le pourcentage de patients chez lesquels l'efficacité du traitement a été cotée comme « excellente » a été plus élevé et les pourcentages de patients chez lesquels l'efficacité du traitement a été cotée comme « modérée » ou « faible » plus faibles dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo ; la différence entre les groupes a été statistiquement significative ($p<0,001$), cependant il n'y a pas eu de différence dans les évaluations subjectives de la Qualité de Vie des patients entre les groupes omalizumab et placebo.

Polypose naso-sinusienne

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'omalizumab ont été évaluées dans deux essais randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo, conduits chez des patients présentant une polypose naso-sinusienne (Tableau 8). Les patients ont reçu l'omalizumab ou un placebo par voie sous-cutanée toutes les 2 ou 4 semaines (voir rubrique 4.2). Tous les patients ont reçu un traitement de fond par mométasone en pulvérisation nasale pendant toute la durée de l'étude. Une chirurgie naso-sinusienne antérieure ou un traitement antérieur par corticoïdes systémiques n'étaient pas requis pour être inclus dans ces études. Les patients ont reçu l'omalizumab ou le placebo pendant 24 semaines, puis ont été

suivis pendant 4 semaines. Les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion, notamment les comorbidités allergiques, sont décrites dans le Tableau 7.

Tableau 7 Données démographiques et caractéristiques à l'inclusion dans les études dans la polypose naso-sinusienne

Paramètre	Étude 1 sur la polypose naso-sinusienne N = 138	Étude 2 sur la polypose naso-sinusienne N = 127
Âge moyen (années) (ET)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% de patients de sexe masculin	63,8	65,4
Patients ayant utilisé des corticoïdes systémiques l'année précédente (%)	18,8	26,0
Score endoscopique bilatéral des polypes nasaux (SPN) : moyenne (ET), score 0 à 8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Score de congestion nasale (CN) : moyenne (ET), score 0 à 3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Score d'odorat : moyenne (ET), score 0 à 3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Score SNOT-22 total : moyenne (ET), score 0 à 110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Éosinophiles sanguins (cellules/ μ l) : moyenne (ET)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
IgE totales UI/ml : moyenne (ET)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Asthme (%)	53,6	60,6
Léger (%)	37,8	32,5
Modéré (%)	58,1	58,4
Sévère (%)	4,1	9,1
Maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine (%)	19,6	35,4
Rhinite allergique	43,5	42,5

ET = écart type ; SNOT-22 = questionnaire d'évaluation des symptômes naso-sinusiens à 22 items ; IgE = Immunoglobuline E ; UI = unités internationales. Pour les scores SPN, CN et SNOT-22, des valeurs plus élevées indiquent une sévérité plus importante de la maladie.

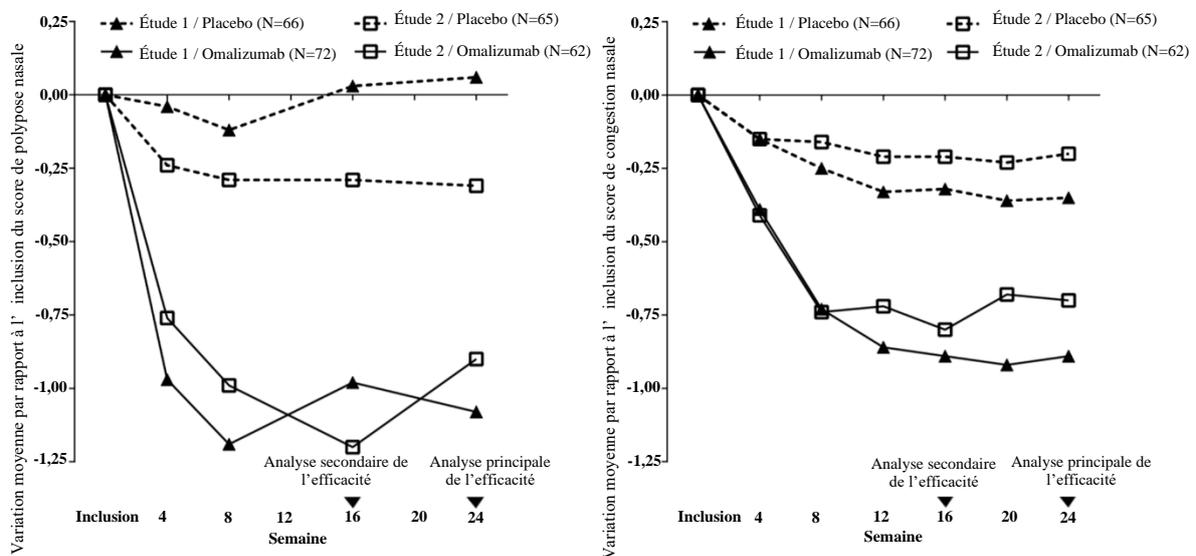
Les deux critères d'évaluation principaux étaient le score bilatéral des polypes nasaux (SPN) et le score de congestion nasale (CN) journalier moyen à la Semaine 24. Dans les deux études portant sur la polypose naso-sinusienne (1 et 2), le traitement par l'omalizumab a montré, entre l'inclusion et la Semaine 24, des améliorations statistiquement significatives du score des polypes nasaux et du score de congestion nasale moyen hebdomadaire plus importantes que chez les patients ayant reçu le placebo. Les résultats des études 1 et 2 portant sur la polypose naso-sinusienne sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8 Variation des scores cliniques des études 1 et 2 portant sur la polypose naso-sinusienne entre l'inclusion et la Semaine 24, et données regroupées

	Étude 1 sur la polypose naso-sinusienne		Étude 2 sur la polypose naso-sinusienne		Résultats regroupés des études sur la polypose naso-sinusienne	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Score de polypose nasale						
Moyenne initiale	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Variation	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
moyenne des MC à la Semaine 24						
Différence (IC 95 %)	-1,14 (-1,59 ; -0,69)		-0,59 (-1,05 ; -0,12)		-0,86 (-1,18 ; -0,54)	
Valeur de <i>p</i>	<0,0001		0,0140		<0,0001	
Moyenne sur 7 jours du score de congestion nasale journalier						
Moyenne initiale	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Variation	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
moyenne des MC à la Semaine 24						
Différence (IC 95 %)	-0,55 (-0,84 ; -0,25)		-0,50 (-0,80 ; -0,19)		-0,52 (-0,73 ; -0,31)	
Valeur de <i>p</i>	0,0004		0,0017		<0,0001	
STSN						
Moyenne initiale	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Variation	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
moyenne des MC à la Semaine 24						
Différence (IC 95 %)	-1,91 (-2,85 ; -0,96)		-2,09 (-3,00 ; -1,18)		-1,98 (-2,63 ; -1,33)	
Valeur de <i>p</i>	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Moyenne initiale	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Variation	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
moyenne des MC à la Semaine 24						
Différence (IC 95 %)	-16,12 (-21,86 ; -10,38)		-15,04 (-21,26 ; -8,82)		-15,36 (-19,57 ; -11,16)	
Valeur de <i>p</i> (DMI = 8,9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Moyenne initiale	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Variation	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
moyenne des MC à la Semaine 24						
Différence (IC 95 %)	3,81 (1,38 ; 6,24)		3,86 (1,57 ; 6,15)		3,84 (2,17 ; 5,51)	
Valeur de <i>p</i>	0,0024		0,0011		<0,0001	

MC = moindres carrés ; IC = intervalle de confiance ; STSN = score total des symptômes nasaux ; SNOT-22 = questionnaire d'évaluation des symptômes naso-sinusiens à 22 items ; UPSIT = score d'identification des odeurs de l'Université de Pennsylvanie ; DMI = différence minimale importante.

Figure 1 Variation moyenne par rapport à l'inclusion du score de congestion nasale et du score de polypose nasale par groupe de traitement dans les études 1 et 2 portant sur la polypose naso-sinusienne



Dans une analyse regroupée pré-spécifiée des traitements de secours (corticoïdes systémiques pendant ≥ 3 jours consécutifs ou polypectomie nasale) utilisés pendant la période de traitement de 24 semaines, la proportion de patients nécessitant un traitement de secours était plus faible dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo (2,3 % contre 6,2 %, respectivement). L'*odds ratio* de l'utilisation d'un traitement de secours dans le groupe omalizumab comparé au groupe placebo était de 0,38 (IC 95 % : 0,10 ; 1,49). Il n'a pas été rapporté de chirurgie naso-sinusienne dans ces études.

L'efficacité et la tolérance à long terme de l'omalizumab chez les patients présentant une polypose naso-sinusienne ayant participé aux études 1 et 2 portant sur la polypose naso-sinusienne ont été évaluées dans une étude clinique d'extension en ouvert. Les données d'efficacité de cette étude suggèrent que le bénéfice clinique obtenu à la Semaine 24 s'est maintenu jusqu'à la Semaine 52. Les données de tolérance étaient globalement cohérentes avec le profil de tolérance connu de l'omalizumab.

Urticaire chronique spontanée

La tolérance et l'efficacité de l'omalizumab ont été démontrées lors de deux études de phase III randomisées, contrôlées versus placebo (études 1 et 2) conduites chez des patients présentant une urticaire chronique spontanée qui restaient symptomatiques malgré un traitement par antihistaminiques anti-H1 à la dose autorisée. Une troisième étude (étude 3) a étudié principalement la tolérance de l'omalizumab chez des patients présentant une urticaire chronique spontanée qui restaient symptomatiques malgré un traitement par des antihistaminiques anti-H1 administrés jusqu'à quatre fois la dose autorisée et des antihistaminiques anti-H2 et/ou traitement par des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes. Les trois études incluaient 975 patients âgés de 12 à 75 ans (moyenne d'âge : 42,3 ans ; 39 patients entre 12 et 17 ans, 54 patients ≥ 65 ans ; 259 hommes et 716 femmes). Tous les patients devaient présenter des symptômes insuffisamment contrôlés, évalués par un score d'activité de l'urticaire hebdomadaire (UAS7, classé de 0 à 42) ≥ 16 , et un score de sévérité du prurit hebdomadaire (qui est un composant de l'UAS7 ; classé de 0 à 21) ≥ 8 pendant les 7 jours précédents la randomisation, malgré l'utilisation d'un antihistaminique pendant au moins 2 semaines auparavant.

Lors des études 1 et 2, les patients avaient respectivement un score de sévérité du prurit hebdomadaire moyen entre 13,7 et 14,5 lors de l'inclusion et un score UAS7 moyen de 29,5 et 31,7. Les patients de l'étude 3 portant sur la tolérance avaient un score de sévérité du prurit hebdomadaire moyen de 13,8 et un score UAS7 moyen de 31,2 lors de l'inclusion. Sur les trois études, les patients ont signalé avoir

reçu en moyenne 4 à 6 médicaments (incluant les antihistaminiques anti-H1) pour traiter les symptômes de l'urticaire chronique spontanée avant l'inclusion dans l'étude. Les patients ont reçu l'omalizumab aux doses de 75 mg, 150 mg ou 300 mg ou le placebo en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant respectivement 24 et 12 semaines lors des études 1 et 2; et 300 mg ou le placebo en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant 24 semaines lors de l'étude 3. Toutes les études comprenaient une période de suivi de 16 semaines sans traitement.

Le critère primaire était la variation du score de sévérité du prurit hebdomadaire entre l'inclusion et la semaine 12. L'omalizumab à la dose de 300 mg a diminué le score de sévérité du prurit hebdomadaire de 8,55 à 9,77 ($p < 0,0001$) par rapport à une diminution de 3,63 à 5,14 pour le placebo (voir le Tableau 9). Des résultats statistiquement significatifs ont par ailleurs été observés avec des taux de répondeurs ayant un UAS7 ≤ 6 (à la semaine 12) qui étaient supérieurs pour les groupes de traitement 300 mg, allant de 52 à 66% ($p < 0,0001$) par rapport à 11 à 19% pour les groupes placebo. La réponse complète (UAS7=0) a été atteinte par 34 à 44% ($p < 0,0001$) des patients traités avec la dose de 300 mg par rapport à 5 à 9% des patients pour les groupes placebo. Les patients des groupes de traitement 300 mg ont atteint la plus importante proportion moyenne de jours sans angioedèmes de la semaine 4 à la semaine 12, (91,0 à 96,1% ; $p < 0,001$) par rapport aux groupes placebo (88,1 à 89,2%). La variation moyenne du DLQI global entre l'inclusion et la semaine 12 pour les groupes de traitement à 300 mg était supérieure ($p < 0,001$) à celle dans le groupe placebo, montrant une amélioration comprise entre 9,7 et 10,3 points comparée à celle comprise entre 5,1 et 6,1 points pour les groupes placebo correspondants.

Tableau 9 Variation du score de sévérité du prurit hebdomadaire entre l'inclusion et la semaine 12, études 1, 2 et 3 (population mITT*)

	Placebo	Omalizumab 300 mg
Etude 1		
N	80	81
Moyenne (Ecart Type)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Différence de la LS moyenne vs. placebo ¹	-	-5,80
IC 95% de la différence	-	-7,49, -4,10
P-value vs. placebo ²	-	<0,0001
Etude 2		
N	79	79
Moyenne (Ecart Type)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Différence de la LS moyenne vs. placebo ¹	-	-4,81
IC 95% de la différence	-	-6,49, -3,13
P-value vs. placebo ²	-	<0,0001
Etude 3		
N	83	252
Moyenne (Ecart Type)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Différence de la LS moyenne vs. placebo ¹	-	-4,52
IC 95% de la différence	-	-5,97, -3,08
P-value vs. placebo ²	-	<0,0001

*Population en intention de traiter modifiée (mITT) : inclus tous les patients ayant été randomisés et ayant reçus au moins une dose du médicament de l'étude

La valeur observée à l'inclusion reportée prospectivement a été utilisée pour attribuer les valeurs manquantes (BOCF).

¹La LS moyenne a été estimée en utilisant le modèle ANCOVA. Les groupes étaient classés sur le score de sévérité du prurit hebdomadaire à l'inclusion (< 13 vs. ≥ 13) et le poids à l'inclusion (< 80 kg vs. ≥ 80 kg).

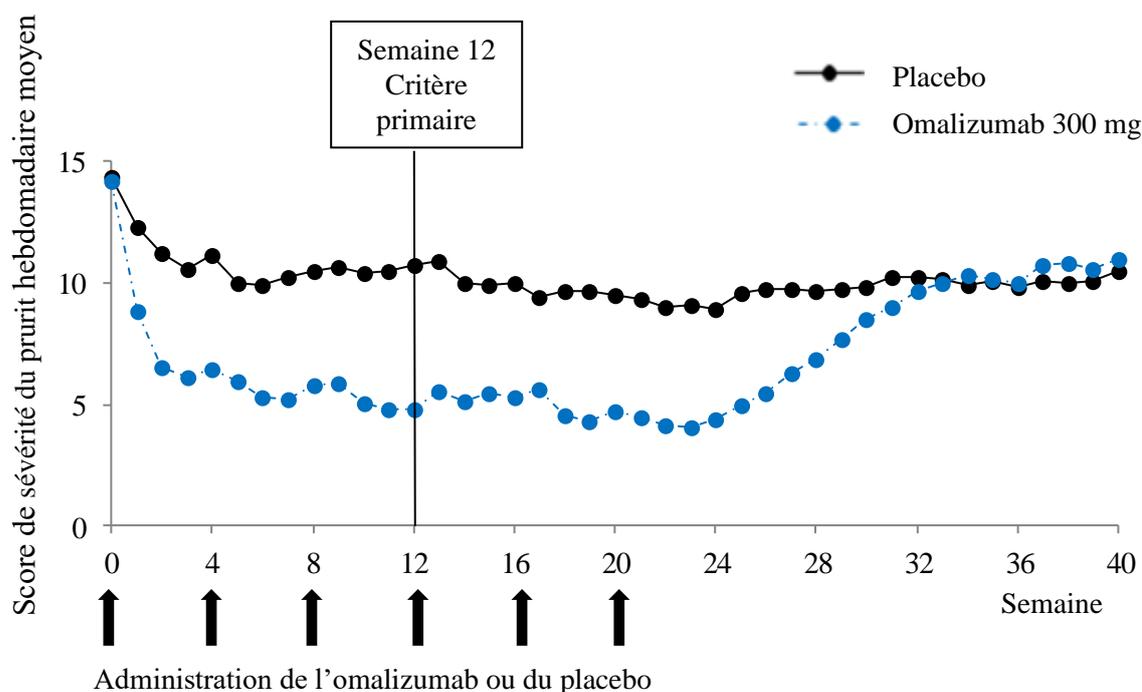
²La p-value est dérivée du t-test ANCOVA.

La Figure 2 ci-dessous montre le score de sévérité du prurit hebdomadaire moyen au cours du temps lors de l'étude 1. Les scores de sévérité du prurit hebdomadaire moyens diminuent avec un effet

maximal autour de la semaine 12 qui est maintenu jusqu'à la semaine 24 de traitement. Les résultats étaient comparables lors de l'étude 3.

Lors des trois études, le score de sévérité du prurit hebdomadaire moyen a augmenté graduellement pendant la période de suivi de 16 semaines sans traitement, en cohérence avec la réapparition des symptômes. Les valeurs moyennes à la fin de la période de suivi étaient similaires au groupe placebo, mais inférieures aux valeurs moyennes respectives lors de l'inclusion.

Figure 1 Score de sévérité du prurit hebdomadaire moyen au cours du temps, étude 1 (population mITT)



Valeur à l'inclusion reportée prospectivement ; mITT=Population en intention de traiter modifiée

L'ensemble des résultats d'efficacité observés à la semaine 24 de traitement étaient comparables à ceux observés à la semaine 12.

Avec la dose 300 mg, lors des études 1 et 3, la diminution moyenne par rapport à l'inclusion du score de sévérité du prurit hebdomadaire était respectivement de 9,8 et 8,6, la proportion de patients présentant un UAS7≤6 était de 61,7% et 55,6%, et la proportion de patients présentant une réponse complète (UAS7=0) était de 48,1% et 42,5%, ($p < 0,0001$ dans tous les cas en comparaison au placebo).

Les données chez les adolescents (12 à 17 ans) inclus dans les essais cliniques représentent un total de 39 patients, parmi lesquels 11 ont reçu la dose de 300 mg. Les résultats pour la dose de 300 mg sont disponibles pour 9 patients à la semaine 12 et pour 6 patients à la semaine 24 ; la réponse au traitement par l'omalizumab a été comparable à celle observée dans la population adulte. La variation moyenne du score de sévérité du prurit hebdomadaire montre une diminution de 8,25 entre l'inclusion et la semaine 12 et une diminution de 8,95 entre l'inclusion et la semaine 24. Les taux de répondeurs sont de 33% à la semaine 12 et de 67% à la semaine 24 pour un UAS7=0, et de 56% à la semaine 12 et de 67% à la semaine 24 pour un UAS7≤6.

Dans une étude de 48 semaines, 206 patients âgés de 12 à 75 ans ont été inclus dans une phase en ouvert de 24 semaines d'omalizumab à la dose de 300 mg toutes les 4 semaines. Les patients répondeurs au traitement pendant cette phase en ouvert étaient ensuite randomisés afin de recevoir la dose de 300 mg d'omalizumab (81 patients) ou le placebo (53 patients) toutes les 4 semaines pour 24 semaines supplémentaires.

Parmi les patients traités par omalizumab pendant 48 semaines, 21% ont présenté une aggravation clinique (score UAS7 ≥ 12 pendant au moins 2 semaines consécutives après la randomisation entre les semaines 24 et 28), contre 60,4% des patients traités par placebo à la semaine 48 (différence -39,4%, $p < 0,0001$, IC à 95% : -54,5%, -22,5%).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'omalizumab a été étudiée chez des patients adultes et adolescents présentant un asthme allergique ainsi que chez des patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne et des patients adultes et adolescents présentant une urticaire chronique spontanée. Les caractéristiques pharmacocinétiques générales de l'omalizumab sont similaires dans ces populations de patients.

Absorption

Après administration sous-cutanée, l'omalizumab est absorbé avec une biodisponibilité absolue moyenne de 62%. Après l'administration d'une dose sous-cutanée unique chez des patients asthmatiques adultes ou adolescents ou présentant une urticaire chronique spontanée l'omalizumab a été absorbé lentement, les concentrations sériques maximales étant atteintes en 6 à 8 jours en moyenne. Chez les patients asthmatiques, après administration de doses répétées d'omalizumab, les aires sous la courbe de la concentration sérique entre J0 et J14 à l'état d'équilibre ont été jusqu'à 6 fois supérieures à celles observées après l'administration de la première dose.

La pharmacocinétique de l'omalizumab est linéaire aux doses supérieures à 0,5 mg/kg. Après administration de doses à 75 mg, 150 mg ou 300 mg toutes les 4 semaines chez des patients atteints d'urticaire chronique spontanée, les concentrations sériques minimales d'omalizumab ont augmenté proportionnellement à la dose administrée.

Les profils des concentrations sériques d'omalizumab en fonction du temps sont apparus superposables lors de l'administration de Xolair avec la présentation sous forme lyophilisée et Xolair avec la présentation sous forme solution injectable.

Distribution

In vitro, l'omalizumab forme des complexes de taille limitée avec les IgE. Il n'a pas été observé, *in vitro* ou *in vivo*, de complexes précipitants ni la formation de complexes de poids moléculaire supérieur à un million de daltons. La pharmacocinétique de population montre que la distribution de l'omalizumab est similaire chez les patients présentant un asthme allergique et les patients atteints d'urticaire chronique spontanée. Le volume apparent de distribution observé chez les patients asthmatiques après l'administration sous-cutanée a été de 78 ± 32 ml/kg de poids corporel.

Élimination

L'élimination de l'omalizumab fait intervenir des processus d'élimination des IgG ainsi qu'une élimination par une fixation spécifique et la formation de complexes avec les IgE. L'élimination hépatique des IgG fait intervenir une dégradation par le système réticulo-endothélial et les cellules endothéliales. Les IgG sont également éliminées sous forme inchangée dans la bile. Chez les patients asthmatiques, la demi-vie d'élimination sérique de l'omalizumab a été en moyenne de 26 jours, avec une élimination apparente de $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/jour en moyenne. A un poids corporel double correspond une élimination apparente double. Chez les patients atteints d'urticaire chronique spontanée, les simulations pharmacocinétiques de population ont montré que la demi-vie d'élimination de l'omalizumab sérique à l'état d'équilibre était en moyenne de 24 jours et la clairance apparente à l'état d'équilibre pour un patient pesant 80 kg était de 3,0 ml/kg/jour.

Caractéristiques dans différentes populations de patients

Âge, race/origine ethnique, sexe, Indice de Masse Corporelle

Patients présentant un asthme allergique et une polypose naso-sinusienne

La pharmacocinétique de population de l'omalizumab a été analysée afin d'évaluer les effets des caractéristiques démographiques. Les analyses de ces données limitées suggèrent qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge (6-76 ans pour les patients présentant un asthme allergique ; 18 à 75 ans pour les patients présentant une polypose naso-sinusienne), de la race/origine ethnique, du sexe ou de l'indice de masse corporelle (voir rubrique 4.2).

Patients présentant une urticaire chronique spontanée

Les effets des caractéristiques démographiques et des autres facteurs sur l'exposition à l'omalizumab ont été évalués par une pharmacocinétique de population. Par ailleurs, les effets des covariables ont été évalués en analysant la relation entre les concentrations d'omalizumab et les réponses cliniques. Ces analyses suggèrent qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'urticaire chronique spontanée en fonction de l'âge (12-75 ans), de la race/origine ethnique, du sexe, du poids corporel, de l'indice de masse corporelle, du taux d'IgE de départ, des anticorps anti-FcεRI ou de l'administration concomitante d'antihistaminiques anti-H2 ou d'antagonistes des récepteurs aux leucotriènes.

Insuffisance rénale et hépatique

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique ou pharmacodynamique chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques atteints d'asthme allergique ou d'urticaire chronique spontanée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

La sécurité de l'omalizumab a été étudiée chez le singe *Cynomolgus*, chez lequel l'omalizumab se fixe aux IgE avec une affinité similaire à celle observée chez l'homme. Des anticorps dirigés contre l'omalizumab ont été détectés chez certains singes après administration sous-cutanée ou intraveineuse répétée. Il n'a toutefois pas été observé de toxicité apparente telle qu'une maladie à complexes immuns ou une cytotoxicité dépendante du complément. Il n'a pas été mis en évidence de réponse anaphylactique par dégranulation des mastocytes chez le singe *Cynomolgus*.

L'administration chronique d'omalizumab à des doses allant jusqu'à 250 mg/kg (soit au moins 14 fois la dose thérapeutique recommandée la plus élevée en mg/kg conformément à la table de détermination de la dose recommandée) a été bien tolérée chez les primates non humains (animaux adultes et juvéniles), à l'exception d'une diminution dose-dépendante et âge-dépendante des plaquettes, avec une sensibilité accrue chez les animaux jeunes. La concentration sérique nécessaire pour atteindre une diminution de 50% du nombre de plaquettes par rapport au nombre initial chez le singe *Cynomolgus* adulte a été environ 4 à 20 fois plus élevée que la concentration sérique maximale prévue en pratique clinique. Par ailleurs, une hémorragie aiguë et une inflammation ont été observées au site d'injection chez le singe *Cynomolgus*.

Aucune étude conventionnelle de carcinogénicité n'a été conduite avec l'omalizumab.

Dans les études de reproduction conduites chez le singe *Cynomolgus*, des doses sous-cutanées allant jusqu'à 75 mg/kg par semaine (soit au moins 8 fois la dose thérapeutique recommandée la plus élevée en mg/kg sur une période de 4 semaines) n'ont pas provoqué de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité en cas d'administration pendant toute la durée de l'organogenèse et il n'a pas été mis en évidence d'effets délétères sur la croissance fœtale ou néonatale en cas d'administration en fin de gestation, pendant la mise bas et pendant l'allaitement.

L'omalizumab passe dans le lait maternel chez le singe *Cynomolgus*. Les taux d'omalizumab retrouvés dans le lait ont représenté 0,15% de la concentration sérique maternelle.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorhydrate d'arginine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Histidine
Polysorbate 20
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments

6.3 Durée de conservation

18 mois.

Le produit peut être gardé pendant un total de 48 heures à 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Xolair 150 mg solution injectable en seringue préremplie (aiguille sertie de calibre 26 gauge, protège seringue violet)

Xolair 150 mg solution injectable en seringue préremplie est fourni sous forme d'une solution de 1 ml dans un corps de seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille sertie de calibre 26 gauge (en acier inoxydable), un bouchon de piston (de type I) et un capuchon de l'aiguille.

Conditionnement : boîte contenant 1 seringue préremplie, ainsi que des conditionnements multiples contenant 4 (4 x 1) ; 6 (6 x 1) ou 10 (10 x 1) seringues préremplies.

Xolair 150 mg solution injectable en seringue préremplie (aiguille sertie de calibre 27 gauge, piston violet)

Xolair 150 mg solution injectable en seringue préremplie est fourni sous forme d'une solution de 1 ml dans un corps de seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille sertie de calibre 27 gauge (en acier inoxydable), un bouchon de piston (de type I) et un capuchon de l'aiguille.

Conditionnement : boîte contenant 1 seringue préremplie, ainsi que des conditionnements multiples contenant 3 (3 x 1) ou 6 (6 x 1) seringues préremplies.

Xolair 300 mg solution injectable en seringue préremplie

Xolair 300 mg solution injectable en seringue préremplie est fourni sous forme d'une solution de 2 ml dans un corps de seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille sertie de calibre 27 gauge (en acier inoxydable), un bouchon de piston (de type I) et un capuchon de l'aiguille.

Conditionnement : boîte contenant 1 seringue préremplie, ainsi que des conditionnements multiples contenant 3 (3 x 1) ou 6 (6 x 1) seringues préremplies.

Xolair 150 mg solution injectable en stylo prérempli

Xolair 150 mg solution injectable en stylo prérempli est fourni sous forme d'une solution de 1 ml dans un corps de stylo prérempli (verre de type I) avec une aiguille sertie de calibre 27 gauge (en acier inoxydable), un bouchon de piston (de type I) et un capuchon de l'aiguille.

Conditionnement : boîte contenant 1 stylo prérempli, ainsi que des conditionnements multiples contenant 3 (3 x 1), 6 (6 x 1) ou 10 (10 x 1) stylos préremplis.

Xolair 300 mg solution injectable en stylo prérempli

Xolair 300 mg solution injectable en stylo prérempli est fourni sous forme d'une solution de 2 ml dans un corps de stylo prérempli (verre de type I) avec une aiguille sertie de calibre 27 gauge (en acier inoxydable), un bouchon de piston (de type I) et un capuchon de l'aiguille.

Conditionnement : boîte contenant 1 stylo prérempli, ainsi que des conditionnements multiples contenant 3 (3 x 1) ou 6 (6 x 1) stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Seringue préremplie

La seringue préremplie à usage unique est destinée à un usage individuel. Elle doit être sortie du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection afin qu'elle puisse atteindre la température ambiante.

Stylo prérempli

Le stylo prérempli à usage unique est destiné à un usage individuel. Il doit être sorti du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection afin qu'il puisse atteindre la température ambiante.

Instructions pour l'élimination

Jeter immédiatement la seringue usagée ou le stylo usagé dans un collecteur pour objets tranchants.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Xolair 150 mg solution injectable en seringue préremplie

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 solution injectable en seringue préremplie

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

Xolair 150 mg solution injectable en stylo prérempli

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

Xolair 300 mg solution injectable en stylo prérempli

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 octobre 2005

Date du dernier renouvellement : 22 juin 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 75 mg poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 75 mg d'omalizumab*.

Après reconstitution, un flacon contient 125 mg/ml d'omalizumab (75 mg dans 0,6 ml).

*L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit sur une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (CHO) (mammifères) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable

Poudre : lyophilisat de couleur blanche à blanc cassé

Solvant : solution claire et incolore

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Asthme allergique

Xolair est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans).

Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants (voir rubrique 4.2).

Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)

Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80% de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

Enfants (de 6 ans à moins de 12 ans)

Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

Polypose naso-sinusienne

Xolair est indiqué, en traitement additionnel aux corticoïdes intranasaux, dans le traitement de la polypose naso-sinusienne sévère chez les adultes (à partir de 18 ans) insuffisamment contrôlés par les corticoïdes intranasaux.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme persistant sévère ou de la polypose naso-sinusienne.

Posologie

La posologie suit les mêmes principes en cas d'asthme allergique et de polypose naso-sinusienne. La dose et la fréquence d'administration adaptées d'omalizumab pour ces maladies sont déterminées en fonction du taux initial d'IgE (UI/ml), mesuré avant le début du traitement, et du poids corporel (kg). Le taux d'IgE du patient devra être déterminé avant l'administration de la première dose par l'une des méthodes disponibles de dosage des IgE sériques totales afin de définir la dose à administrer. En fonction de ces mesures, une dose de 75 à 600 mg d'omalizumab en 1 à 4 injections pourra être nécessaire lors de chaque administration.

Les patients présentant un asthme allergique et un taux initial d'IgE inférieur à 76 UI/ml sont moins susceptibles de tirer un bénéfice du traitement (voir rubrique 5.1). Les médecins prescripteurs devront s'assurer que les patients adultes et adolescents chez qui le taux d'IgE est inférieur à 76 UI/ml ainsi que les enfants (de 6 ans à moins de 12 ans) chez qui le taux d'IgE est inférieur à 200 UI/ml ont une réactivité significative *in vitro* (RAST) à un allergène perannuel avant de débiter le traitement.

Voir le Tableau 1 pour la table de conversion et les tableaux 2 et 3 pour les tables de détermination de la dose.

Les patients dont le taux initial d'IgE ou le poids corporel (kg) sont en dehors des valeurs limites figurant dans la table de détermination de la dose ne doivent pas être traités par l'omalizumab.

La dose maximale recommandée est de 600 mg d'omalizumab toutes les deux semaines.

Tableau 1 Correspondance de la dose pour chaque administration en nombre de flacons, nombre d'injections et volume total à injecter

Dose (mg)	Nombre de flacons		Nombre d'injections	Volume total à injecter (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = volume maximal de produit par flacon de Xolair 75 mg.

^b 1,2 ml = volume maximal de produit par flacon de Xolair 150 mg.

^c ou utiliser 0,6 ml prélevé dans un flacon de Xolair 150 mg.

Tableau 2 ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES. Doses d'omalizumab (milligrammes par dose) administrées par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1 000										
>1 000-1 100										

ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES : VOIR TABLEAU 3

*Les essais pivots conduits dans la polyposse naso-sinusienne n'ont pas étudié l'effet de Xolair chez les patients dont le poids corporel était inférieur à 30 kg.

Tableau 3 ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES. Doses d’omalizumab (milligrammes par dose) administrées par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES : VOIR TABLEAU 2									
>100-200										
>200-300										
>300-400										
>400-500										
>500-600										
>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	Les données sont insuffisantes pour recommander une posologie				
>1 200-1 300	300	375	450	525						
>1 300-1 500	300	375	525	600						

*Les essais pivots conduits dans la polypose naso-sinusienne n’ont pas étudié l’effet de Xolair chez les patients dont le poids corporel était inférieur à 30 kg.

Durée du traitement, surveillance et adaptations posologiques

Asthme allergique

Xolair est destiné à un traitement à long terme. Les études cliniques ont démontré qu’un délai d’au moins 12 à 16 semaines peut être nécessaire pour bénéficier de l’efficacité du traitement. Après 16 semaines de traitement, l’efficacité du traitement devra être réévaluée par le médecin avant de poursuivre les injections. La décision de poursuivre le traitement après ces 16 semaines, ou par la suite, se basera sur l’observation d’une amélioration significative du contrôle de l’asthme (voir rubrique 5.1, Evaluation globale de l’efficacité du traitement par le médecin).

Polypose naso-sinusienne

Dans les essais cliniques portant sur la polypose naso-sinusienne, des variations du score de polypose nasale (SPN) et du score de congestion nasale (CN) ont été observées à 4 semaines. La nécessité de poursuivre le traitement devra être réévaluée périodiquement en fonction de la sévérité de la maladie et du niveau de contrôle des symptômes.

Asthme allergique et polypose naso-sinusienne

L'arrêt du traitement entraîne généralement un retour à des taux élevés d'IgE circulantes et des symptômes associés. Les taux d'IgE totales peuvent être élevés au cours du traitement et peuvent le rester jusqu'à un an après l'arrêt du traitement. Par conséquent, un nouveau dosage du taux d'IgE au cours du traitement ne peut pas être utilisé pour déterminer les doses à administrer. Après une interruption de traitement de moins d'un an, la dose à administrer sera déterminée sur la base du taux d'IgE sériques mesuré lors de la détermination de la dose initiale. Si le traitement a été interrompu pendant un an ou plus, un nouveau dosage du taux d'IgE sériques totales pourra être réalisé pour déterminer la dose à administrer.

En cas de variation importante du poids corporel, les doses devront être réajustées (voir tableaux 2 et 3).

Populations particulières

Sujet âgé (65 ans et plus)

Les données disponibles sur l'utilisation de l'omalizumab chez le patient âgé de plus de 65 ans sont limitées, mais aucun élément ne suggère que les patients âgés aient besoin d'une dose différente de celle utilisée chez les patients adultes plus jeunes.

Insuffisance rénale ou hépatique

La pharmacocinétique de l'omalizumab n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La clairance de l'omalizumab aux doses utilisées en thérapeutique clinique faisant intervenir essentiellement le système réticulo-endothélial (SER), il est improbable qu'elle soit altérée par une insuffisance rénale ou hépatique. Même si aucune adaptation particulière de la posologie n'est préconisée pour ces patients, l'omalizumab doit être administré avec prudence (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Dans l'asthme allergique, la sécurité et l'efficacité de l'omalizumab chez les patients âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Dans la polypose naso-sinusienne, la sécurité et l'efficacité de l'omalizumab chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Réservé uniquement à l'administration par voie sous-cutanée. L'omalizumab ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Les doses supérieures à 150 mg (tableau 1) doivent être réparties sur au moins deux sites d'injection.

Xolair poudre et solvant pour solution injectable est destiné à être administré par un professionnel de santé uniquement.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 et la rubrique « Information à l'intention des professionnels de santé » de la notice.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Général

L'omalizumab n'est pas indiqué dans le traitement des exacerbations aiguës de l'asthme, du bronchospasme aigu ou de l'asthme aigu grave.

L'omalizumab n'a pas été étudié chez les patients présentant un syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E ou une aspergillose bronchopulmonaire allergique ou pour la prévention des réactions anaphylactiques, y compris celles provoquées par une allergie alimentaire, une dermatite atopique, ou une rhinite allergique. L'omalizumab n'est pas indiqué pour le traitement de ces affections.

Le traitement par l'omalizumab n'a pas été étudié chez les patients atteints de maladies auto-immunes ou à complexes immuns ni chez ceux présentant une insuffisance rénale ou hépatique préexistante (voir rubrique 4.2). Il conviendra d'être prudent en cas d'administration de l'omalizumab chez ce type de patients.

L'arrêt brutal de la corticothérapie systémique ou inhalée après l'initiation du traitement par l'omalizumab dans l'asthme allergique ou la polyposse naso-sinusienne n'est pas recommandé. La diminution des corticoïdes devra être réalisée de façon progressive et sous surveillance médicale.

Troubles du système immunitaire

Réactions allergiques de type I

Des réactions allergiques locales ou systémiques de type I, avec possibilité de réaction anaphylactique et de chocs anaphylactiques, peuvent apparaître au cours d'un traitement par l'omalizumab, même après une longue période de traitement. Toutefois, la plupart de ces réactions sont survenues dans les deux heures suivant la première injection d'omalizumab ou les injections suivantes mais certaines de ces réactions sont apparues au-delà de 2 heures et même au-delà de 24h après l'injection. La majorité des réactions anaphylactiques sont survenues avec les 3 premières doses d'omalizumab. Des antécédents de réactions anaphylactiques non liées à l'administration d'omalizumab constituent un facteur de risque de réaction anaphylactique à l'omalizumab. Par conséquent, les injections d'omalizumab devront toujours être réalisées en s'assurant de la possibilité d'avoir accès dans l'immédiat aux médicaments adaptés en cas de survenue de réactions anaphylactiques. Si une réaction anaphylactique ou autre réaction allergique grave survient, l'administration d'omalizumab doit être immédiatement arrêtée, et un traitement adapté doit être instauré. Les patients doivent être informés que de telles réactions peuvent survenir, et de la nécessité dans ce cas de consulter un médecin en urgence.

Des anticorps anti-omalizumab ont été détectés chez un faible nombre de patients dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). La signification clinique des anticorps dirigés contre l'omalizumab n'est pas totalement élucidée.

Maladie sérique

Une maladie sérique et des réactions de type maladie sérique, qui sont des réactions allergiques retardées de type III, ont été observées chez des patients traités par des anticorps monoclonaux humanisés dont fait partie l'omalizumab. Le mécanisme physiopathologique suggéré comprend la formation et le dépôt de complexes immuns en raison de l'apparition d'anticorps dirigés contre l'omalizumab. La survenue a généralement lieu 1-5 jours après l'administration de la première injection ou des injections suivantes, également après une longue durée de traitement. Les symptômes suggérant une maladie sérique comprennent une arthrite/arthralgie, un rash (urticaire ou autres formes), une fièvre et une lymphadénopathie. Les antihistaminiques et les corticoïdes peuvent être utiles pour prévenir ou traiter ce trouble, et il doit être conseillé aux patients de signaler tout symptôme suspect.

Syndrome de Churg-Strauss et syndrome hyper-éosinophilique

Rarement, des patients atteints d'asthme sévère peuvent présenter un syndrome hyper-éosinophilique systémique ou une vascularite d'hypersensibilité granulomateuse à éosinophile (syndrome de Churg-

Strauss), nécessitant dans les deux cas une corticothérapie par voie systémique.

Dans de rares cas, les patients recevant des traitements antiasthmatiques, dont fait partie l'omalizumab, peuvent présenter ou développer une hyperéosinophilie systémique et une vascularite. Ces événements sont généralement associés à une diminution du traitement par corticoïdes oraux en cours.

L'apparition chez ces patients d'une hyperéosinophilie marquée, d'un rash lié à une vascularite, d'une aggravation des symptômes respiratoires, d'anomalies au niveau des sinus paranasaux, de complications cardiaques et/ou de neuropathies seront des signes d'alertes pour le médecin.

Une interruption de l'omalizumab doit être envisagée dans tous les cas graves de troubles du système immunitaire tels que décrits ci-dessus.

Infestations parasitaires (helminthiases)

Les IgE pourraient être impliquées dans la réponse immunologique à certaines infestations par les helminthes. Chez des patients exposés de façon chronique au risque d'infestation par les helminthes, un essai contrôlé contre placebo a montré une légère augmentation du taux d'infestation dans le groupe traité par l'omalizumab, sans que soit mis en évidence de modification de l'évolution, de la sévérité, ni de la réponse au traitement. Le taux d'infestation par les helminthes au cours du programme clinique, qui n'a pas été conçu pour détecter ce type de risque, a été inférieur à 1 pour 1 000 patients. Néanmoins, la prudence est recommandée chez les patients exposés au risque d'infestation par les helminthes, notamment en cas de séjour en zone d'endémie. Si les patients ne répondent pas au traitement anti-helminthique recommandé, l'arrêt de l'omalizumab devra être envisagé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les IgE pouvant être impliquées dans la réponse immunologique à certaines infestations par des helminthes, l'omalizumab peut, de façon indirecte, réduire l'efficacité des médicaments utilisés dans le traitement des infestations à helminthes ou à d'autres parasites (voir rubrique 4.4).

Les enzymes du cytochrome P450, les pompes à efflux et les mécanismes liés à la fixation protéique n'interviennent pas dans l'élimination de l'omalizumab ; le risque d'interactions est donc faible. Aucune étude d'interaction avec des médicaments ou des vaccins n'a été effectuée avec l'omalizumab. Il n'est pas attendu de risque d'interactions pharmacologiques avec les médicaments habituellement prescrits dans le traitement de l'asthme ou de la polypose naso-sinusienne.

Asthme allergique

Lors des études cliniques, l'omalizumab a été fréquemment utilisé en association avec des corticoïdes inhalés et oraux, des bêta-agonistes inhalés à courte durée d'action et à longue durée d'action, des anti-leucotriènes, des théophyllines et des antihistaminiques oraux. Il n'a pas été mis en évidence de modification du profil de tolérance de l'omalizumab en cas d'administration de ces médicaments antiasthmatiques d'utilisation courante. On dispose de données limitées sur l'utilisation de l'omalizumab en association avec une immunothérapie spécifique (désensibilisation). Dans une étude clinique au cours de laquelle l'omalizumab a été administré de façon concomitante avec une immunothérapie spécifique, la sécurité et l'efficacité de l'omalizumab en association avec cette immunothérapie n'ont pas été différentes de celles de l'omalizumab administré seul.

Polypose naso-sinusienne

Lors des études cliniques, l'omalizumab a été utilisé en association avec de la mométasone en pulvérisation nasale conformément au protocole. Les autres médicaments concomitants fréquemment utilisés étaient notamment d'autres corticoïdes intranasaux, des bronchodilatateurs, des

antihistaminiques, des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, des agonistes adrénergiques/sympathomimétiques et des anesthésiques locaux nasaux. Il n'a pas été mis en évidence de modification du profil de tolérance de l'omalizumab en cas d'administration concomitante de ces médicaments d'utilisation courante.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des données limitées chez les femmes enceintes (entre 300 et 1 000 cas de grossesse) issues d'un registre de grossesse et des notifications spontanées depuis la commercialisation, indiquent l'absence de malformation et de toxicité fœtale / néonatale. Une étude prospective portant sur un registre de grossesse (EXPECT) concernant 250 femmes enceintes asthmatiques exposées à l'omalizumab, a montré que la prévalence des anomalies congénitales majeures était similaire (8,1% vs. 8,9%) chez les patientes dans l'étude EXPECT et des patientes asthmatiques (asthme modéré à sévère). L'interprétation des données doit rester prudente en raison des limites méthodologiques de l'étude, notamment la petite taille de l'échantillon et l'absence de randomisation.

L'omalizumab traverse la barrière placentaire. Cependant, les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'omalizumab a été associé à des diminutions âge-dépendantes des plaquettes sanguines chez les primates non humains, avec une sensibilité relative accrue chez les animaux jeunes (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de l'omalizumab peut être envisagée pendant la grossesse si elle est cliniquement justifiée.

Allaitement

Les immunoglobulines G (IgG) sont présentes dans le lait maternel, par conséquent, il est attendu que l'omalizumab soit présent dans le lait maternel. Les données disponibles chez les primates non humains ont mis en évidence l'excrétion de l'omalizumab dans le lait (voir rubrique 5.3).

L'étude EXPECT, portant sur 154 nourrissons exposés à l'omalizumab pendant la grossesse et pendant l'allaitement, n'a pas révélé d'effet indésirable chez le nourrisson allaité. L'interprétation des données doit rester prudente en raison des limites méthodologiques de l'étude, notamment la petite taille de l'échantillon et l'absence de randomisation.

Les protéines des immunoglobulines G administrées par voie orale subissent une protéolyse intestinale et ont une faible biodisponibilité. Aucun effet n'est attendu chez les nouveau-nés / nourrissons allaités. Par conséquent, l'utilisation de l'omalizumab peut être envisagée pendant l'allaitement si elle est cliniquement justifiée.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant le retentissement de l'omalizumab sur la fécondité humaine. Dans les études de la fécondité réalisées chez les primates non humains incluant une observation après accouplement, il n'a pas été observé d'altération de la fécondité chez les mâles ou les femelles chez qui l'omalizumab a été administré en doses répétées jusqu'à 75 mg/kg. En outre, il n'a pas été observé d'effet génotoxique dans une étude spécifique de génotoxicité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'omalizumab n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Asthme allergique et polypose naso-sinusienne

Résumé du profil de tolérance

Lors des essais cliniques conduits dans l'asthme allergique chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des maux de tête et des réactions au site d'injection, notamment une douleur, un gonflement, un érythème et un prurit au site d'injection. Dans les études cliniques menées chez des enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées, une fièvre et des douleurs abdominales hautes. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère ou modérée. Lors des essais cliniques conduits dans la polypose naso-sinusienne chez des patients âgés d'au moins 18 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des maux de tête, des étourdissements, des arthralgies, des douleurs abdominales hautes et des réactions au site d'injection.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 4 décrit par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence, les effets indésirables signalés lors des essais cliniques pour la population globale traitée par Xolair pour un asthme allergique et une polypose naso-sinusienne et analysée pour la tolérance. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les catégories de fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Les effets indésirables rapportés après commercialisation sont mentionnés sous la rubrique fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 4 Effets indésirables dans l'asthme allergique et la polypose naso-sinusienne

Infections et infestations	
Peu fréquent	Pharyngite
Rare	Infestation parasitaire
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Thrombopénie idiopathique, y compris cas sévères
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction anaphylactique, autres réactions allergiques graves, apparition d'anticorps anti-omalizumab
Fréquence indéterminée	Maladie sérique, pouvant comprendre fièvre et lymphadénopathie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête*
Peu fréquent	Syncope, paresthésies, somnolence, étourdissements [#]
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Bronchospasme allergique, toux
Rare	Œdème du larynx
Fréquence indéterminée	Vascularite granulomateuse d'hypersensibilité (exemple syndrome de Churg-Strauss)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales hautes**.#
Peu fréquent	Signes et symptômes dyspeptiques, diarrhées, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Photosensibilité, urticaire, éruption cutanée, prurit
Rare	Angioedèmes
Fréquence indéterminée	Alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie [†]
Rare	Lupus érythémateux disséminé (LED)

Fréquence indéterminée	Myalgie, gonflement des articulations
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre**
Fréquent	Réactions au site d'injection telles que gonflement, érythème, douleur, prurit
Peu fréquent	Syndrome pseudo-grippal, gonflement au niveau des bras, prise de poids, fatigue

* : Très fréquent chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans

** : Chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans

: Fréquent dans les essais portant sur la polypose naso-sinusienne

† : Fréquence indéterminée dans les essais portant sur l'asthme allergique

Description d'effets indésirables sélectionnés

Affections du système immunitaire

Pour plus d'informations, voir rubrique 4.4.

Anaphylaxie

Les réactions anaphylactiques rapportées lors des essais cliniques ont été rares. Toutefois, une recherche dans la base de données de Pharmacovigilance a permis d'identifier un total de 898 cas d'anaphylaxie rapportés depuis la commercialisation. L'exposition dans la population étant estimée à 566 923 patients-année, le taux de notification est d'environ 0,20 %.

Evènements thromboemboliques artériels

Dans les études cliniques contrôlées et au cours d'analyses intermédiaires d'une étude observationnelle, un déséquilibre numérique des évènements thromboemboliques artériels a été observé. La définition du critère composite "évènements thromboemboliques artériels" comprenait : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, angor instable et décès d'origine cardiovasculaire (y compris les décès de cause inconnue). Dans l'analyse finale de l'étude observationnelle, l'incidence des évènements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 7,52 (115/15 286 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 5,12 (51/9 963 patients-année) pour les patients du groupe contrôle. Dans une analyse multivariée contrôlant les facteurs de risque cardiovasculaires associés, le rapport de risque était de 1,32 (intervalle de confiance à 95%, 0,91-1,91). Dans une analyse séparée d'études cliniques regroupées, incluant toutes les études randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, d'une durée de 8 semaines ou plus, l'incidence des évènements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 2,69 (5/1 856 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 2,38 (4/1 680 patients-année) pour les patients du groupe placebo (risque relatif 1,13, intervalle de confiance à 95%, 0,24-5,71).

Plaquettes

Lors des essais cliniques, peu de patients ont présenté un nombre de plaquettes inférieur à la limite inférieure de la normale du laboratoire. Des cas isolés de thrombopénie idiopathique, y compris des cas sévères, ont été rapportés après commercialisation.

Infestations parasitaires

Chez des patients exposés de façon chronique au risque d'infestation par les helminthes, un essai contrôlé contre placebo a montré une légère augmentation, non statistiquement significative, du taux d'infestation parasitaire dans le groupe traité par l'omalizumab. L'évolution, la sévérité et la réponse au traitement des infestations n'ont pas été modifiées (voir rubrique 4.4).

Lupus érythémateux disséminé

Des cas de lupus érythémateux disséminé (LED) ont été rapportés au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation de Xolair, chez des patients présentant un asthme modéré à sévère ou une urticaire chronique spontanée. Le mécanisme impliqué dans la survenue de LED n'est pas totalement établi.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

La dose maximale tolérée de Xolair n'est pas établie. Des doses intraveineuses uniques allant jusqu'à 4 000 mg ont été administrées à des patients sans manifestation de toxicité dose-limitante. La dose cumulée la plus élevée administrée à des patients a été de 44 000 mg sur une période de 20 semaines et cette dose n'a entraîné aucun effet indésirable aigu.

Si un surdosage est suspecté, le patient doit être surveillé pour détecter tout signe ou symptôme anormal. Un traitement médical approprié sera instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, autres médicaments systémiques utilisés dans les maladies respiratoires obstructives, Code ATC : R03DX05

Mécanisme d'action

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique dite de l'ADN recombinant, qui se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E (IgE) humaines et empêche la fixation des IgE aux FcεRI (récepteurs de haute affinité des IgE) sur les basophiles et les mastocytes, réduisant ainsi la quantité d'IgE circulantes pouvant déclencher la chaîne de réactions allergiques. L'anticorps est une IgG1 kappa obtenue par la fusion d'une région d'origine humaine avec des régions de complémentarité se fixant aux IgE et provenant d'un anticorps murin.

Le traitement des sujets atopiques par l'omalizumab a entraîné un phénomène de rétrocontrôle à l'origine de la diminution des récepteurs FcεRI présents à la surface des basophiles. L'omalizumab inhibe l'inflammation médiée par les IgE, comme le montrent la réduction des éosinophiles sanguins et tissulaires et celle des médiateurs de l'inflammation, notamment IL-4, IL-5 et IL-13, produits par les cellules de l'immunité innée et adaptative et les cellules non immunitaires.

Effets pharmacodynamiques

Asthme allergique

La libération d'histamine *in vitro* à partir de basophiles isolés chez des sujets traités par l'omalizumab a été réduite d'environ 90% après stimulation par un allergène par rapport aux valeurs pré-thérapeutiques.

Lors des études cliniques chez des patients présentant un asthme allergique, une diminution dose-dépendante des taux d'IgE sériques circulantes a été observée dans un délai d'une heure après l'administration de la première dose et ils se sont maintenus au même niveau entre les doses. Un an après l'arrêt du traitement par l'omalizumab, les taux d'IgE étaient revenus aux niveaux pré-thérapeutiques, sans effet rebond après le sevrage du médicament.

Polypose naso-sinusienne

Lors des études cliniques chez des patients présentant une polypose naso-sinusienne, le traitement par l'omalizumab a entraîné une réduction des taux sériques d'IgE circulantes (environ 95 %) et une augmentation des taux sériques d'IgE totales, avec une intensité similaire à celle observée chez les

patients présentant un asthme allergique. Les taux sériques d'IgE totales ont augmenté en raison de la formation de complexes omalizumab-IgE dont la vitesse d'élimination est plus lente que celle des IgE circulantes.

Efficacité et sécurité cliniques

Asthme allergique

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

L'efficacité et la tolérance de l'omalizumab ont été démontrées dans une étude de 28 semaines, en double aveugle, contrôlée contre placebo (Etude 1) conduite chez 419 patients atteints d'asthme allergique sévère, âgés de 12 à 79 ans, ayant une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS 40-80% des valeurs prédites) et dont les symptômes de l'asthme étaient mal contrôlés en dépit d'une corticothérapie inhalée à fortes doses plus un bêta2-agoniste à longue durée d'action. Les patients éligibles avaient présenté de multiples exacerbations de l'asthme ayant nécessité une corticothérapie systémique ou avaient été hospitalisés ou s'étaient présentés dans un service d'urgences en raison d'une exacerbation sévère de l'asthme au cours de l'année précédente malgré un traitement continu par corticothérapie inhalée à fortes doses et un bêta2-agoniste à longue durée d'action. L'omalizumab ou un placebo a été administré par voie sous-cutanée en addition à un traitement par >1 000 microgrammes de dipropionate de béclométhasone (ou équivalent) plus un bêta2-agoniste à longue durée d'action. Les traitements de fond par corticoïde oral, théophylline et anti-leucotriènes étaient autorisés (respectivement 22%, 27% et 35% des patients).

La fréquence des exacerbations de l'asthme nécessitant des cures de corticothérapie systémique a constitué le critère principal d'évaluation. L'omalizumab a réduit la fréquence des exacerbations de l'asthme de 19% ($p=0,153$). Les autres critères, pour lesquels une différence statistiquement significative ($p<0,05$) en faveur de l'omalizumab a été retrouvée, étaient notamment la réduction des exacerbations sévères (définie par une réduction de la fonction pulmonaire à moins de 60% de la meilleure fonction pulmonaire individuelle et la nécessité d'une corticothérapie systémique), la réduction des consultations d'urgence dues à l'asthme (comprenant hospitalisations, présentations dans un service d'urgences et consultations non prévues chez le médecin) et, l'amélioration de l'évaluation globale par le médecin de l'efficacité du traitement, de la qualité de vie liée à l'asthme, des symptômes de l'asthme et de la fonction pulmonaire.

Dans une analyse de sous-groupe, la probabilité de tirer un bénéfice cliniquement significatif du traitement par l'omalizumab a été plus élevée chez les patients avec des taux pré-thérapeutiques d'IgE totales ≥ 76 UI/ml. Chez les patients de l'étude 1, l'omalizumab a réduit de 40% ($p=0,002$) la fréquence des exacerbations de l'asthme. Par ailleurs, les patients de la population avec des IgE totales ≥ 76 UI/ml de l'ensemble du programme de l'omalizumab dans l'asthme sévère ont été plus nombreux à présenter des réponses cliniquement significatives. Le tableau 5 présente les résultats obtenus dans la population de l'étude 1.

Tableau 5 Résultats de l'étude 1

	Ensemble de la population de l'étude 1	
	Omalizumab N = 209	Placebo N = 210
Exacerbations de l'asthme		
Taux par période de 28 semaines	0,74	0,92
% de réduction, valeur de <i>p</i> pour le rapport des taux	19,4%, <i>p</i> =0,153	
Exacerbations sévères de l'asthme		
Taux par période de 28 semaines	0,24	0,48
% de réduction, valeur de <i>p</i> pour le rapport des taux	50,1%, <i>p</i> =0,002	
Visites d'urgence		
Taux par période de 28 semaines	0,24	0,43
% de réduction, valeur de <i>p</i> pour le rapport des taux	43,9%, <i>p</i> =0,038	
Evaluation globale du médecin		
% de répondants*	60,5%	42,8%
Valeur de <i>p</i> **	<0,001	
Amélioration à l'AQL		
% de patients ≥0,5 d'amélioration	60,8%	47,8%
Valeur de <i>p</i>	0,008	

* amélioration marquée ou contrôle complet

** valeur de *p* pour la distribution globale de l'évaluation

L'étude 2 a évalué l'efficacité et la tolérance de l'omalizumab dans une population de 312 patients atteints d'asthme allergique sévère présentant des caractéristiques proches de celles de la population de l'étude 1. Le traitement par l'omalizumab dans cette étude en ouvert a entraîné une réduction de 61% de la fréquence des exacerbations de l'asthme, réduction cliniquement significative par rapport au traitement antiasthmatique en cours administré seul.

Quatre autres larges études secondaires contrôlées contre placebo d'une durée de 28 à 52 semaines conduites chez 1.722 adultes et adolescents (études 3, 4, 5, 6) ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'omalizumab chez des patients atteints d'asthme persistant sévère. La plupart des patients étaient insuffisamment contrôlés mais ils recevaient un traitement antiasthmatique concomitant plus léger que les patients des études 1 ou 2. Les études 3-5 ont utilisé les exacerbations comme critère principal d'évaluation, tandis que l'étude 6 a principalement évalué l'épargne des corticoïdes inhalés.

Dans les études 3, 4 et 5, les patients traités par l'omalizumab ont présenté une réduction de la fréquence des exacerbations de l'asthme respectivement de 37,5% (*p*=0,027), 40,3% (*p*<0,001) et 57,6% (*p*<0,001) par rapport au placebo.

Dans l'étude 6, un nombre significativement supérieur de patients atteints d'asthme allergique sévère traités par l'omalizumab ont pu réduire leur dose de fluticasone à ≤500 microgrammes/jour sans détérioration du contrôle de l'asthme (60,3%) par rapport aux patients du groupe placebo (45,8%, *p*<0,05).

Les scores de qualité de vie ont été mesurés à l'aide du questionnaire de qualité de vie lié à l'asthme de Juniper. Pour les six études, une amélioration statistiquement significative des scores de qualité de vie par rapport au score initial a été enregistrée pour les patients traités par l'omalizumab par rapport au groupe placebo ou contrôle.

Evaluation globale de l'efficacité du traitement par le médecin :

Dans cinq des études mentionnées ci-dessus, l'évaluation globale du traitement a été réalisée par le

médecin en intégrant plusieurs éléments de mesure du contrôle de l'asthme. Le médecin a pris en compte le DEP (débit expiratoire de pointe), les symptômes diurnes et nocturnes, le recours à un traitement de secours, la spirométrie et les exacerbations. Dans les cinq études, un nombre significativement supérieur de patients traités par l'omalizumab, par rapport aux patients sous placebo, ont été évalués comme ayant obtenu soit une amélioration marquée soit un contrôle complet de leur asthme.

Enfants de 6 ans à moins de 12 ans

Les principales données étayant la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'omalizumab chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans sont issues d'une étude multicentrique randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo (étude 7).

L'étude 7 était une étude contrôlée contre placebo qui a inclus un sous-groupe spécifique de patients tels que définis dans la présente indication (N = 235), qui étaient traités par des corticoïdes inhalés à forte dose (≥ 500 μg d'équivalent fluticasone/jour) plus un bêta-agoniste à longue durée d'action.

Une exacerbation cliniquement significative était définie comme une aggravation des symptômes asthmatiques selon le jugement clinique de l'investigateur, nécessitant le doublement de la dose initiale de corticoïde inhalé pendant au moins trois jours et/ou la prise d'une cure courte de corticoïdes systémiques (oraux ou intraveineux) pendant au moins trois jours.

Dans le sous-groupe spécifique de patients traités par des corticoïdes inhalés à forte dose, l'incidence des exacerbations de l'asthme cliniquement significatives a été de façon statistiquement significative plus faible dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo. A la semaine 24, la différence des taux d'incidence entre les groupes de traitement a représenté une diminution de 34% (rapport des taux 0,662 ; $p=0,047$) par rapport au placebo chez les patients traités par l'omalizumab. Dans la seconde période de traitement en double aveugle de 28 semaines, la différence des taux d'incidence entre les groupes de traitement a représenté une diminution de 63% (rapport des taux 0,37 ; $p<0,001$) par rapport au placebo chez les patients traités par l'omalizumab.

Pendant la période de traitement en double aveugle de 52 semaines (incluant la phase de corticothérapie à dose fixe de 24 semaines et la phase d'adaptation des corticoïdes de 28 semaines), la différence des taux d'incidence entre les groupes de traitement a représenté une diminution relative de 50% (rapport des taux 0,504 ; $p<0,001$) des exacerbations chez les patients traités par l'omalizumab.

La consommation de bêta-agonistes pour le traitement des symptômes aigus (traitement de secours) était plus faible dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo à la fin de la période de traitement de 52 semaines, bien que la différence entre les groupes de traitement n'ait pas été statistiquement significative. Pour l'évaluation globale de l'efficacité du traitement à la fin de la période de traitement en double aveugle de 52 semaines dans le sous-groupe de patients sévères recevant des corticoïdes inhalés à forte dose et des bêta-agonistes à longue durée d'action, le pourcentage de patients chez lesquels l'efficacité du traitement a été cotée comme « excellente » a été plus élevé et les pourcentages de patients chez lesquels l'efficacité du traitement a été cotée comme « modérée » ou « faible » plus faibles dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo ; la différence entre les groupes a été statistiquement significative ($p<0,001$), cependant il n'y a pas eu de différence dans les évaluations subjectives de la Qualité de Vie des patients entre les groupes omalizumab et placebo.

Polypose naso-sinusienne

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'omalizumab ont été évaluées dans deux essais randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo, conduits chez des patients présentant une polypose naso-sinusienne (Tableau 7). Les patients ont reçu l'omalizumab ou un placebo par voie sous-cutanée toutes les 2 ou 4 semaines (voir rubrique 4.2). Tous les patients ont reçu un traitement de fond par mométasone en pulvérisation nasale pendant toute la durée de l'étude. Une chirurgie naso-sinusienne antérieure ou un traitement antérieur par corticoïdes systémiques n'étaient pas requis pour être inclus dans ces études. Les patients ont reçu l'omalizumab ou le placebo pendant 24 semaines, puis ont été suivis pendant 4 semaines. Les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion,

notamment les comorbidités allergiques, sont décrites dans le Tableau 6.

Tableau 6 Données démographiques et caractéristiques à l'inclusion dans les études dans la polypose naso-sinusienne

Paramètre	Étude 1 sur la polypose naso-sinusienne N = 138	Étude 2 sur la polypose naso-sinusienne N = 127
Âge moyen (années) (ET)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% de patients de sexe masculin	63,8	65,4
Patients ayant utilisé des corticoïdes systémiques l'année précédente (%)	18,8	26,0
Score endoscopique bilatéral des polypes nasaux (SPN) : moyenne (ET), score 0 à 8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Score de congestion nasale (CN) : moyenne (ET), score 0 à 3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Score d'odorat : moyenne (ET), score 0 à 3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Score SNOT-22 total : moyenne (ET), score 0 à 110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Éosinophiles sanguins (cellules/ μ l) : moyenne (ET)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
IgE totales UI/ml : moyenne (ET)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Asthme (%)	53,6	60,6
Léger (%)	37,8	32,5
Modéré (%)	58,1	58,4
Sévère (%)	4,1	9,1
Maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine (%)	19,6	35,4
Rhinite allergique	43,5	42,5

ET = écart type ; SNOT-22 = questionnaire d'évaluation des symptômes naso-sinusiens à 22 items ; IgE = Immunoglobuline E ; UI = unités internationales. Pour les scores SPN, CN et SNOT-22, des valeurs plus élevées indiquent une sévérité plus importante de la maladie.

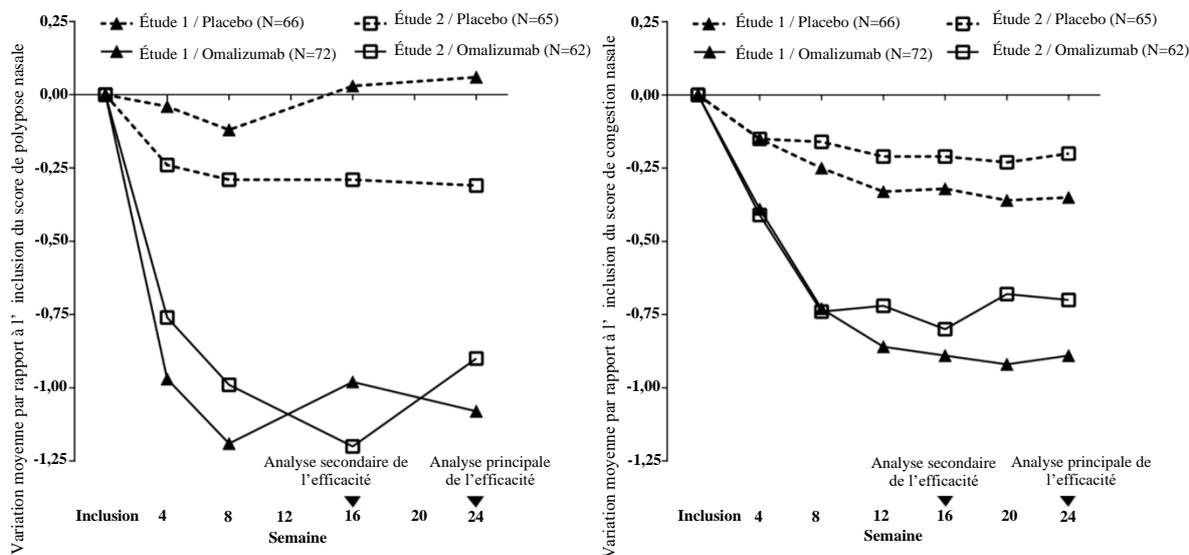
Les deux critères d'évaluation principaux étaient le score bilatéral des polypes nasaux (SPN) et le score de congestion nasale (CN) journalier moyen à la Semaine 24. Dans les deux études portant sur la polypose naso-sinusienne (1 et 2), le traitement par l'omalizumab a montré, entre l'inclusion et la Semaine 24, des améliorations statistiquement significatives du score des polypes nasaux et du score de congestion nasale moyen hebdomadaire plus importantes que chez les patients ayant reçu le placebo. Les résultats des études 1 et 2 portant sur la polypose naso-sinusienne sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7 Variation des scores cliniques des études 1 et 2 portant sur la polypose naso-sinusienne entre l'inclusion et la Semaine 24, et données regroupées

	Étude 1 sur la polypose naso-sinusienne		Étude 2 sur la polypose naso-sinusienne		Résultats regroupés des études sur la polypose naso-sinusienne	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Score de polypose nasale						
Moyenne initiale	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Variation moyenne des MC à la Semaine 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Différence (IC 95 %)	-1,14 (-1,59 ; -0,69)		-0,59 (-1,05 ; -0,12)		-0,86 (-1,18 ; -0,54)	
Valeur de <i>p</i>	<0,0001		0,0140		<0,0001	
Moyenne sur 7 jours du score de congestion nasale journalier						
Moyenne initiale	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Variation moyenne des MC à la Semaine 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Différence (IC 95 %)	-0,55 (-0,84 ; -0,25)		-0,50 (-0,80 ; -0,19)		-0,52 (-0,73 ; -0,31)	
Valeur de <i>p</i>	0,0004		0,0017		<0,0001	
STSN						
Moyenne initiale	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Variation moyenne des MC à la Semaine 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Différence (IC 95 %)	-1,91 (-2,85 ; -0,96)		-2,09 (-3,00 ; -1,18)		-1,98 (-2,63 ; -1,33)	
Valeur de <i>p</i>	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Moyenne initiale	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Variation moyenne des MC à la Semaine 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Différence (IC 95 %)	-16,12 (-21,86 ; -10,38)		-15,04 (-21,26 ; -8,82)		-15,36 (-19,57 ; -11,16)	
Valeur de <i>p</i> (DMI = 8,9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Moyenne initiale	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Variation moyenne des MC à la Semaine 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Différence (IC 95 %)	3,81 (1,38 ; 6,24)		3,86 (1,57 ; 6,15)		3,84 (2,17 ; 5,51)	
Valeur de <i>p</i>	0,0024		0,0011		<0,0001	

MC = moindres carrés ; IC = intervalle de confiance ; STSN = score total des symptômes nasaux ; SNOT-22 = questionnaire d'évaluation des symptômes naso-sinusiens à 22 items ; UPSIT = score d'identification des odeurs de l'Université de Pennsylvanie ; DMI = différence minimale importante.

Figure 1 Variation moyenne par rapport à l'inclusion du score de congestion nasale et du score de polyposse nasale par groupe de traitement dans les études 1 et 2 portant sur la polyposse naso-sinusienne



Dans une analyse regroupée pré-spécifiée des traitements de secours (corticoïdes systémiques pendant ≥ 3 jours consécutifs ou polypectomie nasale) utilisés pendant la période de traitement de 24 semaines, la proportion de patients nécessitant un traitement de secours était plus faible dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo (2,3 % contre 6,2 %, respectivement). L'odds ratio de l'utilisation d'un traitement de secours dans le groupe omalizumab comparé au groupe placebo était de 0,38 (IC 95 % : 0,10 ; 1,49). Il n'a pas été rapporté de chirurgie naso-sinusienne dans ces études.

L'efficacité et la tolérance à long terme de l'omalizumab chez les patients présentant une polyposse naso-sinusienne ayant participé aux études 1 et 2 portant sur la polyposse naso-sinusienne ont été évaluées dans une étude clinique d'extension en ouvert. Les données d'efficacité de cette étude suggèrent que le bénéfice clinique obtenu à la Semaine 24 s'est maintenu jusqu'à la Semaine 52. Les données de tolérance étaient globalement cohérentes avec le profil de tolérance connu de l'omalizumab.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'omalizumab a été étudiée chez des patients adultes et adolescents présentant un asthme allergique ainsi que chez des patients adultes présentant une polyposse naso-sinusienne. Les caractéristiques pharmacocinétiques générales de l'omalizumab sont similaires dans ces populations de patients.

Absorption

Après administration sous-cutanée, l'omalizumab est absorbé avec une biodisponibilité absolue moyenne de 62%. Après l'administration d'une dose sous-cutanée unique chez des patients asthmatiques adultes ou adolescents, l'omalizumab a été absorbé lentement, les concentrations sériques maximales étant atteintes en 7 à 8 jours en moyenne. La pharmacocinétique de l'omalizumab est linéaire aux doses supérieures à 0,5 mg/kg. Après administration de doses répétées d'omalizumab, les aires sous la courbe de la concentration sérique entre J0 et J14 à l'état d'équilibre ont été jusqu'à 6 fois supérieures à celles observées après l'administration de la première dose.

Les profils des concentrations sériques d'omalizumab en fonction du temps sont apparus superposables lors de l'administration de Xolair avec la présentation sous forme lyophilisée et Xolair avec la présentation sous forme solution injectable.

Distribution

In vitro, l'omalizumab forme des complexes de taille limitée avec les IgE. Il n'a pas été observé, *in vitro* ou *in vivo*, de complexes précipitants ni la formation de complexes de poids moléculaire supérieur à un million de daltons. Le volume apparent de distribution observé chez les patients après l'administration sous-cutanée a été de 78 ± 32 ml/kg de poids corporel.

Élimination

L'élimination de l'omalizumab fait intervenir des processus d'élimination des IgG ainsi qu'une élimination par une fixation spécifique et la formation de complexes avec les IgE. L'élimination hépatique des IgG fait intervenir une dégradation par le système réticulo-endothélial et les cellules endothéliales. Les IgG sont également éliminées sous forme inchangée dans la bile. Chez les patients asthmatiques, la demi-vie d'élimination sérique de l'omalizumab a été en moyenne de 26 jours, avec une élimination apparente de $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/jour en moyenne. Par ailleurs, à un poids corporel double correspond une élimination apparente double.

Caractéristiques dans différentes populations de patients

Age, race/origine ethnique, sexe, Indice de Masse Corporelle

La pharmacocinétique de population de l'omalizumab a été analysée afin d'évaluer les effets des caractéristiques démographiques. Les analyses de ces données limitées suggèrent qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge (6-76 ans pour les patients présentant un asthme allergique ; 18 à 75 ans pour les patients présentant une polypose naso-sinusienne), de la race/origine ethnique, du sexe ou de l'Indice de Masse Corporelle (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale et hépatique

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique ou pharmacodynamique chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

La sécurité de l'omalizumab a été étudiée chez le singe *Cynomolgus*, chez lequel l'omalizumab se fixe aux IgE avec une affinité similaire à celle observée chez l'homme. Des anticorps dirigés contre l'omalizumab ont été détectés chez certains singes après administration sous-cutanée ou intraveineuse répétée. Il n'a toutefois pas été observé de toxicité apparente telle qu'une maladie à complexes immuns ou une cytotoxicité dépendante du complément. Il n'a pas été mis en évidence de réponse anaphylactique par dégranulation des mastocytes chez le singe *Cynomolgus*.

L'administration chronique d'omalizumab à des doses allant jusqu'à 250 mg/kg (soit au moins 14 fois la dose thérapeutique recommandée la plus élevée en mg/kg conformément à la table de détermination de la dose recommandée) a été bien tolérée chez les primates non humains (animaux adultes et juvéniles), à l'exception d'une diminution dose-dépendante et âge-dépendante des plaquettes, avec une sensibilité accrue chez les animaux jeunes. La concentration sérique nécessaire pour atteindre une diminution de 50% du nombre de plaquettes par rapport au nombre initial chez le singe *Cynomolgus* adulte a été environ 4 à 20 fois plus élevée que la concentration sérique maximale prévue en pratique clinique. Par ailleurs, une hémorragie aiguë et une inflammation ont été observées au site d'injection chez le singe *Cynomolgus*.

Aucune étude conventionnelle de carcinogénicité n'a été conduite avec l'omalizumab.

Dans les études de reproduction conduites chez le singe *Cynomolgus*, des doses sous-cutanées allant jusqu'à 75 mg/kg par semaine (soit au moins 8 fois la dose thérapeutique recommandée la plus élevée en mg/kg sur une période de 4 semaines) n'ont pas provoqué de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité en cas d'administration pendant toute la durée de l'organogenèse et il n'a pas été mis en évidence d'effets délétères sur la croissance fœtale ou néonatale en cas d'administration en fin de gestation, pendant la mise bas et pendant l'allaitement.

L'omalizumab passe dans le lait maternel chez le singe Cynomolgus. Les taux d'omalizumab retrouvés dans le lait ont représenté 0,15% de la concentration sérique maternelle.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Saccharose
Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Polysorbate 20

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

Après reconstitution

La stabilité chimique et physique du médicament reconstitué a été démontrée pendant 8 heures entre 2°C et 8°C et pendant 4 heures à 30°C.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devront normalement pas dépasser 8 heures entre 2°C et 8°C ou 2 heures à 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de poudre : Flacon en verre de type I, transparent incolore muni d'un bouchon en caoutchouc butyle et d'une capsule flip-off grise.

Ampoule de solvant : Ampoule en verre de type I, transparent incolore contenant 2 ml d'eau pour préparations injectables.

Boîte contenant un flacon de poudre pour solution injectable et une ampoule d'eau pour préparations injectables.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Xolair 75 mg poudre pour solution injectable se présente sous la forme d'un flacon à usage unique.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution (voir rubrique 6.3).

Le médicament lyophilisé prend 15 à 20 minutes pour se dissoudre, mais dans certains cas, cela peut prendre plus de temps. Le médicament entièrement reconstitué sera limpide à légèrement opalescent, incolore à jaune brunâtre pâle et il pourrait y avoir quelques petites bulles ou un peu de mousse tout autour du bord du flacon. Compte tenu de la viscosité du médicament reconstitué, il faudra veiller à prélever tout le contenu du flacon avant d'expulser les bulles d'air ou excédent de solution de la seringue afin d'obtenir 0,6 ml.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 octobre 2005

Date du dernier renouvellement : 22 juin 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 150 mg poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 150 mg d'omalizumab*.

Après reconstitution, un flacon contient 125 mg/ml d'omalizumab (150 mg dans 1,2 ml).

*L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit sur une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (CHO) (mammifères) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable

Poudre : lyophilisat de couleur blanche à blanc cassé

Solvant : solution claire et incolore

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Asthme allergique

Xolair est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans).

Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants (voir rubrique 4.2).

Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)

Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80% de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

Enfants (de 6 ans à moins de 12 ans)

Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

Polypose naso-sinusienne

Xolair est indiqué, en traitement additionnel aux corticoïdes intranasaux, dans le traitement de la polypose naso-sinusienne sévère chez les adultes (à partir de 18 ans) insuffisamment contrôlés par les corticoïdes intranasaux.

Urticaire chronique spontanée

Xolair est indiqué, en traitement additionnel, dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme persistant sévère, de la polypose naso-sinusienne ou de l'urticaire chronique spontanée.

Posologie

Asthme allergique et polypose naso-sinusienne

La posologie suit les mêmes principes en cas d'asthme allergique et de polypose naso-sinusienne. La dose et la fréquence d'administration adaptées d'omalizumab pour ces maladies sont déterminées en fonction du taux initial d'IgE (UI/ml), mesuré avant le début du traitement, et du poids corporel (kg). Le taux d'IgE du patient devra être déterminé avant l'administration de la première dose par l'une des méthodes disponibles de dosage des IgE sériques totales afin de définir la dose à administrer. En fonction de ces mesures, une dose de 75 à 600 mg d'omalizumab en 1 à 4 injections pourra être nécessaire lors de chaque administration.

Les patients présentant un asthme allergique et un taux initial d'IgE inférieur à 76 UI/ml sont moins susceptibles de tirer un bénéfice du traitement (voir rubrique 5.1). Les médecins prescripteurs devront s'assurer que les patients adultes et adolescents chez qui le taux d'IgE est inférieur à 76 UI/ml ainsi que les enfants (de 6 ans à moins de 12 ans) chez qui le taux d'IgE est inférieur à 200 UI/ml ont une réactivité significative *in vitro* (RAST) à un allergène perannuel avant de débiter le traitement.

Voir le tableau 1 pour la table de conversion et les tableaux 2 et 3 pour les tables de détermination de la dose.

Les patients dont le taux initial d'IgE ou le poids corporel (kg) sont en dehors des valeurs limites figurant dans la table de détermination de la dose ne doivent pas être traités par l'omalizumab.

La dose maximale recommandée est de 600 mg d'omalizumab toutes les deux semaines.

Tableau 1 Correspondance de la dose pour chaque administration en nombre de flacons, nombre d'injections et volume total à injecter

Dose (mg)	Nombre de flacons		Nombre d'injections	Volume total à injecter (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = volume maximal de produit par flacon de Xolair 75 mg.

^b 1,2 ml = volume maximal de produit par flacon de Xolair 150 mg.

^c ou utiliser 0,6 ml prélevé dans un flacon de Xolair 150 mg.

Tableau 2 ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES. Doses d'omalizumab (milligrammes par dose) administrées par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1 000										
>1 000-1 100										
	ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES : VOIR TABLEAU 3									

*Les essais pivots conduits dans la polyposse naso-sinusienne n'ont pas étudié l'effet de Xolair chez les patients dont le poids corporel était inférieur à 30 kg.

Tableau 3 ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES. Doses d’omalizumab (milligrammes par dose) administrées par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES : VOIR TABLEAU 2									
>100-200										
>200-300										
>300-400										
>400-500										
>500-600										
>600-700										
>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	Les données sont insuffisantes pour recommander une posologie				
>1 200-1 300	300	375	450	525						
>1 300-1 500	300	375	525	600						

*Les essais pivots conduits dans la polypose naso-sinusienne n’ont pas étudié l’effet de Xolair chez les patients dont le poids corporel était inférieur à 30 kg.

Durée du traitement, surveillance et adaptations posologiques

Asthme allergique

Xolair est destiné à un traitement à long terme. Les études cliniques ont démontré qu’un délai d’au moins 12 à 16 semaines peut être nécessaire pour bénéficier de l’efficacité du traitement. Après 16 semaines de traitement, l’efficacité du traitement devra être réévaluée par le médecin avant de poursuivre les injections. La décision de poursuivre le traitement après ces 16 semaines, ou par la suite, se basera sur l’observation d’une amélioration significative du contrôle de l’asthme (voir rubrique 5.1, Evaluation globale de l’efficacité du traitement par le médecin).

Polypose naso-sinusienne

Dans les essais cliniques portant sur la polypose naso-sinusienne, des variations du score de polypose nasale (SPN) et du score de congestion nasale (CN) ont été observées à 4 semaines. La nécessité de poursuivre le traitement devra être réévaluée périodiquement en fonction de la sévérité de la maladie et du niveau de contrôle des symptômes.

Asthme allergique et polypose naso-sinusienne

L’arrêt du traitement entraîne généralement un retour à des taux élevés d’IgE circulantes et des symptômes associés. Les taux d’IgE totales peuvent être élevés au cours du traitement et peuvent le

rester jusqu'à un an après l'arrêt du traitement. Par conséquent, un nouveau dosage du taux d'IgE au cours du traitement ne peut pas être utilisé pour déterminer les doses à administrer. Après une interruption de traitement de moins d'un an, la dose à administrer sera déterminée sur la base du taux d'IgE sériques mesuré lors de la détermination de la dose initiale. Si le traitement a été interrompu pendant un an ou plus, un nouveau dosage du taux d'IgE sériques totales pourra être réalisé pour déterminer la dose à administrer.

En cas de variation importante du poids corporel, les doses devront être réajustées (voir tableaux 2 et 3).

Urticaire chronique spontanée

La dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée toutes les quatre semaines.

Il est conseillé aux prescripteurs de régulièrement réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement.

L'expérience clinique dans le traitement à long terme dans cette indication est décrite à la rubrique 5.1.

Populations particulières

Sujet âgé (65 ans et plus)

Les données disponibles sur l'utilisation de l'omalizumab chez le patient âgé de plus de 65 ans sont limitées, mais aucun élément ne suggère que les patients âgés aient besoin d'une dose différente de celle utilisée chez les patients adultes plus jeunes.

Insuffisance rénale ou hépatique

La pharmacocinétique de l'omalizumab n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La clairance de l'omalizumab aux doses utilisées en thérapeutique clinique faisant intervenir essentiellement le système réticulo-endothélial (SER), il est improbable qu'elle soit altérée par une insuffisance rénale ou hépatique. Même si aucune adaptation particulière de la posologie n'est préconisée pour ces patients, l'omalizumab doit être administré avec prudence (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Dans l'asthme allergique, la sécurité et l'efficacité de l'omalizumab chez les patients âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Dans la polypose naso-sinusienne, la sécurité et l'efficacité de l'omalizumab chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Dans l'urticaire chronique spontanée, la sécurité et l'efficacité de l'omalizumab chez les patients âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Réservé uniquement à l'administration par voie sous-cutanée. L'omalizumab ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Les doses supérieures à 150 mg (tableau 1) doivent être réparties sur au moins deux sites d'injection.

Xolair poudre et solvant pour solution injectable est destiné à être administré par un professionnel de santé uniquement.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 et la rubrique « Information à l'intention des professionnels de santé » de la notice.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Général

L'omalizumab n'est pas indiqué dans le traitement des exacerbations aiguës de l'asthme, du bronchospasme aigu ou de l'asthme aigu grave.

L'omalizumab n'a pas été étudié chez les patients présentant un syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E ou une aspergillose bronchopulmonaire allergique ou pour la prévention des réactions anaphylactiques, y compris celles provoquées par une allergie alimentaire, une dermatite atopique, ou une rhinite allergique. L'omalizumab n'est pas indiqué pour le traitement de ces affections.

Le traitement par l'omalizumab n'a pas été étudié chez les patients atteints de maladies auto-immunes ou à complexes immuns ni chez ceux présentant une insuffisance rénale ou hépatique préexistante (voir rubrique 4.2). Il conviendra d'être prudent en cas d'administration de Xolair chez ce type de patients.

L'arrêt brutal de la corticothérapie systémique ou inhalée après l'initiation du traitement par l'omalizumab dans l'asthme allergique ou la polypose naso-sinusienne n'est pas recommandé. La diminution des corticoïdes devra être réalisée de façon progressive et sous surveillance médicale.

Troubles du système immunitaire

Réactions allergiques de type I

Des réactions allergiques locales ou systémiques de type I, avec possibilité de réaction anaphylactique et de chocs anaphylactiques, peuvent apparaître au cours d'un traitement par l'omalizumab, même après une longue période de traitement. Toutefois, la plupart de ces réactions sont survenues dans les deux heures suivant la première injection d'omalizumab ou les injections suivantes mais certaines de ces réactions sont apparues au-delà de 2 heures et même au-delà de 24h après l'injection. La majorité des réactions anaphylactiques sont survenues avec les 3 premières doses d'omalizumab. Des antécédents de réactions anaphylactiques non liées à l'administration d'omalizumab constituent un facteur de risque de réaction anaphylactique à l'omalizumab. Par conséquent, les injections d'omalizumab devront toujours être réalisées en s'assurant de la possibilité d'avoir accès dans l'immédiat aux médicaments adaptés en cas de survenue de réactions anaphylactiques. Si une réaction anaphylactique ou autre réaction allergique grave survient, l'administration d'omalizumab doit être immédiatement arrêtée, et un traitement adapté doit être instauré. Les patients doivent être informés que de telles réactions peuvent survenir, et de la nécessité dans ce cas de consulter un médecin en urgence.

Des anticorps anti-omalizumab ont été détectés chez un faible nombre de patients dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). La signification clinique des anticorps dirigés contre l'omalizumab n'est pas totalement élucidée.

Maladie sérique

Une maladie sérique et des réactions de type maladie sérique, qui sont des réactions allergiques retardées de type III, ont été observées chez des patients traités par des anticorps monoclonaux humanisés dont fait partie l'omalizumab. Le mécanisme physiopathologique suggéré comprend la formation et le dépôt de complexes immuns en raison de l'apparition d'anticorps dirigés contre l'omalizumab. La survenue a généralement lieu 1-5 jours après l'administration de la première injection ou des injections suivantes, également après une longue durée de traitement. Les symptômes suggérant une maladie sérique comprennent une arthrite/arthralgie, un rash (urticaire ou autres

formes), une fièvre et une lymphadénopathie. Les antihistaminiques et les corticoïdes peuvent être utiles pour prévenir ou traiter ce trouble, et il doit être conseillé aux patients de signaler tout symptôme suspect.

Syndrome de Churg-Strauss et syndrome hyper-éosinophilique

Rarement, des patients atteints d'asthme sévère peuvent présenter un syndrome hyper-éosinophilique systémique ou une vascularite d'hypersensibilité granulomateuse à éosinophile (syndrome de Churg-Strauss), nécessitant dans les deux cas une corticothérapie par voie systémique.

Dans de rares cas, les patients recevant des traitements antiasthmatiques, dont fait partie l'omalizumab, peuvent présenter ou développer une hyperéosinophilie systémique et une vascularite. Ces événements sont généralement associés à une diminution du traitement par corticoïdes oraux en cours.

L'apparition chez ces patients d'une hyperéosinophilie marquée, d'un rash lié à une vascularite, d'une aggravation des symptômes respiratoires, d'anomalies au niveau des sinus paranasaux, de complications cardiaques et/ou de neuropathies seront des signes d'alertes pour le médecin.

Une interruption de l'omalizumab doit être envisagée dans tous les cas graves de troubles du système immunitaire tels que décrits ci-dessus.

Infestations parasitaires (helminthiases)

Les IgE pourraient être impliquées dans la réponse immunologique à certaines infestations par les helminthes. Chez des patients exposés de façon chronique au risque d'infestation par les helminthes, un essai contrôlé contre placebo chez des patients allergiques a montré une légère augmentation du taux d'infestation dans le groupe traité par l'omalizumab, sans que soit mis en évidence de modification de l'évolution, de la sévérité, ni de la réponse au traitement. Le taux d'infestation par les helminthes au cours du programme clinique, qui n'a pas été conçu pour détecter ce type de risque, a été inférieur à 1 pour 1 000 patients. Néanmoins, la prudence est recommandée chez les patients exposés au risque d'infestation par les helminthes, notamment en cas de séjour en zone d'endémie. Si les patients ne répondent pas au traitement anti-helminthique recommandé, l'arrêt de l'omalizumab devra être envisagé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les IgE pouvant être impliquées dans la réponse immunologique à certaines infestations par des helminthes, l'omalizumab peut, de façon indirecte, réduire l'efficacité des médicaments utilisés dans le traitement des infestations à helminthes ou à d'autres parasites (voir rubrique 4.4).

Les enzymes du cytochrome P450, les pompes à efflux et les mécanismes liés à la fixation protéique n'interviennent pas dans l'élimination de l'omalizumab ; le risque d'interactions est donc faible. Aucune étude d'interaction avec des médicaments ou des vaccins n'a été effectuée avec l'omalizumab. Il n'est pas attendu de risque d'interactions pharmacologiques avec les médicaments habituellement prescrits dans le traitement de l'asthme, de la polyposse naso-sinusienne ou de l'urticaire chronique spontanée.

Asthme allergique

Lors des études cliniques, l'omalizumab a été fréquemment utilisé en association avec des corticoïdes inhalés et oraux, des bêta-agonistes inhalés à courte durée d'action et à longue durée d'action, des anti-leucotriènes, des théophyllines et des antihistaminiques oraux. Il n'a pas été mis en évidence de modification du profil de tolérance de l'omalizumab en cas d'administration de ces médicaments antiasthmatiques d'utilisation courante. On dispose de données limitées sur l'utilisation de l'omalizumab en association avec une immunothérapie spécifique (désensibilisation). Dans une étude clinique au cours de laquelle l'omalizumab a été administré de façon concomitante avec une

immunothérapie spécifique, la sécurité et l'efficacité de l'omalizumab en association avec cette immunothérapie n'ont pas été différentes de celles de l'omalizumab administré seul.

Polypose naso-sinusienne

Lors des études cliniques, l'omalizumab a été utilisé en association avec de la mométasone en pulvérisation nasale conformément au protocole. Les autres médicaments concomitants fréquemment utilisés étaient notamment d'autres corticoïdes intranasaux, des bronchodilatateurs, des antihistaminiques, des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, des agonistes adrénergiques/sympathomimétiques et des anesthésiques locaux nasaux. Il n'a pas été mis en évidence de modification du profil de tolérance de l'omalizumab en cas d'administration concomitante de ces médicaments d'utilisation courante.

Urticaire chronique spontanée

Lors des études cliniques conduites dans l'urticaire chronique spontanée, l'omalizumab a été utilisé en association avec des antihistaminiques (anti-H1, anti-H2) et des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes. Il n'a pas été mis en évidence de modification du profil de tolérance de l'omalizumab en cas d'administration avec ces médicaments par rapport à son profil de tolérance connu dans l'asthme allergique. De plus, une analyse pharmacocinétique de population n'a pas montré d'effet significatif des antihistaminiques anti-H2 et des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes sur la pharmacocinétique de l'omalizumab (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Les études cliniques dans l'urticaire chronique spontanée n'ont inclus que quelques patients âgés de 12 à 17 ans prenant l'omalizumab en association avec des antihistaminiques (anti-H1, anti-H2) et des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes. Aucune étude n'a été conduite chez l'enfant de moins de 12 ans.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des données limitées chez les femmes enceintes (entre 300 et 1 000 cas de grossesse) issues d'un registre de grossesse et des notifications spontanées depuis la commercialisation, indiquent l'absence de malformation et de toxicité fœtale / néonatale. Une étude prospective portant sur un registre de grossesse (EXPECT) concernant 250 femmes enceintes asthmatiques exposées à l'omalizumab, a montré que la prévalence des anomalies congénitales majeures était similaire (8,1% vs. 8,9%) chez les patientes dans l'étude EXPECT et des patientes asthmatiques (asthme modéré à sévère). L'interprétation des données doit rester prudente en raison des limites méthodologiques de l'étude, notamment la petite taille de l'échantillon et l'absence de randomisation.

L'omalizumab traverse la barrière placentaire. Cependant, les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'omalizumab a été associé à des diminutions âge-dépendantes des plaquettes sanguines chez les primates non humains, avec une sensibilité relative accrue chez les animaux jeunes (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de l'omalizumab peut être envisagée pendant la grossesse si elle est cliniquement justifiée.

Allaitement

Les immunoglobulines G (IgG) sont présentes dans le lait maternel, par conséquent, il est attendu que l'omalizumab soit présent dans le lait maternel. Les données disponibles chez les primates non humains ont mis en évidence l'excrétion de l'omalizumab dans le lait (voir rubrique 5.3).

L'étude EXPECT, portant sur 154 nourrissons exposés à l'omalizumab pendant la grossesse et pendant l'allaitement, n'a pas révélé d'effet indésirable chez le nourrisson allaité. L'interprétation des données doit rester prudente en raison des limites méthodologiques de l'étude, notamment la petite taille de l'échantillon et l'absence de randomisation.

Les protéines des immunoglobulines G administrées par voie orale subissent une protéolyse intestinale et ont une faible biodisponibilité. Aucun effet n'est attendu chez les nouveau-nés / nourrissons allaités. Par conséquent, l'utilisation de l'omalizumab peut être envisagée pendant l'allaitement si elle est cliniquement justifiée.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant le retentissement de l'omalizumab sur la fécondité humaine. Dans les études de la fécondité réalisées chez les primates non humains incluant une observation après accouplement, il n'a pas été observé d'altération de la fécondité chez les mâles ou les femelles chez qui l'omalizumab a été administré en doses répétées jusqu'à 75 mg/kg. En outre, il n'a pas été observé d'effet génotoxique dans une étude spécifique de génotoxicité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'omalizumab n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Asthme allergique et polypose naso-sinusienne

Résumé du profil de tolérance

Lors des essais cliniques conduits dans l'asthme allergique chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des maux de tête et des réactions au site d'injection, notamment une douleur, un gonflement, un érythème, un prurit au site d'injection. Dans les études cliniques menées chez des enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées, une fièvre et des douleurs abdominales hautes. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère ou modérée. Lors des essais cliniques conduits dans la polypose naso-sinusienne chez des patients âgés d'au moins 18 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des maux de tête, des étourdissements, des arthralgies, des douleurs abdominales hautes et des réactions au site d'injection.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 4 décrit par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence, les effets indésirables signalés lors des essais cliniques pour la population globale traitée par Xolair pour un asthme allergique et une polypose naso-sinusienne et analysée pour la tolérance. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les catégories de fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Les effets indésirables rapportés après commercialisation sont mentionnés sous la rubrique fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 4 Effets indésirables dans l'asthme allergique et la polypose naso-sinusienne

Infections et infestations	
Peu fréquent	Pharyngite
Rare	Infestation parasitaire
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Thrombopénie idiopathique, y compris cas sévères
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction anaphylactique, autres réactions allergiques graves, apparition d'anticorps anti-omalizumab
Fréquence indéterminée	Maladie sérique, pouvant comprendre fièvre et lymphadénopathie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête*
Peu fréquent	Syncope, paresthésies, somnolence, étourdissements [#]
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Bronchospasme allergique, toux
Rare	Œdème du larynx
Fréquence indéterminée	Vascularite granulomateuse d'hypersensibilité (exemple syndrome de Churg-Strauss)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales hautes**, [#]
Peu fréquent	Signes et symptômes dyspeptiques, diarrhées, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Photosensibilité, urticaire, éruption cutanée, prurit
Rare	Angioedèmes
Fréquence indéterminée	Alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie [†]
Rare	Lupus érythémateux disséminé (LED)
Fréquence indéterminée	Myalgie, gonflement des articulations
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre**
Fréquent	Réactions au site d'injection telles que gonflement, érythème, douleur, prurit
Peu fréquent	Syndrome pseudo-grippal, gonflement au niveau des bras, prise de poids, fatigue

* : Très fréquent chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans

** : Chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans

[#] : Fréquent dans les essais portant sur la polypose naso-sinusienne

[†] : Fréquence indéterminée dans les essais portant sur l'asthme allergique

Urticaire chronique spontanée

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi et le profil de tolérance de l'omalizumab ont été étudiés aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg administrées toutes les quatre semaines chez 975 patients présentant une urticaire chronique spontanée, dont 242 recevaient un placebo. Au total, 733 patients ont été traités par l'omalizumab jusqu'à 12 semaines et 490 patients jusqu'à 24 semaines. Parmi eux, 412 patients ont été traités jusqu'à 12 semaines et 333 patients ont été traités jusqu'à 24 semaines à la dose de 300 mg.

Liste tabulée des effets indésirables

Un tableau (Tableau 5 ci-dessous) présente de façon distincte les effets indésirables dans l'urticaire chronique spontanée, en raison des différences de posologie et de populations traitées (facteurs de risques, comorbidités, traitements concomitants et âges, significativement différents [exemple : les

essais cliniques dans l'asthme ont inclus des enfants âgés de 6 à 12 ans])

Le tableau 5 ci-dessous décrit les effets indésirables (survenus chez $\geq 1\%$ des patients quel que soit le groupe de traitement et $\geq 2\%$ pour ceux plus fréquemment observés dans les groupes omalizumab qu'avec le placebo (après avis médical)) signalés à la dose de 300 mg dans les trois études de phase III regroupées. Les effets indésirables présentés sont divisés en deux groupes : ceux identifiés pendant la période de traitement de 12 semaines et ceux identifiés pendant la période de traitement de 24 semaines.

Les effets indésirables sont décrits par classe de systèmes d'organes MedDRA. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence en commençant par les plus fréquents. La fréquence de chaque effet indésirable est établie selon la définition conventionnelle suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 5 Effets indésirables issus de la base de données regroupées de tolérance dans l'urticaire chronique spontanée (du jour 1 à la semaine 24) à la dose de 300 mg d'omalizumab

12 semaines	Etudes avec l'omalizumab 1, 2 et 3 Regroupées		Catégorie de fréquence
	Placebo N=242	300 mg N=412	
Infections et infestations			
Sinusite	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Fréquent
Affections du système nerveux			
Maux de tête	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Arthralgie	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Réaction au site d'injection*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Fréquent
24 semaines	Etudes avec l'omalizumab 1 et 3 Regroupées		Catégorie de fréquence
	Placebo N=163	300 mg N=333	
Infections et infestations			
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Fréquent

*Bien que l'on n'observe pas une différence de 2% par rapport au placebo, les réactions au site d'injection sont mentionnées dans la mesure où tous les cas ont été considérés comme étant liés au traitement de l'étude.

Dans une étude de 48 semaines, 81 patients atteints d'urticaire chronique spontanée ont reçu la dose de 300 mg d'omalizumab toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1). Le profil de sécurité de l'utilisation à long terme était comparable au profil de sécurité observé dans les études de 24 semaines dans l'urticaire chronique spontanée.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Affections du système immunitaire

Pour plus d'informations, voir rubrique 4.4.

Anaphylaxie

Les réactions anaphylactiques rapportées lors des essais cliniques ont été rares. Toutefois, une recherche dans la base de données de Pharmacovigilance a permis d'identifier un total de 898 cas d'anaphylaxie rapportés depuis la commercialisation. L'exposition dans la population étant estimée à 566 923 patients-année, le taux de notification est d'environ 0,20 %.

Evènements thromboemboliques artériels

Dans les études cliniques contrôlées et au cours d'analyses intermédiaires d'une étude observationnelle, un déséquilibre numérique des évènements thromboemboliques artériels a été observé. La définition du critère composite "évènements thromboemboliques artériels" comprenait : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, angor instable et décès d'origine cardiovasculaire (y compris les décès de cause inconnue). Dans l'analyse finale de l'étude observationnelle, l'incidence des évènements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 7,52 (115/15 286 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 5,12 (51/9 963 patients-année) pour les patients du groupe contrôle. Dans une analyse multivariée contrôlant les facteurs de risque cardiovasculaires associés, le rapport de risque était de 1,32 (intervalle de confiance à 95%, 0,91-1,91). Dans une analyse séparée d'études cliniques regroupées, incluant toutes les études randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, d'une durée de 8 semaines ou plus, l'incidence des évènements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 2,69 (5/1 856 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 2,38 (4/1 680 patients-année) pour les patients du groupe placebo (risque relatif 1,13, intervalle de confiance à 95%, 0,24-5,71).

Plaquettes

Lors des essais cliniques, peu de patients ont présenté un nombre de plaquettes inférieur à la limite inférieure de la normale du laboratoire. Des cas isolés de thrombopénie idiopathique, y compris des cas sévères, ont été rapportés après commercialisation.

Infestations parasitaires

Chez des patients allergiques exposés de façon chronique au risque d'infestation par les helminthes, un essai contrôlé contre placebo a montré une légère augmentation, non statistiquement significative, du taux d'infestation parasitaire dans le groupe traité par l'omalizumab. L'évolution, la sévérité et la réponse au traitement des infestations n'ont pas été modifiées (voir rubrique 4.4).

Lupus érythémateux disséminé

Des cas de lupus érythémateux disséminé (LED) ont été rapportés au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation de Xolair, chez des patients présentant un asthme modéré à sévère ou une urticaire chronique spontanée. Le mécanisme impliqué dans la survenue de LED n'est pas totalement établi.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

La dose maximale tolérée de Xolair n'est pas établie. Des doses intraveineuses uniques allant jusqu'à 4 000 mg ont été administrées à des patients sans manifestation de toxicité dose-limitante. La dose cumulée la plus élevée administrée à des patients a été de 44 000 mg sur une période de 20 semaines et cette dose n'a entraîné aucun effet indésirable aigu.

Si un surdosage est suspecté, le patient doit être surveillé pour détecter tout signe ou symptôme anormal. Un traitement médical approprié sera instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, autres médicaments systémiques utilisés dans les maladies respiratoires obstructives, Code ATC :

Asthme allergique et polypose naso-sinusienne

Mécanisme d'action

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique dite de l'ADN recombinant, qui se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E (IgE) humaines et empêche la fixation des IgE aux FcεRI (récepteurs de haute affinité des IgE) sur les basophiles et les mastocytes, réduisant ainsi la quantité d'IgE circulantes pouvant déclencher la chaîne de réactions allergiques. L'anticorps est une IgG1 kappa obtenue par la fusion d'une région d'origine humaine avec des régions de complémentarité se fixant aux IgE et provenant d'un anticorps murin.

Le traitement des sujets atopiques par l'omalizumab a entraîné un phénomène de rétrocontrôle à l'origine de la diminution des récepteurs FcεRI présents à la surface des basophiles. L'omalizumab inhibe l'inflammation médiée par les IgE, comme le montrent la réduction des éosinophiles sanguins et tissulaires et celle des médiateurs de l'inflammation, notamment IL-4, IL-5 et IL-13, produits par les cellules de l'immunité innée et adaptative et les cellules non immunitaires.

Effets pharmacodynamiques

Asthme allergique

La libération d'histamine *in vitro* à partir de basophiles isolés chez des sujets traités par l'omalizumab a été réduite d'environ 90% après stimulation par un allergène par rapport aux valeurs pré-thérapeutiques.

Lors des études cliniques chez des patients présentant un asthme allergique, une diminution dose-dépendante des taux d'IgE sériques circulantes a été observée dans un délai d'une heure après l'administration de la première dose et ils se sont maintenus au même niveau entre les doses. Un an après l'arrêt du traitement par l'omalizumab, les taux d'IgE étaient revenus aux niveaux pré-thérapeutiques, sans effet rebond après le sevrage du médicament.

Polypose naso-sinusienne

Lors des études cliniques chez des patients présentant une polypose naso-sinusienne, le traitement par l'omalizumab a entraîné une réduction des taux sériques d'IgE circulantes (environ 95 %) et une augmentation des taux sériques d'IgE totales, avec une intensité similaire à celle observée chez les patients présentant un asthme allergique. Les taux sériques d'IgE totales ont augmenté en raison de la formation de complexes omalizumab-IgE dont la vitesse d'élimination est plus lente que celle des IgE circulantes.

Urticaire chronique spontanée

Mécanisme d'action

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique dite de l'ADN recombinant, qui se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E (IgE) humaines entraînant une diminution des taux d'IgE libres. L'anticorps est une IgG1 kappa obtenue par la fusion d'une région d'origine humaine avec des régions de complémentarité se fixant aux IgE et provenant d'un anticorps murin. Il en résulte un rétrocontrôle au niveau des récepteurs des IgE (FcεRI) cellulaires induisant leur diminution. Le lien de causalité avec l'amélioration des symptômes de l'urticaire chronique spontanée n'a pas été entièrement élucidé.

Effets pharmacodynamiques

Lors des études cliniques chez les patients présentant une urticaire chronique spontanée, l'effet maximal sur la réduction des IgE libres a été observé 3 jours après la première dose sous-cutanée. Après des doses répétées une fois toutes les 4 semaines, les taux d'IgE libres sériques mesurés avant l'administration de la dose sont restés stables entre la 12^{ème} et la 24^{ème} semaine de traitement. Après l'arrêt de l'omalizumab, les taux d'IgE libres ont augmenté jusqu'aux taux de pré-traitement sur la période de suivi de 16 semaines sans traitement.

Efficacité et sécurité cliniques

Asthme allergique

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

L'efficacité et la tolérance de l'omalizumab ont été démontrées dans une étude de 28 semaines, en double aveugle, contrôlée contre placebo (Étude 1) conduite chez 419 patients atteints d'asthme allergique sévère, âgés de 12 à 79 ans, ayant une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS 40-80% des valeurs prédites) et dont les symptômes de l'asthme étaient mal contrôlés en dépit d'une corticothérapie inhalée à fortes doses plus un bêta2-agoniste à longue durée d'action. Les patients éligibles avaient présenté de multiples exacerbations de l'asthme ayant nécessité une corticothérapie systémique ou avaient été hospitalisés ou s'étaient présentés dans un service d'urgences en raison d'une exacerbation sévère de l'asthme au cours de l'année précédente malgré un traitement continu par corticothérapie inhalée à fortes doses et un bêta2-agoniste à longue durée d'action. L'omalizumab ou un placebo a été administré par voie sous-cutanée en addition à un traitement par >1 000 microgrammes de dipropionate de béclométhasone (ou équivalent) plus un bêta2-agoniste à longue durée d'action. Les traitements de fond par corticoïde oral, théophylline et anti-leucotriènes étaient autorisés (respectivement 22%, 27% et 35% des patients).

La fréquence des exacerbations de l'asthme nécessitant des cures de corticothérapie systémique a constitué le critère principal d'évaluation. L'omalizumab a réduit la fréquence des exacerbations de l'asthme de 19% ($p=0,153$). Les autres critères, pour lesquels une différence statistiquement significative ($p<0,05$) en faveur de l'omalizumab a été retrouvée, étaient notamment la réduction des exacerbations sévères (définie par une réduction de la fonction pulmonaire à moins de 60% de la meilleure fonction pulmonaire individuelle et la nécessité d'une corticothérapie systémique), la réduction des consultations d'urgence dues à l'asthme (comprenant hospitalisations, présentations dans un service d'urgences et consultations non prévues chez le médecin) et, l'amélioration de l'évaluation globale par le médecin de l'efficacité du traitement, de la qualité de vie liée à l'asthme, des symptômes de l'asthme et de la fonction pulmonaire.

Dans une analyse de sous-groupe, la probabilité de tirer un bénéfice cliniquement significatif du traitement par l'omalizumab a été plus élevée chez les patients avec des taux pré-thérapeutiques d'IgE totales ≥ 76 UI/ml. Chez les patients de l'étude 1, l'omalizumab a réduit de 40% ($p=0,002$) la fréquence des exacerbations de l'asthme. Par ailleurs, les patients de la population avec des IgE totales ≥ 76 UI/ml de l'ensemble du programme de l'omalizumab dans l'asthme sévère ont été plus nombreux à présenter des réponses cliniquement significatives. Le tableau 6 présente les résultats obtenus dans la population de l'étude 1.

Tableau 6 Résultats de l'étude 1

	Ensemble de la population de l'étude 1	
	Omalizumab N = 209	Placebo N = 210
Exacerbations de l'asthme		
Taux par période de 28 semaines	0,74	0,92
% de réduction, valeur de <i>p</i> pour le rapport des taux	19,4%, <i>p</i> =0,153	
Exacerbations sévères de l'asthme		
Taux par période de 28 semaines	0,24	0,48
% de réduction, valeur de <i>p</i> pour le rapport des taux	50,1%, <i>p</i> =0,002	
Visites d'urgence		
Taux par période de 28 semaines	0,24	0,43
% de réduction, valeur de <i>p</i> pour le rapport des taux	43,9%, <i>p</i> =0,038	
Evaluation globale du médecin		
% de répondants*	60,5%	42,8%
Valeur de <i>p</i> **	<0,001	
Amélioration à l'AQL		
% de patients ≥0,5 d'amélioration	60,8%	47,8%
Valeur de <i>p</i>	0,008	

* amélioration marquée ou contrôle complet

** valeur de *p* pour la distribution globale de l'évaluation

L'étude 2 a évalué l'efficacité et la tolérance de l'omalizumab dans une population de 312 patients atteints d'asthme allergique sévère présentant des caractéristiques proches de celles de la population de l'étude 1. Le traitement par l'omalizumab dans cette étude en ouvert a entraîné une réduction de 61% de la fréquence des exacerbations de l'asthme, réduction cliniquement significative par rapport au traitement antiasthmatique en cours administré seul.

Quatre autres larges études secondaires contrôlées contre placebo d'une durée de 28 à 52 semaines conduites chez 1.722 adultes et adolescents (études 3, 4, 5, 6) ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'omalizumab chez des patients atteints d'asthme persistant sévère. La plupart des patients étaient insuffisamment contrôlés mais ils recevaient un traitement antiasthmatique concomitant plus léger que les patients des études 1 ou 2. Les études 3-5 ont utilisé les exacerbations comme critère principal d'évaluation, tandis que l'étude 6 a principalement évalué l'épargne des corticoïdes inhalés.

Dans les études 3, 4 et 5, les patients traités par l'omalizumab ont présenté une réduction de la fréquence des exacerbations de l'asthme respectivement de 37,5% (*p*=0,027), 40,3% (*p*<0,001) et 57,6% (*p*<0,001) par rapport au placebo.

Dans l'étude 6, un nombre significativement supérieur de patients atteints d'asthme allergique sévère traités par l'omalizumab ont pu réduire leur dose de fluticasone à ≤500 microgrammes/jour sans détérioration du contrôle de l'asthme (60,3%) par rapport aux patients du groupe placebo (45,8%, *p*<0,05).

Les scores de qualité de vie ont été mesurés à l'aide du questionnaire de qualité de vie lié à l'asthme de Juniper. Pour les six études, une amélioration statistiquement significative des scores de qualité de vie par rapport au score initial a été enregistrée pour les patients traités par l'omalizumab par rapport au groupe placebo ou contrôle.

Evaluation globale de l'efficacité du traitement par le médecin :

Dans cinq des études mentionnées ci-dessus, l'évaluation globale du traitement a été réalisée par le

médecin en intégrant plusieurs éléments de mesure du contrôle de l'asthme. Le médecin a pris en compte le DEP (débit expiratoire de pointe), les symptômes diurnes et nocturnes, le recours à un traitement de secours, la spirométrie et les exacerbations. Dans les cinq études, un nombre significativement supérieur de patients traités par l'omalizumab, par rapport aux patients sous placebo, ont été évalués comme ayant obtenu soit une amélioration marquée soit un contrôle complet de leur asthme.

Enfants de 6 ans à moins de 12 ans

Les principales données étayant la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'omalizumab chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans sont issues d'une étude multicentrique randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo (étude 7).

L'étude 7 était une étude contrôlée contre placebo qui a inclus un sous-groupe spécifique de patients tels que définis dans la présente indication (N = 235), qui étaient traités par des corticoïdes inhalés à forte dose (≥ 500 μg d'équivalent fluticasone/jour) plus un bêta-agoniste à longue durée d'action.

Une exacerbation cliniquement significative était définie comme une aggravation des symptômes asthmatiques selon le jugement clinique de l'investigateur, nécessitant le doublement de la dose initiale de corticoïde inhalé pendant au moins trois jours et/ou la prise d'une cure courte de corticoïdes systémiques (oraux ou intraveineux) pendant au moins trois jours.

Dans le sous-groupe spécifique de patients traités par des corticoïdes inhalés à forte dose, l'incidence des exacerbations de l'asthme cliniquement significatives a été de façon statistiquement significative plus faible dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo. A la semaine 24, la différence des taux d'incidence entre les groupes de traitement a représenté une diminution de 34% (rapport des taux 0,662 ; $p=0,047$) par rapport au placebo chez les patients traités par l'omalizumab. Dans la seconde période de traitement en double aveugle de 28 semaines, la différence des taux d'incidence entre les groupes de traitement a représenté une diminution de 63% (rapport des taux 0,37 ; $p<0,001$) par rapport au placebo chez les patients traités par l'omalizumab.

Pendant la période de traitement en double aveugle de 52 semaines (incluant la phase de corticothérapie à dose fixe de 24 semaines et la phase d'adaptation des corticoïdes de 28 semaines), la différence des taux d'incidence entre les groupes de traitement a représenté une diminution relative de 50% (rapport des taux 0,504 ; $p<0,001$) des exacerbations chez les patients traités par l'omalizumab.

La consommation de bêta-agonistes pour le traitement des symptômes aigus (traitement de secours) était plus faible dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo à la fin de la période de traitement de 52 semaines, bien que la différence entre les groupes de traitement n'ait pas été statistiquement significative. Pour l'évaluation globale de l'efficacité du traitement à la fin de la période de traitement en double aveugle de 52 semaines dans le sous-groupe de patients sévères recevant des corticoïdes inhalés à forte dose et des bêta-agonistes à longue durée d'action, le pourcentage de patients chez lesquels l'efficacité du traitement a été cotée comme « excellente » a été plus élevé et les pourcentages de patients chez lesquels l'efficacité du traitement a été cotée comme « modérée » ou « faible » plus faibles dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo ; la différence entre les groupes a été statistiquement significative ($p<0,001$), cependant il n'y a pas eu de différence dans les évaluations subjectives de la Qualité de Vie des patients entre les groupes omalizumab et placebo.

Polypose naso-sinusienne

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'omalizumab ont été évaluées dans deux essais randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo, conduits chez des patients présentant une polypose naso-sinusienne (Tableau 8). Les patients ont reçu l'omalizumab ou un placebo par voie sous-cutanée toutes les 2 ou 4 semaines (voir rubrique 4.2). Tous les patients ont reçu un traitement de fond par mométasone en pulvérisation nasale pendant toute la durée de l'étude. Une chirurgie naso-sinusienne antérieure ou un traitement antérieur par corticoïdes systémiques n'étaient pas requis pour être inclus dans ces études. Les patients ont reçu l'omalizumab ou le placebo pendant 24 semaines, puis ont été

suivis pendant 4 semaines. Les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion, notamment les comorbidités allergiques, sont décrites dans le Tableau 7.

Tableau 7 Données démographiques et caractéristiques à l'inclusion dans les études dans la polypose naso-sinusienne

Paramètre	Étude 1 sur la polypose naso-sinusienne N = 138	Étude 2 sur la polypose naso-sinusienne N = 127
Âge moyen (années) (ET)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% de patients de sexe masculin	63,8	65,4
Patients ayant utilisé des corticoïdes systémiques l'année précédente (%)	18,8	26,0
Score endoscopique bilatéral des polypes nasaux (SPN) : moyenne (ET), score 0 à 8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Score de congestion nasale (CN) : moyenne (ET), score 0 à 3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Score d'odorat : moyenne (ET), score 0 à 3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Score SNOT-22 total : moyenne (ET), score 0 à 110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Éosinophiles sanguins (cellules/ μ l) : moyenne (ET)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
IgE totales UI/ml : moyenne (ET)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Asthme (%)	53,6	60,6
Léger (%)	37,8	32,5
Modéré (%)	58,1	58,4
Sévère (%)	4,1	9,1
Maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine (%)	19,6	35,4
Rhinite allergique	43,5	42,5

ET = écart type ; SNOT-22 = questionnaire d'évaluation des symptômes naso-sinusiens à 22 items ; IgE = Immunoglobuline E ; UI = unités internationales. Pour les scores SPN, CN et SNOT-22, des valeurs plus élevées indiquent une sévérité plus importante de la maladie.

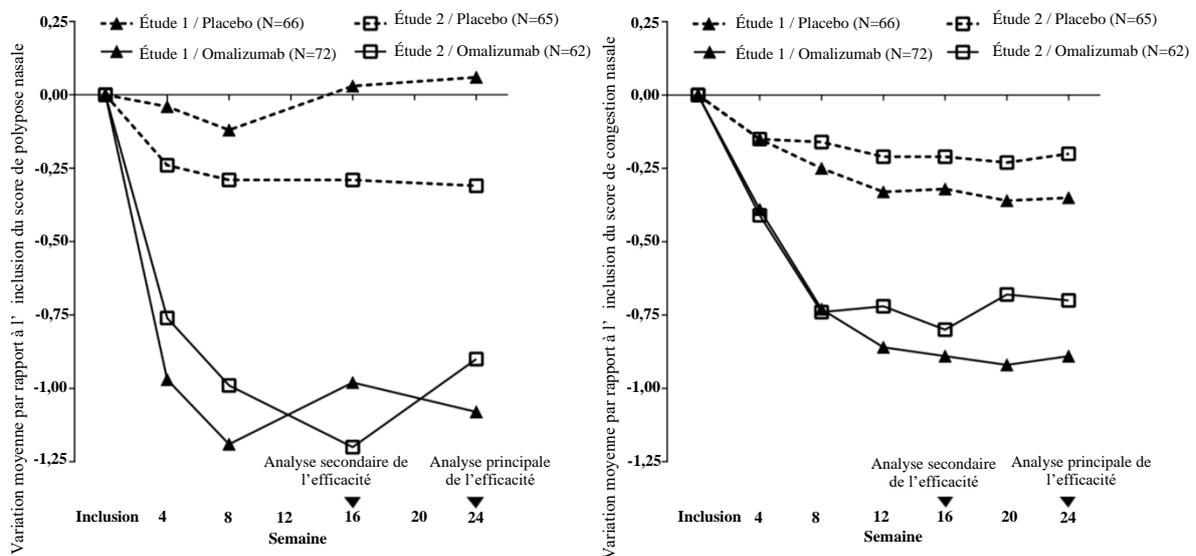
Les deux critères d'évaluation principaux étaient le score bilatéral des polypes nasaux (SPN) et le score de congestion nasale (CN) journalier moyen à la Semaine 24. Dans les deux études portant sur la polypose naso-sinusienne (1 et 2), le traitement par l'omalizumab a montré, entre l'inclusion et la Semaine 24, des améliorations statistiquement significatives du score des polypes nasaux et du score de congestion nasale moyen hebdomadaire plus importantes que chez les patients ayant reçu le placebo. Les résultats des études 1 et 2 portant sur la polypose naso-sinusienne sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8 Variation des scores cliniques des études 1 et 2 portant sur la polypose naso-sinusienne entre l'inclusion et la Semaine 24, et données regroupées

	Étude 1 sur la polypose naso-sinusienne		Étude 2 sur la polypose naso-sinusienne		Résultats regroupés des études sur la polypose naso-sinusienne	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Score de polypose nasale						
Moyenne initiale	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Variation moyenne des MC à la Semaine 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Différence (IC 95 %)	-1,14 (-1,59 ; -0,69)		-0,59 (-1,05 ; -0,12)		-0,86 (-1,18 ; -0,54)	
Valeur de p	<0,0001		0,0140		<0,0001	
Moyenne sur 7 jours du score de congestion nasale journalier						
Moyenne initiale	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Variation moyenne des MC à la Semaine 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Différence (IC 95 %)	-0,55 (-0,84 ; -0,25)		-0,50 (-0,80 ; -0,19)		-0,52 (-0,73 ; -0,31)	
Valeur de p	0,0004		0,0017		<0,0001	
STSN						
Moyenne initiale	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Variation moyenne des MC à la Semaine 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Différence (IC 95 %)	-1,91 (-2,85 ; -0,96)		-2,09 (-3,00 ; -1,18)		-1,98 (-2,63 ; -1,33)	
Valeur de p	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Moyenne initiale	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Variation moyenne des MC à la Semaine 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Différence (IC 95 %)	-16,12 (-21,86 ; -10,38)		-15,04 (-21,26 ; -8,82)		-15,36 (-19,57 ; -11,16)	
Valeur de p (DMI = 8,9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Moyenne initiale	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Variation moyenne des MC à la Semaine 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Différence (IC 95 %)	3,81 (1,38 ; 6,24)		3,86 (1,57 ; 6,15)		3,84 (2,17 ; 5,51)	
Valeur de p	0,0024		0,0011		<0,0001	

MC = moindres carrés ; IC = intervalle de confiance ; STSN = score total des symptômes nasaux ; SNOT-22 = questionnaire d'évaluation des symptômes naso-sinusiens à 22 items ; UPSIT = score d'identification des odeurs de l'Université de Pennsylvanie ; DMI = différence minimale importante.

Figure 1 Variation moyenne par rapport à l'inclusion du score de congestion nasale et du score de polypose nasale par groupe de traitement dans les études 1 et 2 portant sur la polypose naso-sinusienne



Dans une analyse regroupée pré-spécifiée des traitements de secours (corticoïdes systémiques pendant ≥ 3 jours consécutifs ou polypectomie nasale) utilisés pendant la période de traitement de 24 semaines, la proportion de patients nécessitant un traitement de secours était plus faible dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo (2,3 % contre 6,2 %, respectivement). L'*odds ratio* de l'utilisation d'un traitement de secours dans le groupe omalizumab comparé au groupe placebo était de 0,38 (IC 95 % : 0,10 ; 1,49). Il n'a pas été rapporté de chirurgie naso-sinusienne dans ces études.

L'efficacité et la tolérance à long terme de l'omalizumab chez les patients présentant une polypose naso-sinusienne ayant participé aux études 1 et 2 portant sur la polypose naso-sinusienne ont été évaluées dans une étude clinique d'extension en ouvert. Les données d'efficacité de cette étude suggèrent que le bénéfice clinique obtenu à la Semaine 24 s'est maintenu jusqu'à la Semaine 52. Les données de tolérance étaient globalement cohérentes avec le profil de tolérance connu de l'omalizumab.

Urticaire chronique spontanée

La tolérance et l'efficacité de l'omalizumab ont été démontrées lors de deux études de phase III randomisées, contrôlées versus placebo (études 1 et 2) conduites chez des patients présentant une urticaire chronique spontanée qui restaient symptomatiques malgré un traitement par antihistaminiques anti-H1 à la dose autorisée. Une troisième étude (étude 3) a étudié principalement la tolérance de l'omalizumab chez des patients présentant une urticaire chronique spontanée qui restaient symptomatiques malgré un traitement par des antihistaminiques anti-H1 administrés jusqu'à quatre fois la dose autorisée et des antihistaminiques anti-H2 et/ou traitement par des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes. Les trois études incluaient 975 patients âgés de 12 à 75 ans (moyenne d'âge : 42,3 ans ; 39 patients entre 12 et 17 ans, 54 patients ≥ 65 ans ; 259 hommes et 716 femmes). Tous les patients devaient présenter des symptômes insuffisamment contrôlés, évalués par un score d'activité de l'urticaire hebdomadaire (UAS7, classé de 0 à 42) ≥ 16 , et un score de sévérité du prurit hebdomadaire (qui est un composant de l'UAS7 ; classé de 0 à 21) ≥ 8 pendant les 7 jours précédents la randomisation, malgré l'utilisation d'un antihistaminique pendant au moins 2 semaines auparavant.

Lors des études 1 et 2, les patients avaient respectivement un score de sévérité du prurit hebdomadaire moyen entre 13,7 et 14,5 lors de l'inclusion et un score UAS7 moyen de 29,5 et 31,7. Les patients de l'étude 3 portant sur la tolérance avaient un score de sévérité du prurit hebdomadaire moyen de 13,8 et un score UAS7 moyen de 31,2 lors de l'inclusion. Sur les trois études, les patients ont signalé avoir

reçu en moyenne 4 à 6 médicaments (incluant les antihistaminiques anti-H1) pour traiter les symptômes de l'urticaire chronique spontanée avant l'inclusion dans l'étude. Les patients ont reçu l'omalizumab aux doses de 75 mg, 150 mg ou 300 mg ou le placebo en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant respectivement 24 et 12 semaines lors des études 1 et 2 ; et 300 mg ou le placebo en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant 24 semaines lors de l'étude 3. Toutes les études comprenaient une période de suivi de 16 semaines sans traitement.

Le critère primaire était la variation du score de sévérité du prurit hebdomadaire entre l'inclusion et la semaine 12. L'omalizumab à la dose de 300 mg a diminué le score de sévérité du prurit hebdomadaire de 8,55 à 9,77 ($p < 0,0001$) par rapport à une diminution de 3,63 à 5,14 pour le placebo (voir le Tableau 9). Des résultats statistiquement significatifs ont par ailleurs été observés avec des taux de répondeurs ayant un UAS7 ≤ 6 (à la semaine 12) qui étaient supérieurs pour les groupes de traitement 300 mg, allant de 52 à 66% ($p < 0,0001$) par rapport à 11 à 19% pour les groupes placebo. La réponse complète (UAS7=0) a été atteinte par 34 à 44% ($p < 0,0001$) des patients traités avec la dose de 300 mg par rapport à 5 à 9% des patients pour les groupes placebo. Les patients des groupes de traitement 300 mg ont atteint la plus importante proportion moyenne de jours sans angioedèmes de la semaine 4 à la semaine 12, (91,0 à 96,1% ; $p < 0,001$) par rapport aux groupes placebo (88,1 à 89,2%). La variation moyenne du DLQI global entre l'inclusion et la semaine 12 pour les groupes de traitement à 300 mg était supérieure ($p < 0,001$) à celle dans le groupe placebo, montrant une amélioration comprise entre 9,7 et 10,3 points comparée à celle comprise entre 5,1 et 6,1 points pour les groupes placebo correspondants.

Tableau 9 Variation du score de sévérité du prurit hebdomadaire entre l'inclusion et la semaine 12, études 1, 2 et 3 (population mITT*)

	Placebo	Omalizumab 300 mg
Etude 1		
N	80	81
Moyenne (Ecart Type)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Différence de la LS moyenne vs. placebo ¹	-	-5,80
IC 95% de la différence	-	-7,49, -4,10
P-value vs. placebo ²	-	<0,0001
Etude 2		
N	79	79
Moyenne (Ecart Type)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Différence de la LS moyenne vs. placebo ¹	-	-4,81
IC 95% de la différence	-	-6,49, -3,13
P-value vs. placebo ²	-	<0,0001
Etude 3		
N	83	252
Moyenne (Ecart Type)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Différence de la LS moyenne vs. placebo ¹	-	-4,52
IC 95% de la différence	-	-5,97, -3,08
P-value vs. placebo ²	-	<0,0001

*Population en intention de traiter modifiée (mITT) : inclus tous les patients ayant été randomisés et ayant reçus au moins une dose du médicament de l'étude

La valeur observée à l'inclusion reportée prospectivement a été utilisée pour attribuer les valeurs manquantes (BOCF).

¹La LS moyenne a été estimée en utilisant le modèle ANCOVA. Les groupes étaient classés sur le score de sévérité du prurit hebdomadaire à l'inclusion (< 13 vs. ≥ 13) et le poids à l'inclusion (< 80 kg vs. ≥ 80 kg).

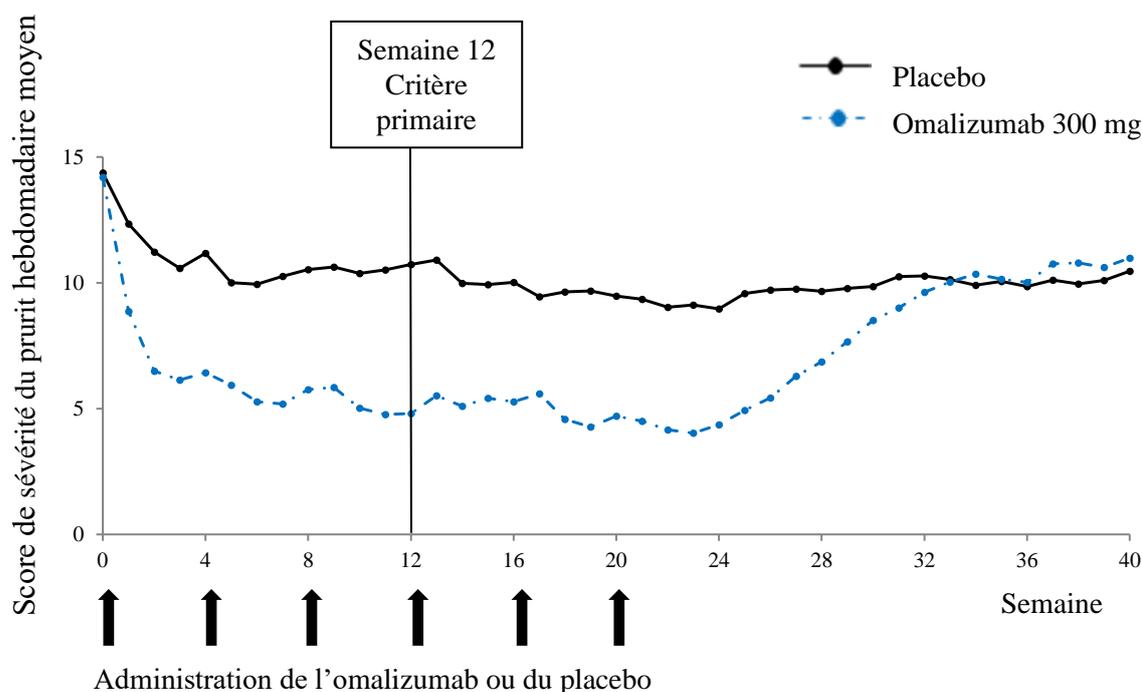
²La p-value est dérivée du t-test ANCOVA.

La Figure 2 ci-dessous montre le score de sévérité du prurit hebdomadaire moyen au cours du temps lors de l'étude 1. Les scores de sévérité du prurit hebdomadaire moyens diminuent avec un effet

maximal autour de la semaine 12 qui est maintenu jusqu'à la semaine 24 de traitement. Les résultats étaient comparables lors de l'étude 3.

Lors des trois études, le score de sévérité du prurit hebdomadaire moyen a augmenté graduellement pendant la période de suivi de 16 semaines sans traitement, en cohérence avec la réapparition des symptômes. Les valeurs moyennes à la fin de la période de suivi étaient similaires au groupe placebo, mais inférieures aux valeurs moyennes respectives lors de l'inclusion.

Figure 2 Score de sévérité du prurit hebdomadaire moyen au cours du temps, étude 1 (population mITT)



Valeur à l'inclusion reportée prospectivement ; mITT=Population en intention de traiter modifiée

L'ensemble des résultats d'efficacité observés à la semaine 24 de traitement étaient comparables à ceux observés à la semaine 12.

Avec la dose 300 mg, lors des études 1 et 3, la diminution moyenne par rapport à l'inclusion du score de sévérité du prurit hebdomadaire était respectivement de 9,8 et 8,6, la proportion de patients présentant un UAS7 \leq 6 était de 61,7% et 55,6%, et la proportion de patients présentant une réponse complète (UAS7=0) était de 48,1% et 42,5%, ($p < 0,0001$ dans tous les cas en comparaison au placebo).

Les données chez les adolescents (12 à 17 ans) inclus dans les essais cliniques représentent un total de 39 patients, parmi lesquels 11 ont reçu la dose de 300 mg. Les résultats pour la dose de 300 mg sont disponibles pour 9 patients à la semaine 12 et pour 6 patients à la semaine 24 ; la réponse au traitement par l'omalizumab a été comparable à celle observée dans la population adulte. La variation moyenne du score de sévérité du prurit hebdomadaire montre une diminution de 8,25 entre l'inclusion et la semaine 12 et une diminution de 8,95 entre l'inclusion et la semaine 24. Les taux de répondeurs sont de 33% à la semaine 12 et de 67% à la semaine 24 pour un UAS7=0, et de 56 % à la semaine 12 et de 67% à la semaine 24 pour un UAS7 \leq 6.

Dans une étude de 48 semaines, 206 patients âgés de 12 à 75 ans ont été inclus dans une phase en ouvert de 24 semaines d'omalizumab à la dose de 300 mg toutes les 4 semaines. Les patients répondeurs au traitement pendant cette phase en ouvert étaient ensuite randomisés afin de recevoir la dose de 300 mg d'omalizumab (81 patients) ou le placebo (53 patients) toutes les 4 semaines pour 24 semaines supplémentaires.

Parmi les patients traités par omalizumab pendant 48 semaines, 21% ont présenté une aggravation clinique (score UAS7 ≥ 12 pendant au moins 2 semaines consécutives après la randomisation entre les semaines 24 et 28), contre 60,4% des patients traités par placebo à la semaine 48 (différence $-39,4\%$, $p < 0,0001$, IC à 95% : $-54,5\%$, $-22,5\%$).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'omalizumab a été étudiée chez des patients adultes et adolescents présentant un asthme allergique ainsi que chez des patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne et des patients adultes et adolescents présentant une urticaire chronique spontanée. Les caractéristiques pharmacocinétiques générales de l'omalizumab sont similaires dans ces populations de patients.

Absorption

Après administration sous-cutanée, l'omalizumab est absorbé avec une biodisponibilité absolue moyenne de 62%. Après l'administration d'une dose sous-cutanée unique chez des patients asthmatiques adultes ou adolescents ou présentant une urticaire chronique spontanée l'omalizumab a été absorbé lentement, les concentrations sériques maximales étant atteintes en 6 à 8 jours en moyenne. Chez les patients asthmatiques, après administration de doses répétées d'omalizumab, les aires sous la courbe de la concentration sérique entre J0 et J14 à l'état d'équilibre ont été jusqu'à 6 fois supérieures à celles observées après l'administration de la première dose.

La pharmacocinétique de l'omalizumab est linéaire aux doses supérieures à 0,5 mg/kg. Après administration de doses à 75 mg, 150 mg ou 300 mg toutes les 4 semaines chez des patients atteints d'urticaire chronique spontanée, les concentrations sériques minimales d'omalizumab ont augmenté proportionnellement à la dose administrée.

Les profils des concentrations sériques d'omalizumab en fonction du temps sont apparus superposables lors de l'administration de Xolair avec la présentation sous forme lyophilisée et Xolair avec la présentation sous forme solution injectable.

Distribution

In vitro, l'omalizumab forme des complexes de taille limitée avec les IgE. Il n'a pas été observé, *in vitro* ou *in vivo*, de complexes précipitants ni la formation de complexes de poids moléculaire supérieur à un million de daltons. La pharmacocinétique de population montre que la distribution de l'omalizumab est similaire chez les patients présentant un asthme allergique et les patients atteints d'urticaire chronique spontanée. Le volume apparent de distribution observé chez les patients asthmatiques après l'administration sous-cutanée a été de 78 ± 32 ml/kg de poids corporel.

Élimination

L'élimination de l'omalizumab fait intervenir des processus d'élimination des IgG ainsi qu'une élimination par une fixation spécifique et la formation de complexes avec les IgE. L'élimination hépatique des IgG fait intervenir une dégradation par le système réticulo-endothélial et les cellules endothéliales. Les IgG sont également éliminées sous forme inchangée dans la bile. Chez les patients asthmatiques, la demi-vie d'élimination sérique de l'omalizumab a été en moyenne de 26 jours, avec une élimination apparente de $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/jour en moyenne. A un poids corporel double correspond une élimination apparente double. Chez les patients atteints d'urticaire chronique spontanée, les simulations pharmacocinétiques de population ont montré que la demi-vie d'élimination de l'omalizumab sérique à l'état d'équilibre était en moyenne de 24 jours et la clairance apparente à l'état d'équilibre pour un patient pesant 80 kg était de 3,0 ml/kg/jour.

Caractéristiques dans différentes populations de patients

Âge, race/origine ethnique, sexe, Indice de Masse Corporelle

Patients présentant un asthme allergique et une polypose naso-sinusienne

La pharmacocinétique de population de l'omalizumab a été analysée afin d'évaluer les effets des caractéristiques démographiques. Les analyses de ces données limitées suggèrent qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge (6-76 ans pour les patients présentant un asthme allergique ; 18 à 75 ans pour les patients présentant une polypose naso-sinusienne), de la race/origine ethnique, du sexe ou de l'indice de masse corporelle (voir rubrique 4.2).

Patients présentant une urticaire chronique spontanée

Les effets des caractéristiques démographiques et des autres facteurs sur l'exposition à l'omalizumab ont été évalués par une pharmacocinétique de population. Par ailleurs, les effets des covariables ont été évalués en analysant la relation entre les concentrations d'omalizumab et les réponses cliniques. Ces analyses suggèrent qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'urticaire chronique spontanée en fonction de l'âge (12-75 ans), de la race/origine ethnique, du sexe, du poids corporel, de l'indice de masse corporelle, du taux d'IgE de départ, des anticorps anti-FcεRI ou de l'administration concomitante d'antihistaminiques anti-H2 ou d'antagonistes des récepteurs aux leucotriènes.

Insuffisance rénale et hépatique

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique ou pharmacodynamique chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques atteints d'asthme allergique ou d'urticaire chronique spontanée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

La sécurité de l'omalizumab a été étudiée chez le singe *Cynomolgus*, chez lequel l'omalizumab se fixe aux IgE avec une affinité similaire à celle observée chez l'homme. Des anticorps dirigés contre l'omalizumab ont été détectés chez certains singes après administration sous-cutanée ou intraveineuse répétée. Il n'a toutefois pas été observé de toxicité apparente telle qu'une maladie à complexes immuns ou une cytotoxicité dépendante du complément. Il n'a pas été mis en évidence de réponse anaphylactique par dégranulation des mastocytes chez le singe *Cynomolgus*.

L'administration chronique d'omalizumab à des doses allant jusqu'à 250 mg/kg (soit au moins 14 fois la dose thérapeutique recommandée la plus élevée en mg/kg conformément à la table de détermination de la dose recommandée) a été bien tolérée chez les primates non humains (animaux adultes et juvéniles), à l'exception d'une diminution dose-dépendante et âge-dépendante des plaquettes, avec une sensibilité accrue chez les animaux jeunes. La concentration sérique nécessaire pour atteindre une diminution de 50% du nombre de plaquettes par rapport au nombre initial chez le singe *Cynomolgus* adulte a été environ 4 à 20 fois plus élevée que la concentration sérique maximale prévue en pratique clinique. Par ailleurs, une hémorragie aiguë et une inflammation ont été observées au site d'injection chez le singe *Cynomolgus*.

Aucune étude conventionnelle de carcinogénicité n'a été conduite avec l'omalizumab.

Dans les études de reproduction conduites chez le singe *Cynomolgus*, des doses sous-cutanées allant jusqu'à 75 mg/kg par semaine (soit au moins 8 fois la dose thérapeutique recommandée la plus élevée en mg/kg sur une période de 4 semaines) n'ont pas provoqué de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité en cas d'administration pendant toute la durée de l'organogenèse et il n'a pas été mis en évidence d'effets délétères sur la croissance fœtale ou néonatale en cas d'administration en fin de gestation, pendant la mise bas et pendant l'allaitement.

L'omalizumab passe dans le lait maternel chez le singe *Cynomolgus*. Les taux d'omalizumab retrouvés dans le lait ont représenté 0,15% de la concentration sérique maternelle.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Saccharose
Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Polysorbate 20

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

Après reconstitution

La stabilité chimique et physique du médicament reconstitué a été démontrée pendant 8 heures entre 2°C et 8°C et pendant 4 heures à 30°C.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devront normalement pas dépasser 8 heures entre 2°C et 8°C ou 2 heures à 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de poudre : Flacon en verre de type I, transparent incolore muni d'un bouchon en caoutchouc butyle et d'une capsule flip-off bleue.

Ampoule de solvant : Ampoule en verre de type I, transparent incolore contenant 2 ml d'eau pour préparations injectables.

Boîtes contenant 1 flacon de poudre et 1 ampoule d'eau pour préparations injectables, et conditionnements multiples contenant 4 (4 x 1) flacons de poudre et 4 (4 x 1) ampoules d'eau pour préparations injectables ou 10 (10 x 1) flacons de poudre et 10 (10 x 1) ampoules d'eau pour préparations injectables.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Xolair 150 mg poudre pour solution injectable se présente sous la forme d'un flacon à usage unique.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution (voir rubrique 6.3).

Le médicament lyophilisé prend 15 à 20 minutes pour se dissoudre, mais dans certains cas, cela peut prendre plus de temps. Le médicament entièrement reconstitué sera limpide à légèrement opalescent, incolore à jaune brunâtre pâle et il pourrait y avoir quelques petites bulles ou un peu de mousse tout autour du bord du flacon. Compte tenu de la viscosité du médicament reconstitué, il faudra veiller à prélever tout le contenu du flacon avant d'expulser les bulles d'air ou excédent de solution de la seringue afin d'obtenir 1,2 ml.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 octobre 2005
Date du dernier renouvellement : 22 juin 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE
ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

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

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

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Poudre et solvant pour solution injectable

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Solution injectable en seringue préremplie/stylo

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 75 mg solution injectable en seringue préremplie
omalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 75 mg d'omalizumab dans une solution de 0,5 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/005	75 mg solution injectable en seringue préremplie (avec une aiguille sertie de calibre 26 gauge, protège seringue bleu)
EU/1/05/319/018	75 mg solution injectable en seringue préremplie (avec une aiguille sertie de calibre 27 gauge, piston bleu)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xolair 75 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 75 mg solution injectable en seringue préremplie
omalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 75 mg d'omalizumab dans une solution de 0,5 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie

Conditionnement multiple : 3 (3 x 1) seringues préremplies
Conditionnement multiple : 4 (4 x 1) seringues préremplies
Conditionnement multiple : 6 (6 x 1) seringues préremplies
Conditionnement multiple : 10 (10 x 1) seringues préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.
A usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/006	75 mg solution injectable en seringue préremplie (avec une aiguille sertie de calibre 26 gauge, protège seringue bleu) (4 x 1)
EU/1/05/319/007	75 mg solution injectable en seringue préremplie (avec une aiguille sertie de calibre 26 gauge, protège seringue bleu) (10 x 1)
EU/1/05/319/019	75 mg solution injectable en seringue préremplie (avec une aiguille sertie de calibre 27 gauge, piston bleu) (3 x 1)
EU/1/05/319/020	75 mg solution injectable en seringue préremplie (avec une aiguille sertie de calibre 27 gauge, piston bleu) (6 x 1)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xolair 75 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 75 mg solution injectable en seringue préremplie
omalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 75 mg d'omalizumab dans une solution de 0,5 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/006	75 mg solution injectable en seringue préremplie (avec une aiguille sertie de calibre 26 gauge, protège seringue bleu) (4 x 1)
EU/1/05/319/007	75 mg solution injectable en seringue préremplie (avec une aiguille sertie de calibre 26 gauge, protège seringue bleu) (10 x 1)
EU/1/05/319/019	75 mg solution injectable en seringue préremplie (avec une aiguille sertie de calibre 27 gauge, piston bleu) (3 x 1)
EU/1/05/319/020	75 mg solution injectable en seringue préremplie (avec une aiguille sertie de calibre 27 gauge, piston bleu) (6 x 1)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xolair 75 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 75 mg solution injectable en seringue préremplie
omalizumab

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Voie sous-cutanée
A usage unique

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Xolair 75 mg solution injectable
omalizumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 75 mg solution injectable en stylo prérempli
omalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 75 mg d'omalizumab dans une solution de 0,5 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli

1 stylo prérempli

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/021

75 mg solution injectable en stylo prérempli

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xolair 75 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 75 mg solution injectable en stylo prérempli
omalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 75 mg d'omalizumab dans une solution de 0,5 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli

Conditionnement multiple : 3 (3 x 1) stylos préremplis

Conditionnement multiple : 6 (6 x 1) stylos préremplis

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/022 75 mg solution injectable en stylo prérempli (3 x 1)

EU/1/05/319/023 75 mg solution injectable en stylo prérempli (6 x 1)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xolair 75 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 75 mg solution injectable en stylo prérempli
omalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 75 mg d'omalizumab dans une solution de 0,5 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli

1 stylo prérempli. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/022 75 mg solution injectable en stylo prérempli (3 x 1)

EU/1/05/319/023 75 mg solution injectable en stylo prérempli (6 x 1)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xolair 75 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Xolair 75 mg solution injectable
omalizumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 150 mg solution injectable en seringue préremplie
omalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 150 mg d'omalizumab dans une solution de 1 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/008 150 mg solution injectable en seringue préremplie (avec une aiguille sertie de calibre 26 gauge, protège seringue violet)

EU/1/05/319/024 150 mg solution injectable en seringue préremplie (avec une aiguille sertie de calibre 27 gauge, piston violet)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 150 mg solution injectable en seringue préremplie
omalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 150 mg d'omalizumab dans une solution de 1 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie

Conditionnement multiple : 3 (3 x 1) seringues préremplies
Conditionnement multiple : 4 (4 x 1) seringues préremplies
Conditionnement multiple : 6 (6 x 1) seringues préremplies
Conditionnement multiple : 10 (10 x 1) seringues préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.
A usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/009	150 mg solution injectable en seringue préremplie (avec une aiguille sertie de calibre 26 gauge, protège seringue violet) (4 x 1)
EU/1/05/319/010	150 mg solution injectable en seringue préremplie (avec une aiguille sertie de calibre 26 gauge, protège seringue violet) (10 x 1)
EU/1/05/319/011	150 mg solution injectable en seringue préremplie (avec une aiguille sertie de calibre 26 gauge, protège seringue violet) (6 x 1)
EU/1/05/319/025	150 mg solution injectable en seringue préremplie (avec une aiguille sertie de calibre 27 gauge, piston violet) (3 x 1)
EU/1/05/319/026	150 mg solution injectable en seringue préremplie (avec une aiguille sertie de calibre 27 gauge, piston violet) (6 x 1)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 150 mg solution injectable en seringue préremplie
omalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 150 mg d'omalizumab dans une solution de 1 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/009	150 mg solution injectable en seringue préremplie (avec une aiguille sertie de calibre 26 gauge, protège seringue violet) (4 x 1)
EU/1/05/319/010	150 mg solution injectable en seringue préremplie (avec une aiguille sertie de calibre 26 gauge, protège seringue violet) (10 x 1)
EU/1/05/319/011	150 mg solution injectable en seringue préremplie (avec une aiguille sertie de calibre 26 gauge, protège seringue violet) (6 x 1)
EU/1/05/319/025	150 mg solution injectable en seringue préremplie (avec une aiguille sertie de calibre 27 gauge, piston violet) (3 x 1)
EU/1/05/319/026	150 mg solution injectable en seringue préremplie (avec une aiguille sertie de calibre 27 gauge, piston violet) (6 x 1)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 150 mg solution injectable en seringue préremplie
omalizumab

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Voie sous-cutanée
A usage unique

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Xolair 150 mg solution injectable
omalizumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 300 mg solution injectable en seringue préremplie
omalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 300 mg d'omalizumab dans une solution de 2 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/012 300 mg solution injectable en seringue préremplie

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xolair 300 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 300 mg solution injectable en seringue préremplie
omalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 300 mg d'omalizumab dans une solution de 2 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie

Conditionnement multiple : 3 (3 x 1) seringues préremplies

Conditionnement multiple : 6 (6 x 1) seringues préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/013 300 mg solution injectable en seringue préremplie (3 x 1)

EU/1/05/319/014 300 mg solution injectable en seringue préremplie (6 x 1)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xolair 300 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 300 mg solution injectable en seringue préremplie
omalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 300 mg d'omalizumab dans une solution de 2 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/013	300 mg solution injectable en seringue préremplie (3 x 1)
EU/1/05/319/014	300 mg solution injectable en seringue préremplie (6 x 1)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xolair 300 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 300 mg solution injectable en seringue préremplie
omalizumab

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Voie sous-cutanée
A usage unique

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Xolair 300 mg solution injectable
omalizumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 150 mg solution injectable en stylo prérempli
omalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 150 mg d'omalizumab dans une solution de 1 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli

1 stylo prérempli

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/027

150 mg solution injectable en stylo prérempli

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 150 mg solution injectable en stylo prérempli
omalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 150 mg d'omalizumab dans une solution de 1 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli

Conditionnement multiple : 3 (3 x 1) stylos préremplis

Conditionnement multiple : 6 (6 x 1) stylos préremplis

Conditionnement multiple : 10 (10 x 1) stylos préremplis

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/028	150 mg solution injectable en stylo prérempli (3 x 1)
EU/1/05/319/029	150 mg solution injectable en stylo prérempli (6 x 1)
EU/1/05/319/030	150 mg solution injectable en stylo prérempli (10 x 1)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 150 mg solution injectable en stylo prérempli
omalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 150 mg d'omalizumab dans une solution de 1 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli

1 stylo prérempli. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/028	150 mg solution injectable en stylo prérempli (3 x 1)
EU/1/05/319/029	150 mg solution injectable en stylo prérempli (6 x 1)
EU/1/05/319/030	150 mg solution injectable en stylo prérempli (10 x 1)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Xolair 150 mg solution injectable
omalizumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 300 mg solution injectable en stylo prérempli
omalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 300 mg d'omalizumab dans une solution de 2 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli

1 stylo prérempli

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/015

300 mg solution injectable en stylo prérempli

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xolair 300 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 300 mg solution injectable en stylo prérempli
omalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 300 mg d'omalizumab dans une solution de 2 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli

Conditionnement multiple : 3 (3 x 1) stylos préremplis

Conditionnement multiple : 6 (6 x 1) stylos préremplis

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/016 300 mg solution injectable en stylo prérempli (3 x 1)

EU/1/05/319/017 300 mg solution injectable en stylo prérempli (6 x 1)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xolair 300 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 300 mg solution injectable en stylo prérempli
omalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 300 mg d'omalizumab dans une solution de 2 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli

1 stylo prérempli. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/016	300 mg solution injectable en stylo prérempli (3 x 1)
EU/1/05/319/017	300 mg solution injectable en stylo prérempli (6 x 1)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xolair 300 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Xolair 300 mg solution injectable
omalizumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xolair 75 mg poudre et solvant pour solution injectable
omalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 75 mg d'omalizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : saccharose, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 20.
Solvant : eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

1 x flacon de 75 mg
1 x ampoule de solvant de 2 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

A utiliser immédiatement après reconstitution (peut être conservé jusqu'à 8 heures entre 2°C et 8°C ou 2 heures à 25°C).

Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xolair 75 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Xolair 75 mg poudre pour solution injectable
omalizumab
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

75 mg

6. AUTRE

A conserver au réfrigérateur.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE AMPOULE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Xolair
Eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

Utiliser 0,9 ml et jeter le reste.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**BOÎTE CONTENANT 1 FLACON ET 1 AMPOULE EN CONDITIONNEMENT UNITAIRE
(AVEC BLUE BOX)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 150 mg poudre et solvant pour solution injectable
omalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 150 mg d'omalizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : saccharose, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 20.
Solvant : eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

1 x flacon de 150 mg
1 x ampoule de solvant de 2 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

A utiliser immédiatement après reconstitution (peut être conservé jusqu'à 8 heures entre 2°C et 8°C ou 2 heures à 25°C).
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Xolair 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**BOÎTE POUR CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE (SANS BLUE BOX) DE
CONDITIONNEMENTS MULTIPLES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 150 mg poudre et solvant pour solution injectable
omalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 150 mg d'omalizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : saccharose, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 20.
Solvant : eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

1 x flacon de 150 mg
1 x ampoule de solvant de 2 ml
1 flacon et 1 ampoule. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

A utiliser immédiatement après reconstitution (peut être conservé 8 heures entre 2°C et 8°C ou 2 heures à 25°C).

Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/003 Conditionnement multiple comprenant 4 boîtes
EU/1/05/319/004 Conditionnement multiple comprenant 10 boîtes

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETTE SUR LES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES PRÉEMBALLÉS (AVEC BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolair 150 mg poudre et solvant pour solution injectable
omalizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 150 mg d'omalizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : saccharose, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 20.
Solvant : eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Conditionnement multiple : 4 (4 x 1) flacons et 4 (4 x 1) ampoules.
Conditionnement multiple : 10 (10 x 1) flacons et 10 (10 x 1) ampoules.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

A utiliser immédiatement après reconstitution (peut être conservé 8 heures entre 2°C et 8°C ou 2 heures à 25°C).

Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/319/003 Conditionnement multiple comprenant 4 boîtes
EU/1/05/319/004 Conditionnement multiple comprenant 10 boîtes

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Xolair 150 mg poudre pour solution injectable
omalizumab
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

150 mg

6. AUTRE

A conserver au réfrigérateur.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE AMPOULE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Xolair
Eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

Utiliser 1,4 ml et jeter le reste.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Xolair 75 mg solution injectable en seringue préremplie

(seringue préremplie avec une aiguille sertie de calibre 26 gauge, protège-seringue bleu)
omalizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Xolair et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Xolair
3. Comment utiliser Xolair
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Xolair
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xolair et dans quels cas est-il utilisé

Xolair contient la substance active omalizumab. L'omalizumab est une protéine de synthèse qui est similaire aux protéines naturelles produites par l'organisme. Il appartient à une classe de médicaments appelés anticorps monoclonaux.

Xolair est utilisé pour le traitement de :

- l'asthme allergique
- la polypose naso-sinusienne (polypes nasaux liés à une inflammation chronique des fosses nasales et des sinus)

Asthme allergique

Ce médicament est utilisé pour empêcher l'asthme de s'aggraver en contrôlant les symptômes de l'asthme allergique sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans) qui reçoivent déjà un traitement de l'asthme, mais dont les symptômes sont insuffisamment contrôlés par des médicaments tels que des corticoïdes inhalés à fortes doses et des bêta2-agonistes inhalés.

Polypose naso-sinusienne

Ce médicament est utilisé pour traiter la polypose naso-sinusienne chez les adultes (à partir de 18 ans) qui reçoivent déjà des corticoïdes intranasaux (corticoïdes en pulvérisation nasale), mais dont les symptômes sont insuffisamment contrôlés par ces médicaments. Les polypes nasaux sont de petites excroissances situées sur la muqueuse du nez. Xolair aide à réduire la taille des polypes et améliore les symptômes tels que la congestion nasale, la perte d'odorat, l'écoulement de mucus dans l'arrière gorge et le nez qui coule.

Xolair agit en bloquant une substance appelée immunoglobuline E (IgE), qui est produite par l'organisme. L'IgE contribue à un type d'inflammation qui joue un rôle essentiel dans le déclenchement de l'asthme allergique et de la polypose naso-sinusienne.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Xolair

N'utilisez jamais Xolair :

- si vous êtes allergique à l'omalizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous pensez que vous pouvez être allergique à un des composants, prévenez votre médecin car vous ne devez pas utiliser Xolair.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Xolair :

- si vous avez une affection des reins ou du foie.
- si vous avez un trouble au cours duquel votre propre système immunitaire attaque des parties de votre propre corps (maladie auto-immune).
- si vous vous rendez dans des régions où les infections parasitaires sont fréquentes - Xolair peut diminuer votre résistance à ces infections.
- si vous avez des antécédents de réaction allergique grave (anaphylaxie), par exemple, suite à la prise d'un médicament, une piqûre d'insecte ou un aliment.
- si vous avez déjà présenté une réaction allergique au latex. Le capuchon de l'aiguille de la seringue peut contenir du caoutchouc sec (latex).

Xolair ne traite pas les symptômes aigus d'asthme, tels qu'une crise d'asthme soudaine. Par conséquent, Xolair ne doit pas être utilisé pour traiter ces symptômes.

Xolair n'est pas destiné à prévenir ou à traiter d'autres affections de type allergique telles que les réactions allergiques soudaines, le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E (une affection immunitaire héréditaire), l'aspergillose (une maladie pulmonaire causée par un champignon), les allergies alimentaires, l'eczéma ou le rhume des foins car Xolair n'a pas été étudié dans ces affections.

Soyez attentif aux signes de réactions allergiques et autres effets indésirables graves

Xolair peut potentiellement induire des effets indésirables graves. Vous devez être attentif à la survenue de signes annonciateurs de ces effets lors de l'utilisation de Xolair. Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez tout signe indiquant une réaction allergique grave ou d'autres effets indésirables graves. Ces signes sont listés sous « Effets indésirables graves » à la rubrique 4.

Il est important que votre médecin vous informe soigneusement sur la façon de reconnaître les premiers symptômes d'une réaction allergique grave et sur la conduite à tenir si ces réactions surviennent, avant que vous vous injectiez vous-même Xolair ou avant qu'une personne qui n'est pas un professionnel de santé vous administre une injection de Xolair (voir rubrique 3, « Comment utiliser Xolair »). La majorité des réactions allergiques graves surviennent avec les 3 premières doses de Xolair.

Enfants et adolescents

Asthme allergique

Xolair n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans. Son utilisation chez les enfants de moins de 6 ans n'a pas été étudiée.

Polypose naso-sinusienne

Xolair n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Son utilisation chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été étudiée.

Autres médicaments et Xolair

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ceci est particulièrement important si vous prenez :

- des médicaments utilisés pour traiter une infection parasitaire, car Xolair peut diminuer l'effet

- de vos médicaments.
- des corticoïdes inhalés et d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme allergique.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin discutera avec vous des bénéfices et risques potentiels associés à l'administration de ce médicament au cours de la grossesse.

Si vous êtes enceinte au cours du traitement par Xolair, informez-en immédiatement votre médecin.

Xolair peut passer dans le lait maternel. Si vous allaitez ou si vous envisagez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin avant de débiter un traitement par Xolair.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Xolair ait un effet sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines.

3. Comment utiliser Xolair

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien en cas de doute.

Comment Xolair est utilisé

Xolair est utilisé sous forme d'une injection sous la peau (appelée injection sous-cutanée).

Injection de Xolair

- Vous-même et votre médecin déciderez si vous pouvez vous injecter vous-même Xolair. Les 3 premières doses sont toujours administrées par un professionnel de santé ou sous sa surveillance (voir rubrique 2).
- Il est important d'être correctement formé à la façon d'injecter le médicament avant de vous faire une auto-injection.
- Un aidant (par exemple, un parent) peut également vous faire l'injection de Xolair après avoir reçu une formation adaptée.

Pour des instructions détaillées sur la façon d'injecter Xolair, voir « Instructions pour l'utilisation de la seringue préremplie de Xolair » à la fin de cette notice.

Formation à la reconnaissance des réactions allergiques graves

Il est également important que vous ne vous injectiez pas vous-même Xolair avant d'avoir reçu une formation par votre médecin ou votre infirmier/ère sur :

- la façon de reconnaître les premiers signes et symptômes d'une réaction allergique grave.
- ce qu'il faut faire en cas de survenue de ces symptômes.

Pour plus d'informations sur les premiers signes et symptômes d'une réaction allergique grave, voir la rubrique 4.

Quelle quantité de Xolair utiliser

Votre médecin déterminera la quantité de Xolair dont vous avez besoin et de la fréquence des administrations. Cela dépend de votre poids et des résultats d'un examen de sang pratiqué avant le début du traitement afin de mesurer la quantité d'IgE dans votre sang.

Vous aurez besoin de 1 à 4 injections en une seule fois. Vous aurez besoin des injections soit toutes les deux semaines, soit toutes les quatre semaines.

Continuez à prendre vos médicaments antiasthmatiques et/ou pour les polypes nasaux en cours lors du traitement par Xolair. N'arrêtez pas vos médicaments antiasthmatiques et/ou ceux utilisés pour les polypes nasaux sans en parler à votre médecin.

Il se peut que vous ne remarquiez pas d'amélioration immédiate après le début du traitement par Xolair. Chez les patients présentant des polypes nasaux, des effets ont été observés 4 semaines après le début du traitement. Chez les patients asthmatiques, il faut habituellement entre 12 et 16 semaines pour bénéficier du plein effet du traitement.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Asthme allergique

Xolair peut être utilisé chez les enfants et chez les adolescents âgés de 6 ans et plus, qui reçoivent déjà un traitement antiasthmatique mais dont les symptômes de l'asthme ne sont pas bien contrôlés par des médicaments tels que les corticoïdes inhalés à forte dose et les bêta2-agonistes inhalés. Votre médecin déterminera la dose de Xolair dont votre enfant a besoin et la fréquence à laquelle le médicament doit être administré. Ceci va dépendre du poids de votre enfant et des résultats d'un examen de sang pratiqué avant le début du traitement pour mesurer la quantité d'IgE dans son sang.

Il n'est pas prévu que les enfants (âgés de 6 à 11 ans) s'auto-administrent Xolair. Toutefois, si leur médecin le juge possible, un aidant pourra leur administrer les injections de Xolair après une formation adaptée.

Polypose naso-sinusienne

Xolair ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Si une dose de Xolair est oubliée

Si vous avez manqué un rendez-vous, contactez votre médecin ou l'hôpital le plus rapidement possible afin de le reprogrammer.

Si vous avez oublié de vous administrer une dose de Xolair, injectez la dose dès que vous vous apercevez de l'oubli. Puis, contactez votre médecin afin qu'il détermine le moment où vous devrez vous injecter la dose suivante.

Si vous arrêtez le traitement par Xolair

Vous ne devez pas arrêter le traitement par Xolair sauf si votre médecin vous le demande. L'interruption ou l'arrêt du traitement par Xolair peut se traduire par la réapparition de vos symptômes.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables provoqués par Xolair sont habituellement d'intensité légère à modérée mais peuvent occasionnellement devenir sérieux.

Effets indésirables graves :

Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez tout signe de l'un des effets indésirables suivants :

Rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)

- Réactions allergiques graves (incluant anaphylaxie). Les symptômes peuvent comprendre une éruption cutanée, des démangeaisons ou une urticaire sur la peau, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue, du larynx (qui contient les cordes vocales), de la trachée ou d'autres parties du corps, une accélération du rythme cardiaque, des sensations vertigineuses ou ébrieuses, une confusion, un souffle court, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer, une coloration bleutée de la peau ou des lèvres, un collapsus et une perte de connaissance. Si vous avez eu par le passé des réactions allergiques graves (anaphylaxie) non liées à Xolair, le risque de développer une réaction allergique grave suite à l'utilisation de Xolair pourra être plus

important.

- Lupus érythémateux disséminé (LED). Les symptômes peuvent comprendre des douleurs musculaires et articulaires, des gonflements des articulations, une éruption cutanée, une fièvre, une perte de poids et une fatigue.

Fréquence indéterminée (fréquence de survenue ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

- Syndrome de Churg-Strauss ou syndrome hyperéosinophilique. Les symptômes peuvent comprendre un ou plusieurs des symptômes suivants : gonflement, douleur ou inflammation des vaisseaux sanguins ou lymphatiques, taux élevé d'un type particulier de globules blancs (éosinophilie importante), aggravation des problèmes respiratoires, congestion nasale, problèmes cardiaques, douleur, engourdissement, fourmillements dans les bras et les jambes.
- Diminution du nombre de plaquettes avec des symptômes tels que saignements ou contusions (bleus) apparaissant plus facilement que la normale.
- Maladie sérique. Les symptômes peuvent comprendre un ou plusieurs des symptômes suivants : douleurs articulaires avec ou sans gonflement des articulations ou raideur, éruption cutanée, fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques, douleurs musculaires.

Les autres effets indésirables incluent :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10)

- fièvre (chez les enfants)

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10)

- réactions au site d'injection, y compris douleur, gonflement, démangeaisons et rougeur
- douleurs dans la partie supérieure du ventre
- maux de tête (très fréquent chez les enfants)
- sensation d'étourdissements
- douleurs dans les articulations (arthralgie)

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100)

- sensation de somnolence ou de fatigue
- picotements ou engourdissement des mains ou des pieds
- faiblesse, baisse de la pression artérielle lorsque vous êtes assis ou debout (hypotension orthostatique), bouffées de chaleur
- maux de gorge, toux, troubles respiratoires aigus
- mal au cœur (nausées), diarrhées, troubles digestifs
- démangeaisons, urticaire, éruption cutanée, augmentation de la sensibilité de la peau lors de l'exposition au soleil
- prise de poids
- symptômes pseudo-grippaux
- gonflement des bras

Rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)

- infection parasitaire

Fréquence indéterminée (fréquence de survenue ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

- douleurs musculaires et gonflement des articulations
- chute de cheveux

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Xolair

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. La boîte contenant la seringue préremplie peut être conservée pendant un total de 48 heures à température ambiante (25°C) avant utilisation.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Ne pas utiliser une boîte dont l'emballage est endommagé ou a été ouvert.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xolair

- La substance active est l'omalizumab. Une seringue de 0,5 ml de solution contient 75 mg d'omalizumab.
- Les autres composants sont chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, Polysorbate 20 et eau pour préparations injectables.
- Le capuchon de l'aiguille de la seringue peut contenir du caoutchouc sec (latex).

Comment se présente Xolair et contenu de l'emballage extérieur

Xolair solution injectable, se présente sous forme d'une solution claire à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune brunâtre pâle dans une seringue préremplie.

Xolair 75 mg solution injectable en seringue préremplie avec une aiguille sertie de calibre 26 gauge et un protège-seringue bleu est disponible en boîtes contenant 1 seringue préremplie et en conditionnements multiples contenant 4 (4 x 1) ou 10 (10 x 1) seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

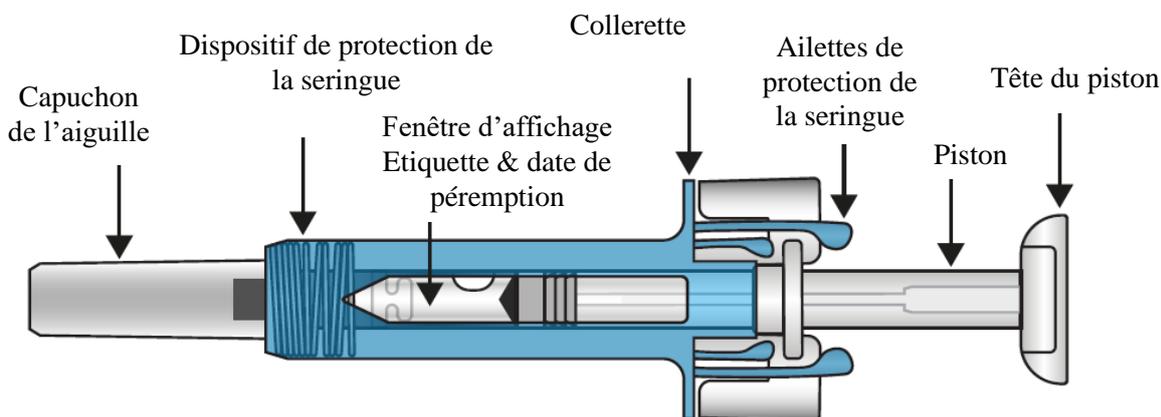
Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUCTIONS POUR L'UTILISATION DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE DE XOLAIR

Veillez lire **ENTIÈREMENT** ces instructions avant de procéder à l'injection. Si votre médecin décide que vous-même ou un aidant pouvez/peut être capable de réaliser vos injections de Xolair à domicile, vous devrez être formé par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien avant de pratiquer les auto-injections ou les injections. Il n'est pas prévu que les enfants (âgés de 6 à moins de 12 ans) s'injectent eux-mêmes Xolair, toutefois, si leur médecin le juge possible, un aidant pourra leur administrer les injections de Xolair après une formation adaptée. La boîte contient une/des seringue(s) préremplie(s) de Xolair conditionnée(s) individuellement dans un plateau scellé en plastique.

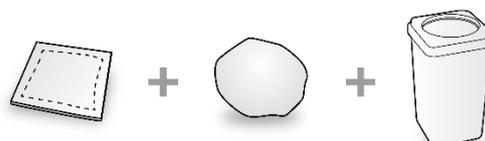
Votre solution injectable de Xolair 75 mg en seringue préremplie



Une fois que le médicament a été injecté, le dispositif de protection de la seringue est activé pour recouvrir l'aiguille. Ce système est conçu pour protéger des blessures par piqûres d'aiguille accidentelles.

Matériel supplémentaire nécessaire pour réaliser votre injection :

- Compresse imbibée d'alcool.
- Coton ou compresse.
- Collecteur pour objets tranchants.



Informations de sécurité importantes

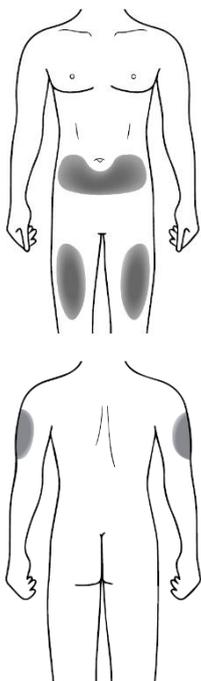
Attention : conservez la seringue hors de la vue et de la portée des enfants.

- Le capuchon de l'aiguille de la seringue peut contenir du caoutchouc sec (latex), qui ne doit pas être manipulé par toute personne allergique à cette substance.
- N'ouvrez pas l'emballage extérieur avant d'être prêt à utiliser ce médicament.
- N'utilisez pas ce médicament si le dispositif d'inviolabilité de l'emballage extérieur ou du plateau en plastique est endommagé, car son utilisation pourrait présenter des risques.
- Ne pas utiliser si la seringue est tombée sur une surface dure ou si elle est tombée après le retrait du capuchon de l'aiguille.
- Ne laissez jamais la seringue dans un endroit où d'autres personnes pourraient y toucher.
- N'agitez pas la seringue.
- Veillez à ne pas toucher les ailettes de protection de la seringue avant utilisation. En les touchant, vous pourriez activer le dispositif de protection de la seringue prématurément.
- Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille tant que vous n'êtes pas prêt à procéder à l'injection.
- La seringue ne peut pas être réutilisée. Jetez la seringue usagée dans un collecteur pour objets tranchants immédiatement après l'injection.

Conservation de Xolair solution injectable en seringue préremplie

- Conservez ce médicament dans son emballage extérieur non ouvert, à l'abri de la lumière. Conservez au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. **NE PAS CONGELER.**
- N'oubliez pas de sortir la seringue du réfrigérateur et de l'amener à température ambiante (25 °C) avant de la préparer pour l'injection (cela prendra environ 30 minutes). Laissez la seringue dans la boîte à l'abri de la lumière. La période pendant laquelle la seringue est maintenue à température ambiante (25 °C) avant utilisation ne doit pas dépasser 48 heures.
- N'utilisez pas la seringue après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur ou l'étiquette de la seringue. Si la date de péremption est dépassée, rapportez la boîte complète à la pharmacie.

Le site d'injection



Le site d'injection est la zone du corps où vous allez injecter le produit.

- Le site recommandé est le dessus de vos cuisses. Vous pouvez également faire l'injection au niveau du ventre, **sauf** dans un cercle de 5 centimètres autour du nombril.
- Si vous devez faire plusieurs injections pour administrer la dose complète, choisissez un site différent à chaque injection.
- Ne faites pas d'injection aux endroits où la peau est sensible, présente des hématomes, est rouge ou est dure. Évitez les zones où il existe des cicatrices ou des vergetures.

Si l'injection est réalisée par un aidant, la partie supérieure externe du bras peut également être utilisée.

Préparation de Xolair solution injectable en seringue préremplie pour l'injection

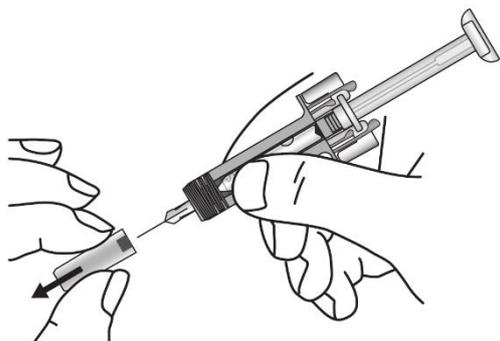
Remarque : selon la dose prescrite par votre médecin, vous devrez peut-être préparer une ou plusieurs seringues préremplies et injecter le contenu de toutes les seringues. Le tableau suivant donne des exemples du nombre d'injections de chaque dosage dont vous avez besoin pour une dose donnée :

Dose	Seringues nécessaires pour la dose	
75 mg	1 bleue (75 mg)	
150 mg	1 violette (150 mg)	
225 mg	1 bleue (75 mg) + 1 violette (150 mg)	
300 mg	2 violettes (150 mg)	
375 mg	1 bleue (75 mg) + 2 violettes (150 mg)	
450 mg	3 violettes (150 mg)	
525 mg	1 bleue (75 mg) + 3 violettes (150 mg)	
600 mg	4 violettes (150 mg)	

1. Sortez la boîte contenant la seringue du réfrigérateur et laissez-la **fermée** pendant environ 30 minutes afin qu'elle puisse atteindre la température ambiante (laissez la seringue dans la boîte à l'abri de la lumière).
2. Lorsque vous êtes prêt pour utiliser la seringue, lavez-vous soigneusement les mains au savon et à l'eau.
3. Nettoyez le site d'injection avec une compresse imbibée d'alcool.
4. Sortez le plateau en plastique de la boîte, retirez la pellicule en papier. Saisissez le milieu du dispositif de protection de la seringue bleue, posez la seringue dans le plateau.
5. Inspectez la seringue. Le liquide doit être limpide à légèrement trouble. Sa couleur peut varier d'incolore à jaune brunâtre pâle. Une petite bulle d'air peut être présente, ce qui est normal. **NE PAS UTILISER** si la seringue est cassée ou si le liquide semble clairement trouble ou nettement brunâtre ou s'il contient des particules. Dans tous ces cas, rapportez la boîte complète à la pharmacie.
6. En tenant la seringue horizontalement, vérifiez dans la fenêtre d'affichage la date de péremption imprimée sur l'étiquette. Remarque : il est possible de faire tourner la partie intérieure de la seringue de façon à ce que l'étiquette puisse être lue dans la fenêtre d'affichage. **NE PAS UTILISER** si la date de péremption est dépassée. Dans ce cas, rapportez la boîte complète à la pharmacie.

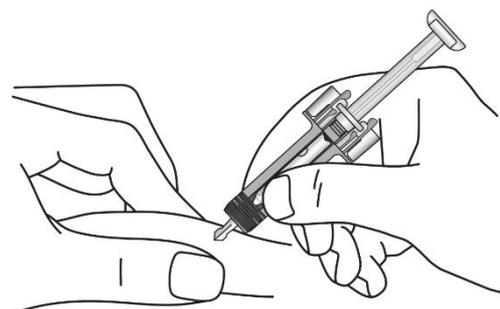
Comment utiliser Xolair solution injectable en seringue préremplie

1



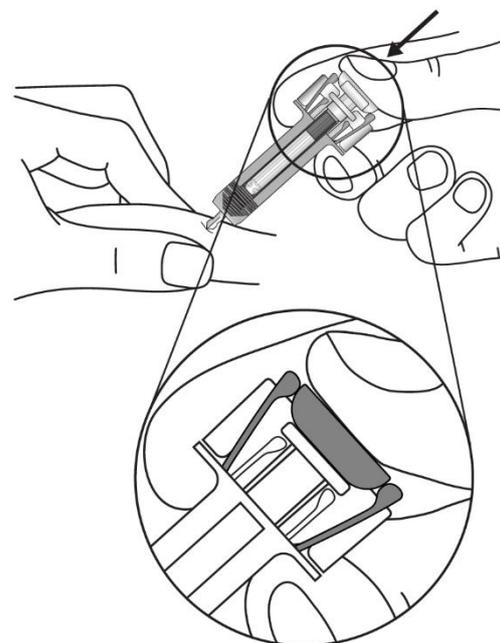
Retirez avec précaution le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon de l'aiguille. Il se peut que vous aperceviez une goutte de liquide au bout de l'aiguille. Ceci est normal.

2



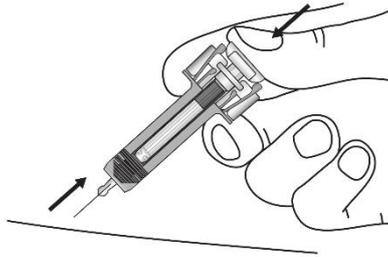
Pincez légèrement la peau au site d'injection et insérez l'aiguille comme indiqué. Enfoncez complètement l'aiguille afin de vous assurer de pouvoir administrer la totalité du médicament.

3



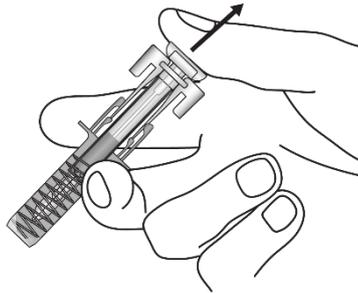
Tenez la seringue comme indiqué. Poussez **lentement** le piston **aussi loin que possible** jusqu'à ce que la tête du piston soit complètement entre les ailettes de protection de la seringue.

4



Toujours en maintenant le piston enfoncé, retirez délicatement l'aiguille du site d'injection en tirant bien droit.

5



Relâchez lentement le piston et laissez le dispositif de protection de la seringue recouvrir automatiquement l'aiguille exposée.

Il peut y avoir un peu de sang au niveau du site d'injection. Vous pouvez exercer une pression sur le site d'injection avec un morceau de coton ou de compresse pendant 30 secondes. Ne frottez pas votre peau au niveau du site d'injection. Vous pouvez appliquer un petit pansement sur le site d'injection, si nécessaire.

Instructions pour l'élimination



Jetez immédiatement la seringue usagée dans un collecteur pour objets tranchants (récipient refermable et résistant à la perforation). Pour votre sécurité et votre santé, ainsi que pour celles des autres personnes, les aiguilles et les seringues usagées **ne doivent jamais** être réutilisées. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Notice : Information de l'utilisateur

Xolair 75 mg solution injectable en seringue préremplie (seringue préremplie avec une aiguille sertie de calibre 27 gauge, piston bleu) omalizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Xolair et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Xolair
3. Comment utiliser Xolair
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Xolair
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xolair et dans quels cas est-il utilisé

Xolair contient la substance active omalizumab. L'omalizumab est une protéine de synthèse qui est similaire aux protéines naturelles produites par l'organisme. Il appartient à une classe de médicaments appelés anticorps monoclonaux.

Xolair est utilisé pour le traitement de :

- l'asthme allergique
- la polypose naso-sinusienne (polypes nasaux liés à une inflammation chronique des fosses nasales et des sinus)

Asthme allergique

Ce médicament est utilisé pour empêcher l'asthme de s'aggraver en contrôlant les symptômes de l'asthme allergique sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans) qui reçoivent déjà un traitement de l'asthme, mais dont les symptômes sont insuffisamment contrôlés par des médicaments tels que des corticoïdes inhalés à fortes doses et des bêta2-agonistes inhalés.

Polypose naso-sinusienne

Ce médicament est utilisé pour traiter la polypose naso-sinusienne chez les adultes (à partir de 18 ans) qui reçoivent déjà des corticoïdes intranasaux (corticoïdes en pulvérisation nasale), mais dont les symptômes sont insuffisamment contrôlés par ces médicaments. Les polypes nasaux sont de petites excroissances situées sur la muqueuse du nez. Xolair aide à réduire la taille des polypes et améliore les symptômes tels que la congestion nasale, la perte d'odorat, l'écoulement de mucus dans l'arrière gorge et le nez qui coule.

Xolair agit en bloquant une substance appelée immunoglobuline E (IgE), qui est produite par l'organisme. L'IgE contribue à un type d'inflammation qui joue un rôle essentiel dans le déclenchement de l'asthme allergique et de la polypose naso-sinusienne.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Xolair

N'utilisez jamais Xolair :

- si vous êtes allergique à l'omalizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous pensez que vous pouvez être allergique à un des composants, prévenez votre médecin car vous ne devez pas utiliser Xolair.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Xolair :

- si vous avez une affection des reins ou du foie.
- si vous avez un trouble au cours duquel votre propre système immunitaire attaque des parties de votre propre corps (maladie auto-immune).
- si vous vous rendez dans des régions où les infections parasitaires sont fréquentes – Xolair peut diminuer votre résistance à ces infections.
- si vous avez des antécédents de réaction allergique grave (anaphylaxie), par exemple, suite à la prise d'un médicament, une piqûre d'insecte ou un aliment.

Xolair ne traite pas les symptômes aigus d'asthme, tels qu'une crise d'asthme soudaine. Par conséquent, Xolair ne doit pas être utilisé pour traiter ces symptômes.

Xolair n'est pas destiné à prévenir ou à traiter d'autres affections de type allergique telles que les réactions allergiques soudaines, le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E (une affection immunitaire héréditaire), l'aspergillose (une maladie pulmonaire causée par un champignon), les allergies alimentaires, l'eczéma ou le rhume des foins car Xolair n'a pas été étudié dans ces affections.

Soyez attentif aux signes de réactions allergiques et autres effets indésirables graves

Xolair peut potentiellement induire des effets indésirables graves. Vous devez être attentif à la survenue de signes annonciateurs de ces effets lors de l'utilisation de Xolair. Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez tout signe indiquant une réaction allergique grave ou d'autres effets indésirables graves. Ces signes sont listés sous « Effets indésirables graves » à la rubrique 4.

Il est important que votre médecin vous informe soigneusement sur la façon de reconnaître les premiers symptômes d'une réaction allergique grave et sur la conduite à tenir si ces réactions surviennent, avant que vous vous injectiez vous-même Xolair ou avant qu'une personne qui n'est pas un professionnel de santé vous administre une injection de Xolair (voir rubrique 3, « Comment utiliser Xolair »). La majorité des réactions allergiques graves surviennent avec les 3 premières doses de Xolair.

Enfants et adolescents

Asthme allergique

Xolair n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans. Son utilisation chez les enfants de moins de 6 ans n'a pas été étudiée.

Polypose naso-sinusienne

Xolair n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Son utilisation chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été étudiée.

Autres médicaments et Xolair

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ceci est particulièrement important si vous prenez :

- des médicaments utilisés pour traiter une infection parasitaire, car Xolair peut diminuer l'effet de vos médicaments.

- des corticoïdes inhalés et d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme allergique.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin discutera avec vous des bénéfices et risques potentiels associés à l'administration de ce médicament au cours de la grossesse.

Si vous êtes enceinte au cours du traitement par Xolair, informez-en immédiatement votre médecin.

Xolair peut passer dans le lait maternel. Si vous allaitez ou si vous envisagez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin avant de débiter un traitement par Xolair.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Xolair ait un effet sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines.

3. Comment utiliser Xolair

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien en cas de doute.

Comment Xolair est utilisé

Xolair est utilisé sous forme d'une injection sous la peau (appelée injection sous-cutanée).

Injection de Xolair

- Vous-même et votre médecin déciderez si vous pouvez vous injecter vous-même Xolair. Les 3 premières doses sont toujours administrées par un professionnel de santé ou sous sa surveillance (voir rubrique 2).
- Il est important d'être correctement formé à la façon d'injecter le médicament avant de vous faire une auto-injection.
- Un aidant (par exemple, un parent) peut également vous faire l'injection de Xolair après avoir reçu une formation adaptée.

Pour des instructions détaillées sur la façon d'injecter Xolair, voir « Instructions pour l'utilisation de la seringue préremplie de Xolair » à la fin de cette notice.

Formation à la reconnaissance des réactions allergiques graves

Il est également important que vous ne vous injectiez pas vous-même Xolair avant d'avoir reçu une formation par votre médecin ou votre infirmier/ère sur :

- la façon de reconnaître les premiers signes et symptômes d'une réaction allergique grave.
- ce qu'il faut faire en cas de survenue de ces symptômes.

Pour plus d'informations sur les premiers signes et symptômes d'une réaction allergique grave, voir la rubrique 4.

Quelle quantité de Xolair utiliser

Votre médecin déterminera la quantité de Xolair dont vous avez besoin et de la fréquence des administrations. Cela dépend de votre poids et des résultats d'un examen de sang pratiqué avant le début du traitement afin de mesurer la quantité d'IgE dans votre sang.

Vous aurez besoin de 1 à 4 injections en une seule fois. Vous aurez besoin des injections soit toutes les deux semaines, soit toutes les quatre semaines.

Continuez à prendre vos médicaments antiasthmatiques et/ou pour les polypes nasaux en cours lors du traitement par Xolair. N'arrêtez pas vos médicaments antiasthmatiques et/ou ceux utilisés pour les polypes nasaux sans en parler à votre médecin.

Il se peut que vous ne remarquiez pas d'amélioration immédiate après le début du traitement par Xolair. Chez les patients présentant des polypes nasaux, des effets ont été observés 4 semaines après le début du traitement. Chez les patients asthmatiques, il faut habituellement entre 12 et 16 semaines pour bénéficier du plein effet du traitement.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Asthme allergique

Xolair peut être utilisé chez les enfants et chez les adolescents âgés de 6 ans et plus, qui reçoivent déjà un traitement antiasthmatique mais dont les symptômes de l'asthme ne sont pas bien contrôlés par des médicaments tels que les corticoïdes inhalés à forte dose et les bêta2-agonistes inhalés. Votre médecin déterminera la dose de Xolair dont votre enfant a besoin et la fréquence à laquelle le médicament doit être administré. Ceci va dépendre du poids de votre enfant et des résultats d'un examen de sang pratiqué avant le début du traitement pour mesurer la quantité d'IgE dans son sang.

Il n'est pas prévu que les enfants (âgés de 6 à 11 ans) s'auto-administrent Xolair. Toutefois, si leur médecin le juge possible, un aidant pourra leur administrer les injections de Xolair après une formation adaptée.

Polypose naso-sinusienne

Xolair ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Si une dose de Xolair est oubliée

Si vous avez manqué un rendez-vous, contactez votre médecin ou l'hôpital le plus rapidement possible afin de le reprogrammer.

Si vous avez oublié de vous administrer une dose de Xolair, injectez la dose dès que vous vous apercevez de l'oubli. Puis, contactez votre médecin afin qu'il détermine le moment où vous devrez vous injecter la dose suivante.

Si vous arrêtez le traitement par Xolair

Vous ne devez pas arrêter le traitement par Xolair sauf si votre médecin vous le demande. L'interruption ou l'arrêt du traitement par Xolair peut se traduire par la réapparition de vos symptômes.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables provoqués par Xolair sont habituellement d'intensité légère à modérée mais peuvent occasionnellement devenir sérieux.

Effets indésirables graves :

Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez tout signe de l'un des effets indésirables suivants :

Rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)

- Réactions allergiques graves (incluant anaphylaxie). Les symptômes peuvent comprendre une éruption cutanée, des démangeaisons ou une urticaire sur la peau, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue, du larynx (qui contient les cordes vocales), de la trachée ou d'autres parties du corps, une accélération du rythme cardiaque, des sensations vertigineuses ou ébrieuses, une confusion, un souffle court, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer, une coloration bleutée de la peau ou des lèvres, un collapsus et une perte de connaissance. Si vous avez eu par le passé des réactions allergiques graves (anaphylaxie) non liées à Xolair, le risque de développer une réaction allergique grave suite à l'utilisation de Xolair pourra être plus important.

- Lupus érythémateux disséminé (LED). Les symptômes peuvent comprendre des douleurs musculaires et articulaires, des gonflements des articulations, une éruption cutanée, une fièvre, une perte de poids et une fatigue.

Fréquence indéterminée (fréquence de survenue ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

- Syndrome de Churg-Strauss ou syndrome hyperéosinophilique. Les symptômes peuvent comprendre un ou plusieurs des symptômes suivants : gonflement, douleur ou inflammation des vaisseaux sanguins ou lymphatiques, taux élevé d'un type particulier de globules blancs (éosinophilie importante), aggravation des problèmes respiratoires, congestion nasale, problèmes cardiaques, douleur, engourdissement, fourmillements dans les bras et les jambes.
- Diminution du nombre de plaquettes avec des symptômes tels que saignements ou contusions (bleus) apparaissant plus facilement que la normale.
- Maladie sérique. Les symptômes peuvent comprendre un ou plusieurs des symptômes suivants : douleurs articulaires avec ou sans gonflement des articulations ou raideur, éruption cutanée, fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques, douleurs musculaires.

Les autres effets indésirables incluent :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10)

- fièvre (chez les enfants)

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10)

- réactions au site d'injection, y compris douleur, gonflement, démangeaisons et rougeur
- douleurs dans la partie supérieure du ventre
- maux de tête (très fréquent chez les enfants)
- sensation d'étourdissements
- douleurs dans les articulations (arthralgie)

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100)

- sensation de somnolence ou de fatigue
- picotements ou engourdissement des mains ou des pieds
- faiblesse, baisse de la pression artérielle lorsque vous êtes assis ou debout (hypotension orthostatique), bouffées de chaleur
- maux de gorge, toux, troubles respiratoires aigus
- mal au cœur (nausées), diarrhées, troubles digestifs
- démangeaisons, urticaire, éruption cutanée, augmentation de la sensibilité de la peau lors de l'exposition au soleil
- prise de poids
- symptômes pseudo-grippaux
- gonflement des bras

Rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)

- infection parasitaire

Fréquence indéterminée (fréquence de survenue ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

- douleurs musculaires et gonflement des articulations
- chute de cheveux

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Xolair

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. La boîte contenant la seringue préremplie peut être conservée pendant un total de 48 heures à température ambiante (25°C) avant utilisation.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Ne pas utiliser une boîte dont l'emballage est endommagé ou a été ouvert.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xolair

- La substance active est l'omalizumab. Une seringue de 0,5 ml de solution contient 75 mg d'omalizumab.
- Les autres composants sont chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, Polysorbate 20 et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Xolair et contenu de l'emballage extérieur

Xolair solution injectable, se présente sous forme d'une solution claire à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune brunâtre pâle dans une seringue préremplie.

Xolair 75 mg solution injectable en seringue préremplie avec une aiguille sertie de calibre 27 gauge et un piston bleu est disponible en boîtes contenant 1 seringue préremplie et en conditionnements multiples contenant 3 (3 x 1) ou 6 (6 x 1) seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

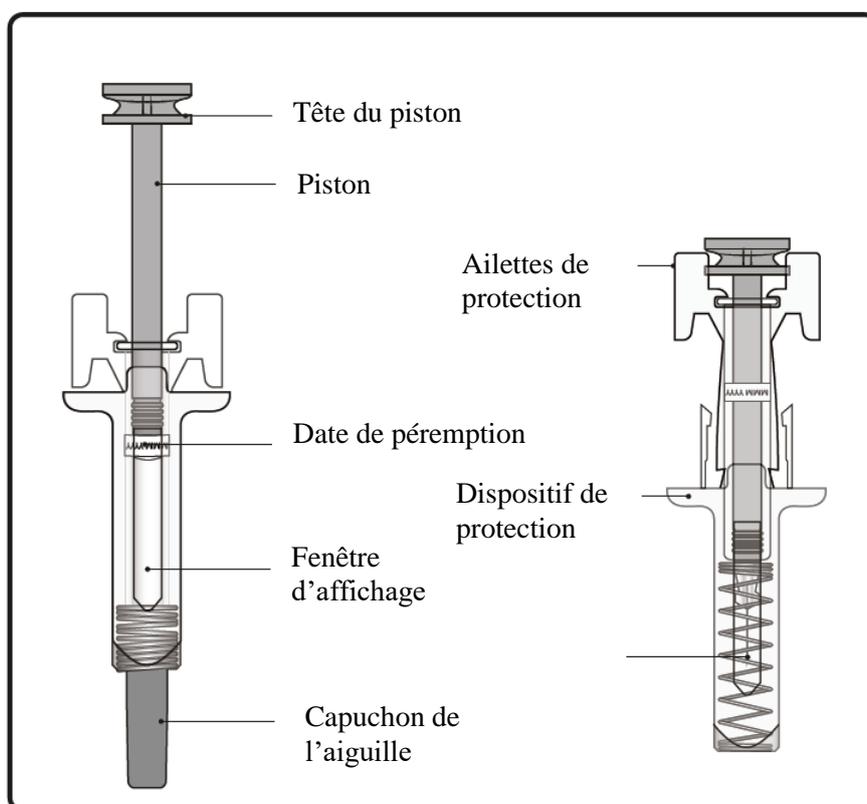
INSTRUCTIONS D'UTILISATION DE XOLAIR EN SERINGUE PREREMPLIE

Ces « Instructions d'utilisation » contiennent des informations sur les modalités d'injection de Xolair.

Si votre médecin décide que vous ou votre aidant pourriez être capable de faire vous-même vos injections de Xolair à domicile, assurez-vous que votre médecin ou votre infirmier/ère vous montre, à vous ou à votre aidant, comment préparer et injecter Xolair en seringue préremplie avant de l'utiliser pour la première fois.

Les enfants de moins de 12 ans ne doivent pas s'injecter Xolair eux-mêmes, cependant, si leur médecin le juge approprié, un aidant peut réaliser les injections de Xolair après une formation appropriée.

Prenez bien connaissance des « Instructions d'utilisation » et assurez-vous de bien les avoir comprises avant d'injecter Xolair en seringue préremplie. Si vous avez des questions, n'hésitez pas à interroger votre médecin.



Informations importantes que vous devez connaître avant d'injecter Xolair

- Xolair est destiné à une injection sous-cutanée uniquement (injecter directement dans la couche graisseuse sous la peau).
- **Ne pas** utiliser la seringue préremplie si le dispositif d'inviolabilité de l'emballage extérieur ou du plateau en plastique est endommagé.
- **Ne pas** utiliser si la seringue préremplie est tombée sur une surface dure ou si elle est tombée après le retrait du capuchon de l'aiguille.
- **Ne pas** injecter si la seringue préremplie a été conservée hors du réfrigérateur pendant plus de 48 heures. Jetez-la (voir étape 12) et utilisez une nouvelle seringue préremplie pour votre injection.
- Une fois l'injection terminée, le dispositif de protection de la seringue préremplie est activé pour recouvrir l'aiguille. Ce dispositif est conçu pour éviter les blessures par piqûre d'aiguille à toute personne qui manipule la seringue préremplie après l'injection.
- **Ne pas** essayer de réutiliser ou de démonter la seringue préremplie.

- **Ne pas** tirer sur le piston.

Conserver Xolair

- Conservez Xolair au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Avant utilisation, la boîte contenant la seringue préremplie peut être conservée pendant une durée totale de 48 heures à température ambiante (25°C).
- **Ne pas** congeler.
- Laissez la seringue préremplie dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière jusqu'à son utilisation.
- Laissez la seringue préremplie hors de la vue et de la portée des enfants.

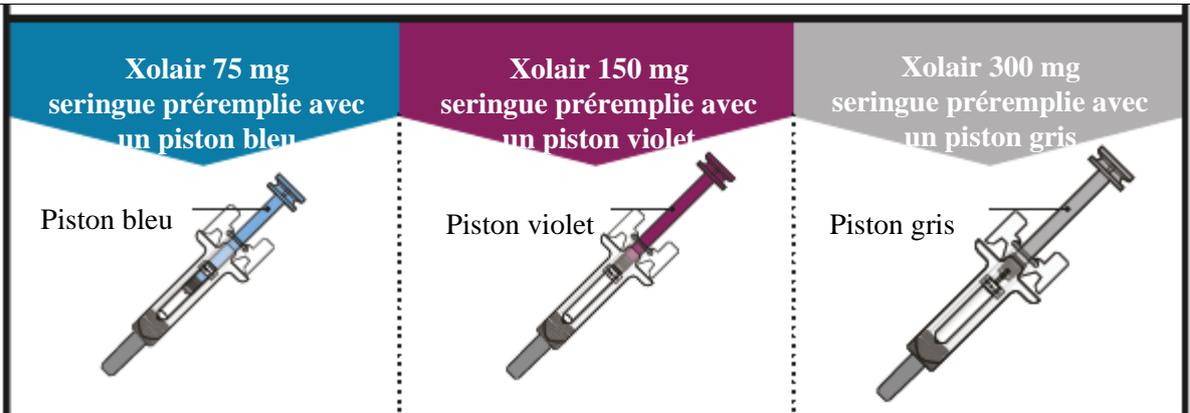
TABLEAU DE DOSAGE

Xolair sous forme de seringue préremplie est disponible en 3 dosages (une seringue préremplie dans chaque boîte). Ces instructions doivent être utilisées pour les 3 dosages.

En fonction de la dose qui vous a été prescrite par votre médecin, vous pouvez avoir besoin de sélectionner une ou plusieurs seringues préremplies, et d'injecter leur contenu pour administrer votre dose complète. Le Tableau de dosage ci-dessous montre l'association de seringues préremplies nécessaires pour administrer votre dose complète.

	<p>Important : Si la dose est destinée à un enfant de moins de 12 ans, il est recommandé d'utiliser uniquement les seringues préremplies bleues (75 mg) et violettes (150 mg). Reportez-vous au Tableau de dosage ci-dessous pour connaître l'association recommandée de seringues préremplies pour les enfants de moins de 12 ans.</p>
---	--

Contactez votre médecin si vous avez des questions sur le Tableau de dosage.



DOSE	Seringues préremplies nécessaires pour la dose	Bleue 75 mg	Violette 150 mg	Grise 300 mg
75 mg	1 bleue			
150 mg	1 violette			
225 mg	1 bleue + 1 violette			
300 mg (à partir de 12 ans)	1 grise			
300 mg (enfants de moins de 12 ans)	2 violettes			
375 mg (à partir de 12 ans)	1 bleue + 1 grise			
375 mg (enfants de moins de 12 ans)	1 bleue + 2 violettes			
450 mg (à partir de 12 ans)	1 violette + 1 grise			
450 mg (enfants de moins de 12 ans)	3 violettes			
525 mg (à partir de 12 ans)	1 bleue + 1 violette + 1 grise			
525 mg (enfants de moins de 12 ans)	1 bleue + 3 violettes			
600 mg (à partir de 12 ans)	2 grises			
600 mg (enfants de moins de 12 ans)	4 violettes			

Préparez-vous à injecter Xolair

Étape 1. Mettre à température ambiante

Sortez la boîte contenant la seringue préremplie du réfrigérateur et **laissez-la fermée afin qu'elle puisse atteindre la température ambiante (30 minutes minimum)**.

Remarque : Si vous avez besoin de plus d'une seringue préremplie (une seringue préremplie par boîte) pour administrer la dose totale (voir Tableau de dosage), sortez toutes les boîtes du réfrigérateur au même moment.

Étape 2. Rassembler les éléments

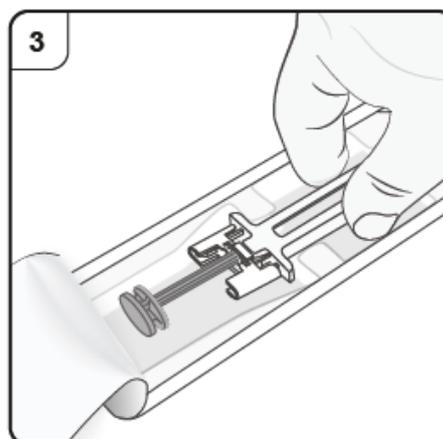
Vous aurez besoin des éléments suivants (non inclus dans la boîte) :

- Compresse d'alcool
- Morceau de coton ou compresse de gaze
- Collecteur pour objets tranchants
- Pansement adhésif

Étape 3. Déballer

Ouvrez le plateau en plastique en retirant la pellicule. Retirez la seringue préremplie en la tenant par le milieu comme indiqué.

Ne pas retirer le capuchon de l'aiguille tant que vous n'êtes pas prêt à procéder à l'injection.



Etape 4. Inspecter la seringue préremplie

Regardez à travers la fenêtre d'affichage de la seringue préremplie. Le liquide à l'intérieur doit être limpide à légèrement trouble. Sa couleur peut varier d'incolore à jaune brunâtre pâle. Vous pouvez voir des bulles d'air dans le liquide, ce qui est normal. **Ne pas** essayer d'enlever l'air.

- **Ne pas** utiliser la seringue préremplie si le liquide contient des particules, ou si le liquide semble clairement trouble ou nettement brunâtre.
- **Ne pas** utiliser la seringue préremplie si elle semble endommagée ou si elle a fui.
- **Ne pas** utiliser la seringue préremplie après la date de péremption (EXP), qui est imprimée sur l'étiquette et la boîte de la seringue préremplie.

Dans tous ces cas, contactez votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

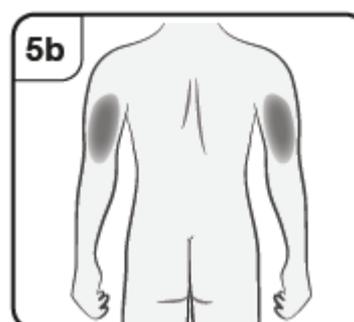
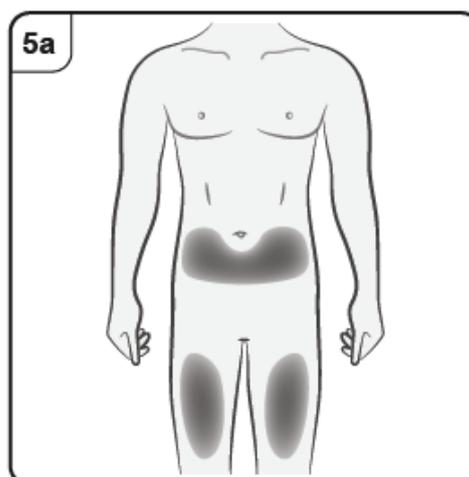
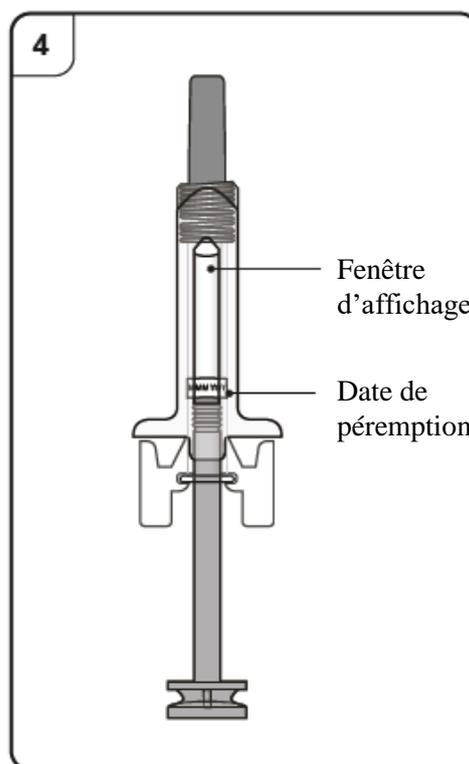
Etape 5. Choisir le site d'injection

Vous devez injecter à l'avant des cuisses ou dans la partie inférieure du ventre sauf dans un cercle de 5 cm autour du nombril.

Ne faites pas d'injection aux endroits où la peau est sensible, présente des hématomes, est rouge, est squameuse ou est dure ou aux zones où il existe des cicatrices ou des vergetures.

Remarque : Si vous avez besoin de plus d'une seringue préremplie pour administrer votre dose complète, assurez-vous que vos injections sont espacées d'au moins 2 cm.

Si l'injection est réalisée par un aidant, médecin ou infirmier/ère, la partie supérieure externe du bras peut également être utilisée.



Injecter Xolair

Etape 6. Nettoyer le site d'injection

Lavez-vous les mains.

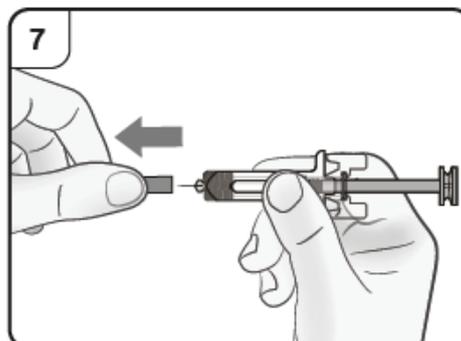
Nettoyez le site d'injection choisi avec une compresse imbibée d'alcool. Laissez-le sécher avant l'injection.

Ne pas toucher ou souffler sur la peau nettoyée avant l'injection.

Etape 7. Retirer le capuchon de l'aiguille

Tirez fermement pour retirer le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie. Il se peut que vous aperceviez une goutte de liquide au bout de l'aiguille. Cela est normal.

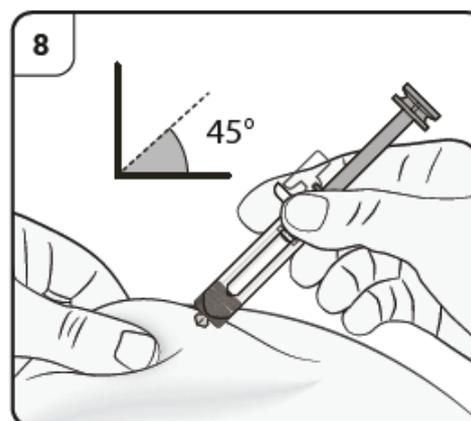
Ne pas remettre le capuchon de l'aiguille. Jetez le capuchon de l'aiguille.



Etape 8. Insérer l'aiguille

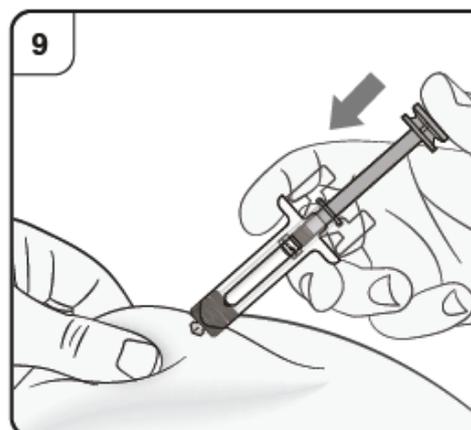
Pincez doucement la peau au site d'injection et maintenez la pression tout au long de l'injection. Avec l'autre main, insérez l'aiguille dans la peau avec un angle d'environ 45 degrés comme indiqué.

Ne pas appuyer sur le piston lors de l'insertion de l'aiguille.



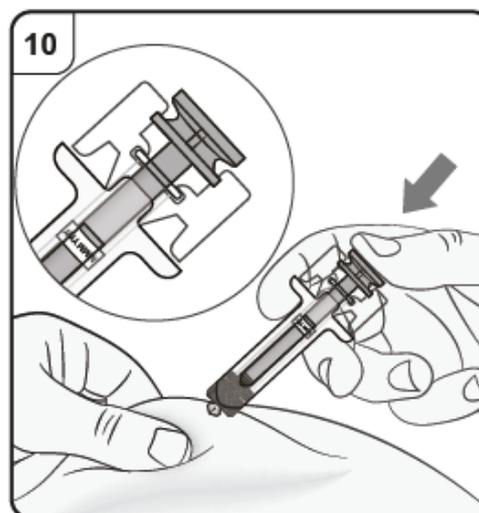
Etape 9. Commencer l'injection

Continuez à pincer la peau. Poussez lentement le piston **aussi loin que possible**. Cela garantira qu'une dose complète est injectée.



Etape 10. Terminer l'injection

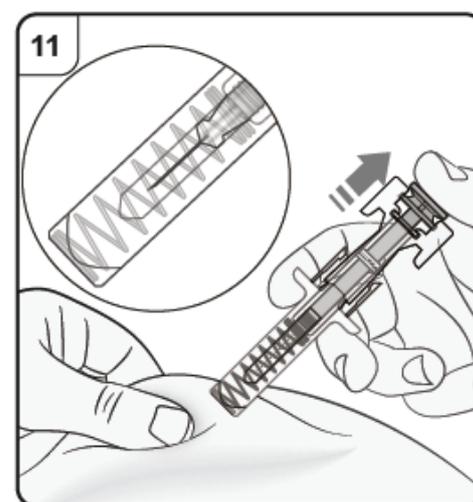
Vérifiez que la tête du piston est entre les ailettes de protection comme indiqué. Cela garantira que le dispositif de protection de la seringue préremplie est activé pour recouvrir l'aiguille une fois l'injection terminée.



Etape 11. Relâcher le piston

En gardant la seringue préremplie au site d'injection, relâchez lentement le piston jusqu'à ce que l'aiguille soit automatiquement recouverte par le dispositif de protection. Retirez la seringue préremplie du site d'injection et relâchez le pincement de la peau.

Il peut y avoir un peu de sang au niveau du site d'injection. Vous pouvez exercer une pression sur le site d'injection avec un morceau de coton ou une compresse de gaze jusqu'à ce que le saignement s'arrête. **Ne pas** frotter le site d'injection. Si nécessaire, appliquer un petit pansement adhésif sur le site d'injection.



Remarque : Si vous avez besoin de plus d'une seringue préremplie pour administrer votre dose complète, jetez la seringue préremplie usagée comme décrit à l'étape 12.

Répétez les étapes 2 à 12 pour toutes les seringues préremplies nécessaires pour administrer votre dose complète.

Effectuez les injections immédiatement les unes après les autres.

Assurez-vous que les injections sont espacées d'au moins 2 cm.

Après l'injection

Etape 12. Jeter la seringue préremplie

Placez la seringue préremplie usagée dans un collecteur pour objets tranchants (c'est-à-dire un récipient refermable résistant à la perforation, ou équivalent) immédiatement après usage.

Ne pas essayer de remettre le capuchon de l'aiguille sur la seringue.

Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien de l'élimination appropriée du collecteur pour objets tranchants. Il peut y avoir des réglementations locales en vigueur pour l'élimination.

Notice : Information de l'utilisateur

Xolair 75 mg solution injectable en stylo prérempli omalizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Xolair et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Xolair
3. Comment utiliser Xolair
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Xolair
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xolair et dans quels cas est-il utilisé

Xolair contient la substance active omalizumab. L'omalizumab est une protéine de synthèse qui est similaire aux protéines naturelles produites par l'organisme. Il appartient à une classe de médicaments appelés anticorps monoclonaux.

Xolair est utilisé pour le traitement de :

- l'asthme allergique
- la polypose naso-sinusienne (polypes nasaux liés à une inflammation chronique des fosses nasales et des sinus)

Asthme allergique

Ce médicament est utilisé pour empêcher l'asthme de s'aggraver en contrôlant les symptômes de l'asthme allergique sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans) qui reçoivent déjà un traitement de l'asthme, mais dont les symptômes sont insuffisamment contrôlés par des médicaments tels que des corticoïdes inhalés à fortes doses et des bêta2-agonistes inhalés.

Polypose naso-sinusienne

Ce médicament est utilisé pour traiter la polypose naso-sinusienne chez les adultes (à partir de 18 ans) qui reçoivent déjà des corticoïdes intranasaux (corticoïdes en pulvérisation nasale), mais dont les symptômes sont insuffisamment contrôlés par ces médicaments. Les polypes nasaux sont de petites excroissances situées sur la muqueuse du nez. Xolair aide à réduire la taille des polypes et améliore les symptômes tels que la congestion nasale, la perte d'odorat, l'écoulement de mucus dans l'arrière gorge et le nez qui coule.

Xolair agit en bloquant une substance appelée immunoglobuline E (IgE), qui est produite par l'organisme. L'IgE contribue à un type d'inflammation qui joue un rôle essentiel dans le déclenchement de l'asthme allergique et de la polypose naso-sinusienne.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Xolair

N'utilisez jamais Xolair :

- si vous êtes allergique à l'omalizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous pensez que vous pouvez être allergique à un des composants, prévenez votre médecin car vous ne devez pas utiliser Xolair.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Xolair :

- si vous avez une affection des reins ou du foie.
- si vous avez un trouble au cours duquel votre propre système immunitaire attaque des parties de votre propre corps (maladie auto-immune).
- si vous vous rendez dans des régions où les infections parasitaires sont fréquentes - Xolair peut diminuer votre résistance à ces infections.
- si vous avez des antécédents de réaction allergique grave (anaphylaxie), par exemple, suite à la prise d'un médicament, une piqûre d'insecte ou un aliment.

Xolair ne traite pas les symptômes aigus d'asthme, tels qu'une crise d'asthme soudaine. Par conséquent, Xolair ne doit pas être utilisé pour traiter ces symptômes.

Xolair n'est pas destiné à prévenir ou à traiter d'autres affections de type allergique telles que les réactions allergiques soudaines, le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E (une affection immunitaire héréditaire), l'aspergillose (une maladie pulmonaire causée par un champignon), les allergies alimentaires, l'eczéma ou le rhume des foins car Xolair n'a pas été étudié dans ces affections.

Soyez attentif aux signes de réactions allergiques et autres effets indésirables graves

Xolair peut potentiellement induire des effets indésirables graves. Vous devez être attentif à la survenue de signes annonciateurs de ces effets lors de l'utilisation de Xolair. Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez tout signe indiquant une réaction allergique grave ou d'autres effets indésirables graves. Ces signes sont listés sous « Effets indésirables graves » à la rubrique 4.

Il est important que votre médecin vous informe soigneusement sur la façon de reconnaître les premiers symptômes d'une réaction allergique grave et sur la conduite à tenir si ces réactions surviennent, avant que vous vous injectiez vous-même Xolair ou avant qu'une personne qui n'est pas un professionnel de santé vous administre une injection de Xolair (voir rubrique 3, « Comment utiliser Xolair »). La majorité des réactions allergiques graves surviennent avec les 3 premières doses de Xolair.

Enfants et adolescents

Asthme allergique

Xolair n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans. Son utilisation chez les enfants de moins de 6 ans n'a pas été étudiée.

Polypose naso-sinusienne

Xolair n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Son utilisation chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été étudiée.

Autres médicaments et Xolair

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ceci est particulièrement important si vous prenez :

- des médicaments utilisés pour traiter une infection parasitaire, car Xolair peut diminuer l'effet de vos médicaments.

- des corticoïdes inhalés et d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme allergique.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin discutera avec vous des bénéfices et risques potentiels associés à l'administration de ce médicament au cours de la grossesse.

Si vous êtes enceinte au cours du traitement par Xolair, informez-en immédiatement votre médecin.

Xolair peut passer dans le lait maternel. Si vous allaitez ou si vous envisagez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin avant de débiter un traitement par Xolair.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Xolair ait un effet sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines.

3. Comment utiliser Xolair

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien en cas de doute.

Comment Xolair est utilisé

Xolair est utilisé sous forme d'une injection sous la peau (appelée injection sous-cutanée).

Injection de Xolair

- Vous-même et votre médecin déciderez si vous pouvez vous injecter vous-même Xolair. Les 3 premières doses sont toujours administrées par un professionnel de santé ou sous sa surveillance (voir rubrique 2).
- Il est important d'être correctement formé à la façon d'injecter le médicament avant de vous faire une auto-injection.
- Un aidant (par exemple, un parent) peut également vous faire l'injection de Xolair après avoir reçu une formation adaptée.

Pour des instructions détaillées sur la façon d'injecter Xolair, voir « Instructions pour l'utilisation du stylo prérempli de Xolair » à la fin de cette notice.

Formation à la reconnaissance des réactions allergiques graves

Il est également important que vous ne vous injectiez pas vous-même Xolair avant d'avoir reçu une formation par votre médecin ou votre infirmier/ère sur :

- la façon de reconnaître les premiers signes et symptômes d'une réaction allergique grave.
- ce qu'il faut faire en cas de survenue de ces symptômes.

Pour plus d'informations sur les premiers signes et symptômes d'une réaction allergique grave, voir la rubrique 4.

Quelle quantité de Xolair utiliser

Votre médecin déterminera la quantité de Xolair dont vous avez besoin et de la fréquence des administrations. Cela dépend de votre poids et des résultats d'un examen de sang pratiqué avant le début du traitement afin de mesurer la quantité d'IgE dans votre sang.

Vous aurez besoin de 1 à 4 injections en une seule fois. Vous aurez besoin des injections soit toutes les deux semaines, soit toutes les quatre semaines.

Continuez à prendre vos médicaments antiasthmatiques et/ou pour les polypes nasaux en cours lors du traitement par Xolair. N'arrêtez pas vos médicaments antiasthmatiques et/ou ceux utilisés pour les polypes nasaux sans en parler à votre médecin.

Il se peut que vous ne remarquiez pas d'amélioration immédiate après le début du traitement par Xolair. Chez les patients présentant des polypes nasaux, des effets ont été observés 4 semaines après le début du traitement. Chez les patients asthmatiques, il faut habituellement entre 12 et 16 semaines pour bénéficier du plein effet du traitement.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Asthme allergique

Xolair peut être utilisé chez les enfants et chez les adolescents âgés de 6 ans et plus, qui reçoivent déjà un traitement antiasthmatique mais dont les symptômes de l'asthme ne sont pas bien contrôlés par des médicaments tels que les corticoïdes inhalés à forte dose et les bêta2-agonistes inhalés. Votre médecin déterminera la dose de Xolair dont votre enfant a besoin et la fréquence à laquelle le médicament doit être administré. Ceci va dépendre du poids de votre enfant et des résultats d'un examen de sang pratiqué avant le début du traitement pour mesurer la quantité d'IgE dans son sang.

Il n'est pas prévu que les enfants (âgés de 6 à 11 ans) s'auto-administrent Xolair. Toutefois, si leur médecin le juge possible, un aidant pourra leur administrer les injections de Xolair après une formation adaptée.

Xolair sous forme de stylo prérempli n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans. Xolair 75 mg et 150 mg sous forme de seringue préremplie ou Xolair sous forme de poudre et solvant pour solution injectable peut être utilisé chez les enfants de 6 à 11 ans présentant un asthme allergique.

Polypose naso-sinusienne

Xolair ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Si une dose de Xolair est oubliée

Si vous avez manqué un rendez-vous, contactez votre médecin ou l'hôpital le plus rapidement possible afin de le reprogrammer.

Si vous avez oublié de vous administrer une dose de Xolair, injectez la dose dès que vous vous apercevez de l'oubli. Puis, contactez votre médecin afin qu'il détermine le moment où vous devrez vous injecter la dose suivante.

Si vous arrêtez le traitement par Xolair

Vous ne devez pas arrêter le traitement par Xolair sauf si votre médecin vous le demande. L'interruption ou l'arrêt du traitement par Xolair peut se traduire par la réapparition de vos symptômes.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables provoqués par Xolair sont habituellement d'intensité légère à modérée mais peuvent occasionnellement devenir sérieux.

Effets indésirables graves :

Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez tout signe de l'un des effets indésirables suivants :

Rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)

- Réactions allergiques graves (incluant anaphylaxie). Les symptômes peuvent comprendre une éruption cutanée, des démangeaisons ou une urticaire sur la peau, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue, du larynx (qui contient les cordes vocales), de la trachée ou d'autres parties du corps, une accélération du rythme cardiaque, des sensations vertigineuses ou ébrieuses, une

confusion, un souffle court, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer, une coloration bleutée de la peau ou des lèvres, un collapsus et une perte de connaissance. Si vous avez eu par le passé des réactions allergiques graves (anaphylaxie) non liées à Xolair, le risque de développer une réaction allergique grave suite à l'utilisation de Xolair pourra être plus important.

- Lupus érythémateux disséminé (LED). Les symptômes peuvent comprendre des douleurs musculaires et articulaires, des gonflements des articulations, une éruption cutanée, une fièvre, une perte de poids et une fatigue.

Fréquence indéterminée (fréquence de survenue ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

- Syndrome de Churg-Strauss ou syndrome hyperéosinophilique. Les symptômes peuvent comprendre un ou plusieurs des symptômes suivants : gonflement, douleur ou inflammation des vaisseaux sanguins ou lymphatiques, taux élevé d'un type particulier de globules blancs (éosinophilie importante), aggravation des problèmes respiratoires, congestion nasale, problèmes cardiaques, douleur, engourdissement, fourmillements dans les bras et les jambes.
- Diminution du nombre de plaquettes avec des symptômes tels que saignements ou contusions (bleus) apparaissant plus facilement que la normale.
- Maladie sérique. Les symptômes peuvent comprendre un ou plusieurs des symptômes suivants : douleurs articulaires avec ou sans gonflement des articulations ou raideur, éruption cutanée, fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques, douleurs musculaires.

Les autres effets indésirables incluent :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10)

- fièvre (chez les enfants)

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10)

- réactions au site d'injection, y compris douleur, gonflement, démangeaisons et rougeur
- douleurs dans la partie supérieure du ventre
- maux de tête (très fréquent chez les enfants)
- sensation d'étourdissements
- douleurs dans les articulations (arthralgie)

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100)

- sensation de somnolence ou de fatigue
- picotements ou engourdissement des mains ou des pieds
- faiblesse, baisse de la pression artérielle lorsque vous êtes assis ou debout (hypotension orthostatique), bouffées de chaleur
- maux de gorge, toux, troubles respiratoires aigus
- mal au cœur (nausées), diarrhées, troubles digestifs
- démangeaisons, urticaire, éruption cutanée, augmentation de la sensibilité de la peau lors de l'exposition au soleil
- prise de poids
- symptômes pseudo-grippaux
- gonflement des bras

Rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)

- infection parasitaire

Fréquence indéterminée (fréquence de survenue ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

- douleurs musculaires et gonflement des articulations
- chute de cheveux

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette

notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Xolair

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. La boîte contenant le stylo prérempli peut être conservée pendant un total de 48 heures à température ambiante (25°C) avant utilisation.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Ne pas utiliser une boîte dont l'emballage est endommagé ou a été ouvert.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xolair

- La substance active est l'omalizumab. Un stylo de 0,5 ml de solution contient 75 mg d'omalizumab.
- Les autres composants sont chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, Polysorbate 20 et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Xolair et contenu de l'emballage extérieur

Xolair solution injectable, se présente sous forme d'une solution claire à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune brunâtre pâle dans un stylo prérempli.

Xolair 75 mg solution injectable en stylo prérempli est disponible en boîtes contenant 1 stylo prérempli et en conditionnements multiples contenant 3 (3 x 1) ou 6 (6 x 1) stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

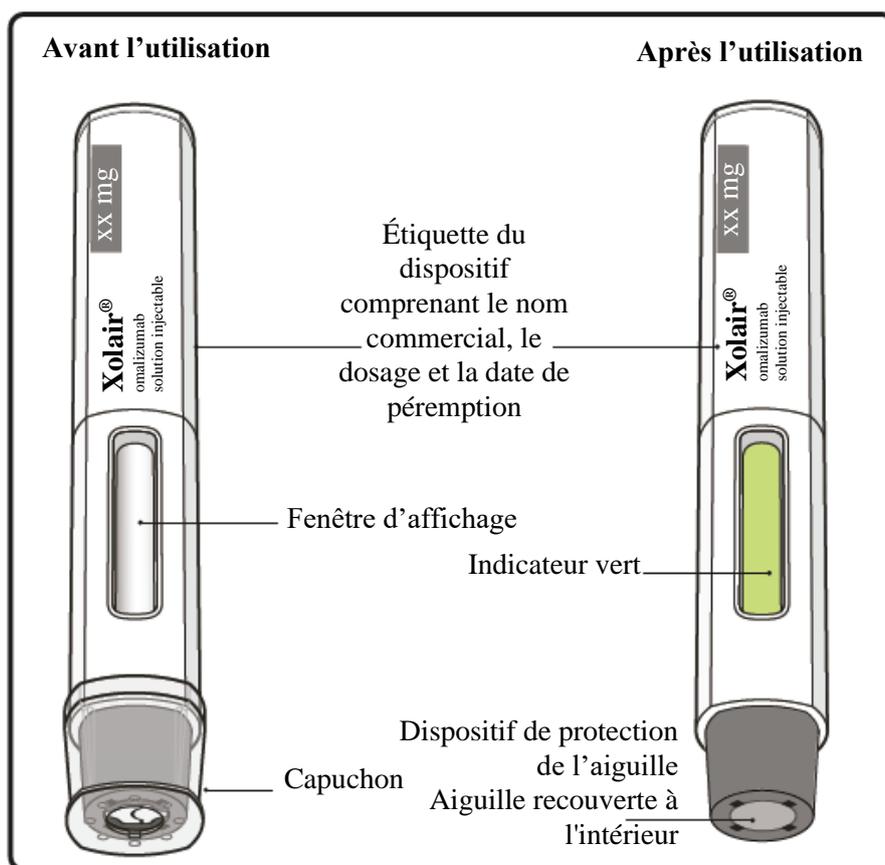
INSTRUCTIONS D'UTILISATION DE XOLAIR EN STYLO PREREMPLI

Ces « Instructions d'utilisation » contiennent des informations sur les modalités d'injection de Xolair.

Si votre médecin décide que vous ou votre aidant pourriez être capable de faire vous-même vos injections de Xolair à domicile, assurez-vous que votre médecin ou votre infirmier/ère vous montre, à vous ou à votre aidant, comment préparer et injecter Xolair en stylo avant de l'utiliser pour la première fois.

Xolair sous forme de stylo est destiné à être utilisé chez les patients âgés de 12 ans et plus.

Prenez bien connaissance des « Instructions d'utilisation » et assurez-vous de bien les avoir comprises avant d'injecter Xolair en stylo. Si vous avez des questions, n'hésitez pas à interroger votre médecin.



Informations importantes que vous devez connaître avant d'injecter Xolair

- Xolair est destiné à une injection sous-cutanée uniquement (injecter directement dans la couche graisseuse sous la peau).
- **Ne pas** utiliser le stylo si le dispositif d'inviolabilité de l'emballage extérieur est endommagé.
- **Ne pas** utiliser si le stylo est tombé après le retrait du capuchon.
- **Ne pas** injecter si le stylo a été conservé hors du réfrigérateur pendant plus de 48 heures. Jetez-le (voir étape 13) et utilisez un nouveau stylo pour votre injection.
- **Ne pas** toucher ou pousser le dispositif de protection de l'aiguille car vous pourriez vous blesser. Toucher ou pousser le dispositif de protection de l'aiguille peut provoquer une blessure par piqûre d'aiguille.
- **Ne pas** essayer de réutiliser ou de démonter le stylo.
- **Ne pas** essayer de remettre le capuchon une fois qu'il a été retiré.

Conserver Xolair

- Conservez Xolair au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Avant utilisation, la boîte contenant le stylo peut être conservée pendant une durée totale de 48 heures à température ambiante (25°C).
- **Ne pas** congeler.
- Laissez le stylo dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière jusqu'à son utilisation.
- Laissez le stylo hors de la vue et de la portée des enfants.

TABLEAU DE DOSAGE

Xolair sous forme de stylo est disponible en 3 dosages (un stylo dans chaque boîte). Ces instructions doivent être utilisées pour les 3 dosages.

En fonction de la dose qui vous a été prescrite par votre médecin, vous pouvez avoir besoin de sélectionner un ou plusieurs stylos et d'injecter leur contenu pour administrer votre dose complète. Le Tableau de dosage ci-dessous montre l'association de stylos nécessaires pour administrer votre dose complète.

Contactez votre médecin si vous avez des questions sur le Tableau de dosage.

		Xolair 75 mg stylo avec un dispositif de protection de l'aiguille bleu	Xolair 150 mg stylo avec un dispositif de protection de l'aiguille violet	Xolair 300 mg stylo avec un dispositif de protection de l'aiguille gris		
Dispositif de protection de l'aiguille bleu			Dispositif de protection de l'aiguille violet		Dispositif de protection de l'aiguille gris	
Dose	Nombre de stylos nécessaires pour la dose	Bleu 75 mg	Violet 150 mg	Gris 300 mg		
75 mg	1 bleu					
150 mg	1 violet					
225 mg	1 bleu + 1 violet					
300 mg	1 gris					
375 mg	1 bleu + 1 gris					
450 mg	1 violet + 1 gris					
525 mg	1 bleu + 1 violet + 1 gris					
600 mg	1 gris + 1 gris					

Préparez-vous à injecter Xolair

Étape 1. Mettre à température ambiante

Sortez la boîte contenant le stylo du réfrigérateur et **laissez-la fermée afin qu'elle puisse atteindre la température ambiante (30 minutes minimum)**.

Remarque : Si vous avez besoin de plus d'un stylo (un stylo dans chaque boîte) pour administrer la dose totale (voir Tableau de dosage), sortez toutes les boîtes du réfrigérateur au même moment.

Étape 2. Rassembler les éléments

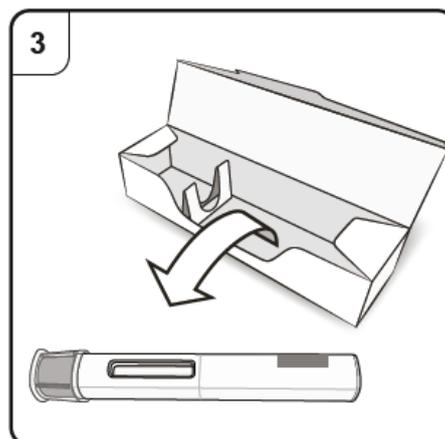
Vous aurez besoin des éléments suivants (non inclus dans la boîte) :

- Compresse d'alcool
- Morceau de coton ou compresse de gaze
- Collecteur pour objets tranchants
- Pansement adhésif

Étape 3. Déballer

Sortez le stylo de la boîte.

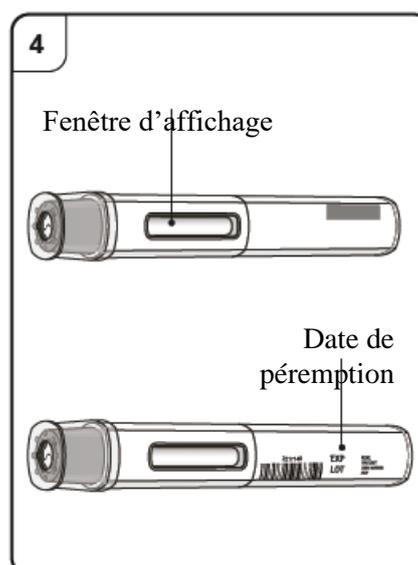
Ne pas retirer le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt à procéder à l'injection.



Étape 4. Inspecter le stylo

Regardez à travers la fenêtre d'affichage du stylo. Le liquide à l'intérieur doit être limpide à légèrement trouble. Sa couleur peut varier d'incolore à jaune brunâtre pâle. Vous pouvez voir des bulles d'air dans le liquide, ce qui est normal.

- **Ne pas** utiliser le stylo si le liquide contient des particules, ou si le liquide semble clairement trouble ou nettement brunâtre.
- **Ne pas** utiliser le stylo s'il semble endommagé ou s'il a fui.
- **Ne pas** utiliser le stylo après la date de péremption (EXP), qui est imprimée sur l'étiquette et la boîte du stylo.



Dans tous ces cas, contactez votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

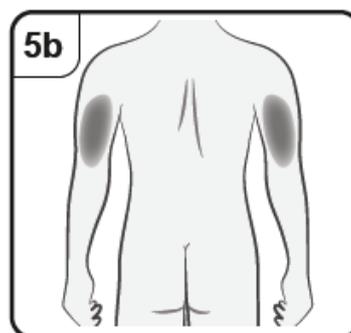
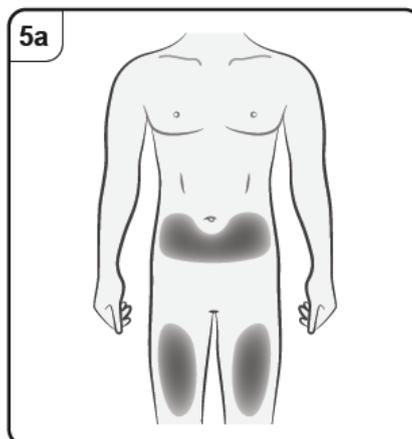
Etape 5. Choisir le site d'injection

Vous devez injecter à l'avant des cuisses ou dans la partie inférieure du ventre sauf dans un cercle de 5 cm autour du nombril.

Ne pas injecter aux endroits où la peau est sensible, présente des hématomes, est rouge, est squameuse ou est dure ou aux zones où il existe des cicatrices ou des vergetures.

Remarque : Si vous avez besoin de plus d'un stylo pour administrer votre dose complète, assurez-vous que vos injections sont espacées d'au moins 2 cm.

Si l'injection est réalisée par un aidant, médecin ou infirmier/ère, la partie supérieure externe du bras peut également être utilisée.



Injecter Xolair

Etape 6. Nettoyer le site d'injection

Lavez-vous les mains.

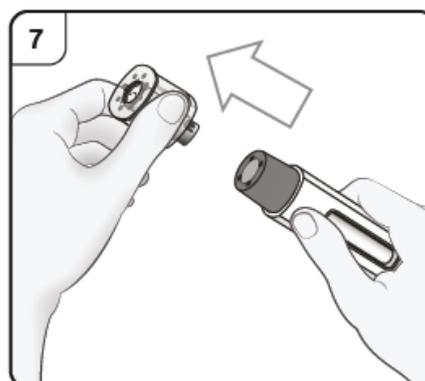
Nettoyez le site d'injection choisi avec une compresse imbibée d'alcool. Laissez-le sécher avant l'injection.

Ne pas toucher ou souffler sur la peau nettoyée avant l'injection.

Etape 7. Retirer le capuchon

Tirez le capuchon tout droit dans la direction de la flèche.

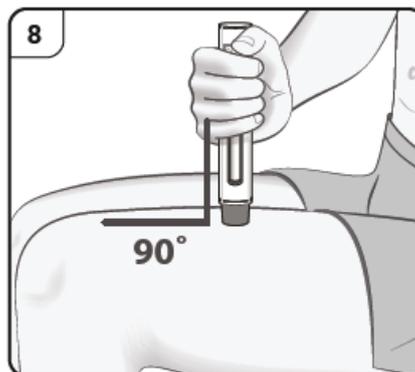
Ne pas remettre le capuchon. Jetez le capuchon.



Etape 8. Positionner le stylo

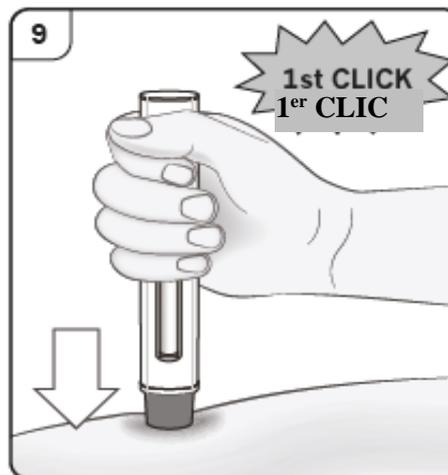
Tenez le stylo confortablement avec le **dispositif de protection de l'aiguille directement contre la peau.**

Le stylo doit être à un angle de 90° contre la peau, comme indiqué.



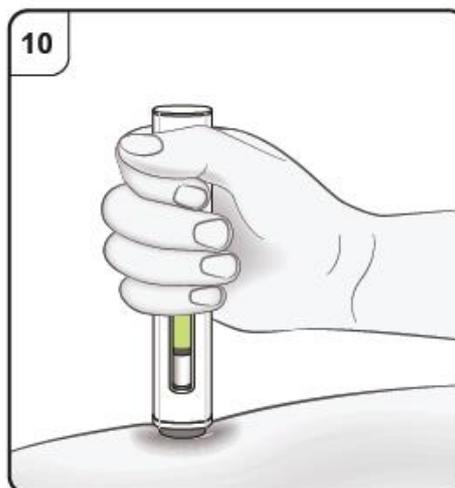
Etape 9. Commencer l'injection

Poussez et maintenez fermement le stylo contre la peau. Ecoutez le **1^{er} clic** qui indique que l'injection a commencé.



Etape 10. Surveiller l'injection

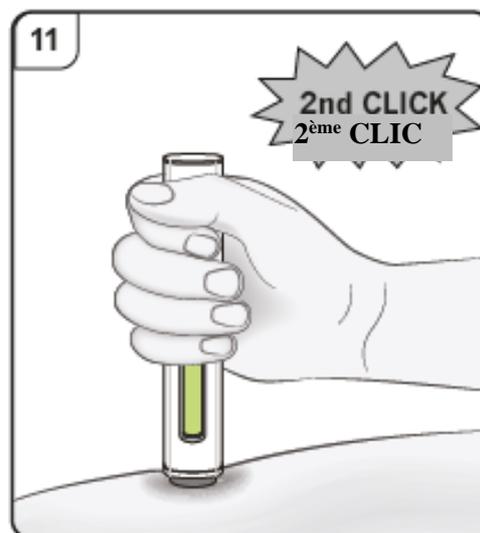
Maintenez fermement le stylo contre la peau. L'indicateur vert indique la progression de l'injection.



Etape 11. Terminer l'injection

Écoutez le 2^{ème} clic. Celui-ci indique que l'injection est **presque** terminée.

Maintenez le stylo en place jusqu'à ce que l'indicateur vert ne bouge plus pour vous assurer que l'injection est terminée. Retirez le stylo de la peau. L'aiguille est automatiquement recouverte par le dispositif de protection de l'aiguille. L'injection est maintenant terminée.



Après l'injection

Etape 12. Vérifier l'indicateur vert

Contactez votre médecin ou votre infirmier/ère si l'indicateur vert n'a pas complètement rempli la fenêtre d'affichage.

Il peut y avoir un peu de sang au niveau du site d'injection.

Vous pouvez exercer une pression sur le site d'injection avec un morceau de coton ou une compresse de gaze jusqu'à ce que le saignement s'arrête.

Ne pas frotter le site d'injection. Si nécessaire, appliquer un petit pansement adhésif sur le site d'injection.

Remarque : si vous avez besoin de plus d'un stylo pour administrer votre dose complète, jetez le stylo usagé comme décrit à l'étape 13.

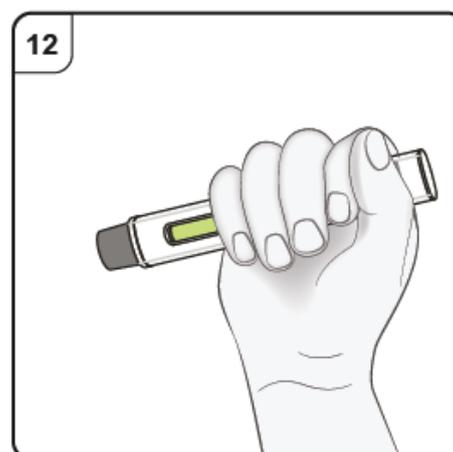
Répétez les étapes 2 à 13 pour tous les stylos nécessaires pour administrer votre dose complète.

Effectuez les injections immédiatement les unes après les autres.

Assurez-vous que les injections sont espacées d'au moins 2 cm.

Etape 13. Jeter le stylo

Mettez le stylo usagé dans un collecteur pour objets tranchants (c'est-à-dire un récipient refermable résistant à la perforation, ou équivalent) immédiatement après usage.



Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien de l'élimination appropriée du collecteur pour objets tranchants. Il peut y avoir des réglementations locales en vigueur pour l'élimination.

Notice : Information de l'utilisateur

Xolair 150 mg solution injectable en seringue préremplie

(seringue préremplie avec une aiguille sertie de calibre 26 gauge, protège-seringue violet)
omalizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Xolair et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Xolair
3. Comment utiliser Xolair
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Xolair
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xolair et dans quels cas est-il utilisé

Xolair contient la substance active omalizumab. L'omalizumab est une protéine de synthèse qui est similaire aux protéines naturelles produites par l'organisme. Il appartient à une classe de médicaments appelés anticorps monoclonaux.

Xolair est utilisé pour le traitement de :

- l'asthme allergique
- la polypose naso-sinusienne (polypes nasaux liés à une inflammation chronique des fosses nasales et des sinus)
- l'urticaire chronique spontanée

Asthme allergique

Ce médicament est utilisé pour empêcher l'asthme de s'aggraver en contrôlant les symptômes de l'asthme allergique sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans) qui reçoivent déjà un traitement de l'asthme, mais dont les symptômes sont insuffisamment contrôlés par des médicaments tels que des corticoïdes inhalés à fortes doses et des bêta2-agonistes inhalés.

Polypose naso-sinusienne

Ce médicament est utilisé pour traiter la polypose naso-sinusienne chez les adultes (à partir de 18 ans) qui reçoivent déjà des corticoïdes intranasaux (corticoïdes en pulvérisation nasale), mais dont les symptômes sont insuffisamment contrôlés par ces médicaments. Les polypes nasaux sont de petites excroissances situées sur la muqueuse du nez. Xolair aide à réduire la taille des polypes et améliore les symptômes tels que la congestion nasale, la perte d'odorat, l'écoulement de mucus dans l'arrière gorge et le nez qui coule.

Urticaire chronique spontanée

Ce médicament est utilisé pour traiter l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) qui reçoivent déjà des antihistaminiques mais dont les symptômes de l'urticaire chronique spontanée sont insuffisamment contrôlés par ces médicaments.

Xolair agit en bloquant une substance appelée immunoglobuline E (IgE), qui est produite par l'organisme. L'IgE contribue à un type d'inflammation qui joue un rôle essentiel dans le déclenchement de l'asthme allergique, de la polypose naso-sinusienne et de l'urticaire chronique spontanée.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Xolair

N'utilisez jamais Xolair :

- si vous êtes allergique à l'omalizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous pensez que vous pouvez être allergique à un des composants, prévenez votre médecin car vous ne devez pas utiliser Xolair.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Xolair :

- si vous avez une affection des reins ou du foie.
- si vous avez un trouble au cours duquel votre propre système immunitaire attaque des parties de votre propre corps (maladie auto-immune).
- si vous vous rendez dans des régions où les infections parasitaires sont fréquentes - Xolair peut diminuer votre résistance à ces infections.
- si vous avez des antécédents de réaction allergique grave (anaphylaxie), par exemple, suite à la prise d'un médicament, une piqûre d'insecte ou un aliment.
- si vous avez déjà présenté une réaction allergique au latex. Le capuchon de l'aiguille de la seringue peut contenir du caoutchouc sec (latex).

Xolair ne traite pas les symptômes aigus d'asthme, tels qu'une crise d'asthme soudaine. Par conséquent, Xolair ne doit pas être utilisé pour traiter ces symptômes.

Xolair n'est pas destiné à prévenir ou à traiter d'autres affections de type allergique telles que les réactions allergiques soudaines, le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E (une affection immunitaire héréditaire), l'aspergillose (une maladie pulmonaire causée par un champignon), les allergies alimentaires, l'eczéma ou le rhume des foins car Xolair n'a pas été étudié dans ces affections.

Soyez attentif aux signes de réactions allergiques et autres effets indésirables graves

Xolair peut potentiellement induire des effets indésirables graves. Vous devez être attentif à la survenue de signes annonciateurs de ces effets lors de l'utilisation de Xolair. Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez tout signe indiquant une réaction allergique grave ou d'autres effets indésirables graves. Ces signes sont listés sous « Effets indésirables graves » à la rubrique 4.

Il est important que votre médecin vous informe soigneusement sur la façon de reconnaître les premiers symptômes d'une réaction allergique grave et sur la conduite à tenir si ces réactions surviennent, avant que vous vous injectiez vous-même Xolair ou avant qu'une personne qui n'est pas un professionnel de santé vous administre une injection de Xolair (voir rubrique 3, « Comment utiliser Xolair »). La majorité des réactions allergiques graves surviennent avec les 3 premières doses de Xolair.

Enfants et adolescents

Asthme allergique

Xolair n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans. Son utilisation chez les enfants de moins de 6 ans n'a pas été étudiée.

Polypose naso-sinusienne

Xolair n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Son utilisation chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été étudiée.

Urticaire chronique spontanée

Xolair n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans. Son utilisation chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été étudiée.

Autres médicaments et Xolair

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ceci est particulièrement important si vous prenez :

- des médicaments utilisés pour traiter une infection parasitaire, car Xolair peut diminuer l'effet de vos médicaments.
- des corticoïdes inhalés et d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme allergique.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin discutera avec vous des bénéfices et risques potentiels associés à l'administration de ce médicament au cours de la grossesse.

Si vous êtes enceinte au cours du traitement par Xolair, informez-en immédiatement votre médecin.

Xolair peut passer dans le lait maternel. Si vous allaitez ou si vous envisagez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin avant de débuter un traitement par Xolair.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Xolair ait un effet sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines.

3. Comment utiliser Xolair

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien en cas de doute.

Comment Xolair est utilisé

Xolair est utilisé sous forme d'une injection sous la peau (appelée injection sous-cutanée).

Injection de Xolair

- Vous-même et votre médecin déciderez si vous pouvez vous injecter vous-même Xolair. Les 3 premières doses sont toujours administrées par un professionnel de santé ou sous sa surveillance (voir rubrique 2).
- Il est important d'être correctement formé à la façon d'injecter le médicament avant de vous faire une auto-injection.
- Un aidant (par exemple, un parent) peut également vous faire l'injection de Xolair après avoir reçu une formation adaptée.

Pour des instructions détaillées sur la façon d'injecter Xolair, voir « Instructions pour l'utilisation de la seringue préremplie de Xolair » à la fin de cette notice.

Formation à la reconnaissance des réactions allergiques graves

Il est également important que vous ne vous injectiez pas vous-même Xolair avant d'avoir reçu une formation par votre médecin ou votre infirmier/ère sur :

- la façon de reconnaître les premiers signes et symptômes d'une réaction allergique grave.
- ce qu'il faut faire en cas de survenue de ces symptômes.

Pour plus d'informations sur les premiers signes et symptômes d'une réaction allergique grave, voir la rubrique 4.

Quelle quantité de Xolair utiliser

Asthme allergique et polypose naso-sinusienne

Votre médecin décidera de la quantité de Xolair dont vous avez besoin et de la fréquence des administrations. Cela dépend de votre poids et des résultats d'un examen de sang pratiqué avant le début du traitement afin de mesurer la quantité d'IgE dans votre sang.

Vous aurez besoin de 1 à 4 injections en une seule fois. Vous aurez besoin des injections soit toutes les deux semaines, soit toutes les quatre semaines.

Continuez à prendre vos médicaments antiasthmatiques et/ou pour les polypes nasaux en cours lors du traitement par Xolair. N'arrêtez pas vos médicaments antiasthmatiques et/ou ceux utilisés pour les polypes nasaux sans en parler à votre médecin.

Il se peut que vous ne remarquiez pas d'amélioration immédiate après le début du traitement par Xolair. Chez les patients présentant des polypes nasaux, des effets ont été observés 4 semaines après le début du traitement. Chez les patients asthmatiques, il faut habituellement entre 12 et 16 semaines pour bénéficier du plein effet du traitement.

Urticaire chronique spontanée

Vous aurez besoin de deux injections de 150 mg en une seule fois toutes les quatre semaines.

Continuez à prendre vos médicaments en cours pour traiter l'urticaire chronique spontanée au cours du traitement par Xolair. N'arrêtez pas vos médicaments sans en parler à votre médecin.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Asthme allergique

Xolair peut être utilisé chez les enfants et chez les adolescents âgés de 6 ans et plus, qui reçoivent déjà un traitement antiasthmatique mais dont les symptômes de l'asthme ne sont pas bien contrôlés par des médicaments tels que les corticoïdes inhalés à forte dose et les bêta2-agonistes inhalés. Votre médecin déterminera la dose de Xolair dont votre enfant a besoin et la fréquence à laquelle le médicament doit être administré. Ceci va dépendre du poids de votre enfant et des résultats d'un examen de sang pratiqué avant le début du traitement pour mesurer la quantité d'IgE dans son sang.

Il n'est pas prévu que les enfants (âgés de 6 à 11 ans) s'auto-administrent Xolair. Toutefois, si leur médecin le juge possible, un aidant pourra leur administrer les injections de Xolair après une formation adaptée.

Polypose naso-sinusienne

Xolair ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Urticaire chronique spontanée

Xolair peut être utilisé chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, qui reçoivent déjà des antihistaminiques mais dont les symptômes de l'urticaire chronique spontanée sont insuffisamment contrôlés par ces médicaments. La dose pour les adolescents âgés de 12 ans et plus est la même que pour les adultes.

Si une dose de Xolair est oubliée

Si vous avez manqué un rendez-vous, contactez votre médecin ou l'hôpital le plus rapidement possible afin de le reprogrammer.

Si vous avez oublié de vous administrer une dose de Xolair, injectez la dose dès que vous vous apercevez de l'oubli. Puis, contactez votre médecin afin qu'il détermine le moment où vous devrez vous injecter la dose suivante.

Si vous arrêtez le traitement par Xolair

Vous ne devez pas arrêter le traitement par Xolair sauf si votre médecin vous le demande. L'interruption ou l'arrêt du traitement par Xolair peut se traduire par la réapparition de vos

symptômes.

Cependant, si vous êtes traités pour une urticaire chronique spontanée, votre médecin pourra arrêter votre traitement par Xolair de temps en temps afin que vos symptômes puissent être évalués. Suivez les indications de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables provoqués par Xolair sont habituellement d'intensité légère à modérée mais peuvent occasionnellement devenir sérieux.

Effets indésirables graves :

Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez tout signe de l'un des effets indésirables suivants :

Rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)

- Réactions allergiques graves (incluant anaphylaxie). Les symptômes peuvent comprendre une éruption cutanée, des démangeaisons ou une urticaire sur la peau, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue, du larynx (qui contient les cordes vocales), de la trachée ou d'autres parties du corps, une accélération du rythme cardiaque, des sensations vertigineuses ou ébrieuses, une confusion, un souffle court, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer, une coloration bleutée de la peau ou des lèvres, un collapsus et une perte de connaissance. Si vous avez eu par le passé des réactions allergiques graves (anaphylaxie) non liées à l'omalizumab, le risque de développer une réaction allergique grave suite à l'utilisation de Xolair pourra être plus important.
- Lupus érythémateux disséminé (LED). Les symptômes peuvent comprendre des douleurs musculaires et articulaires, des gonflements des articulations, une éruption cutanée, une fièvre, une perte de poids et une fatigue.

Fréquence indéterminée (fréquence de survenue ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

- Syndrome de Churg-Strauss ou syndrome hyperéosinophilique. Les symptômes peuvent comprendre un ou plusieurs des symptômes suivants : gonflement, douleur ou inflammation des vaisseaux sanguins ou lymphatiques, taux élevé d'un type particulier de globules blancs (éosinophilie importante), aggravation des problèmes respiratoires, congestion nasale, problèmes cardiaques, douleur, engourdissement, fourmillements dans les bras et les jambes.
- Diminution du nombre de plaquettes avec des symptômes tels que saignements ou contusions (bleus) apparaissant plus facilement que la normale.
- Maladie sérique. Les symptômes peuvent comprendre un ou plusieurs des symptômes suivants : douleurs articulaires avec ou sans gonflement des articulations ou raideur, éruption cutanée, fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques, douleurs musculaires.

Les autres effets indésirables incluent :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10)

- fièvre (chez les enfants)

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10)

- réactions au site d'injection, y compris douleur, gonflement, démangeaisons et rougeur
- douleurs dans la partie supérieure du ventre
- maux de tête (très fréquent chez les enfants)
- infection des voies respiratoires supérieures, telle qu'inflammation du pharynx et rhume
- sensation de pression ou de douleur au niveau des joues et du front (sinusite, maux de têtes)

- d'origine sinusienne)
- douleurs dans les articulations (arthralgie)
- sensation d'étourdissements

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100)

- sensation de somnolence ou de fatigue
- picotements ou engourdissement des mains ou des pieds
- faiblesse, baisse de la pression artérielle lorsque vous êtes assis ou debout (hypotension orthostatique), bouffées de chaleur
- maux de gorge, toux, troubles respiratoires aigus
- mal au cœur (nausées), diarrhées, troubles digestifs
- démangeaisons, urticaire, éruption cutanée, augmentation de la sensibilité de la peau lors de l'exposition au soleil
- prise de poids
- symptômes pseudo-grippaux
- gonflement des bras

Rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)

- infection parasitaire

Fréquence indéterminée (fréquence de survenue ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

- douleurs musculaires et gonflement des articulations
- chute de cheveux

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Xolair

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. La boîte contenant la seringue préremplie peut être conservée pendant un total de 48 heures à température ambiante (25°C) avant utilisation.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Ne pas utiliser une boîte dont l'emballage est endommagé ou a été ouvert.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xolair

- La substance active est l'omalizumab. Une seringue de 1 ml de solution contient 150 mg d'omalizumab.
- Les autres composants sont chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, Polysorbate 20 et eau pour préparations injectables.
- Le capuchon de l'aiguille de la seringue peut contenir du caoutchouc sec (latex).

Comment se présente Xolair et contenu de l'emballage extérieur

Xolair solution injectable, se présente sous forme d'une solution claire à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune brunâtre pâle dans une seringue préremplie.

Xolair 150 mg, solution injectable en seringue préremplie avec une aiguille sertie de calibre 26 gauge et un protège-seringue violet est disponible en boîtes contenant 1 seringue préremplie et en conditionnements multiples contenant 4 (4 x 1), 6 (6 x 1) ou 10 (10 x 1) seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel : +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími : +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

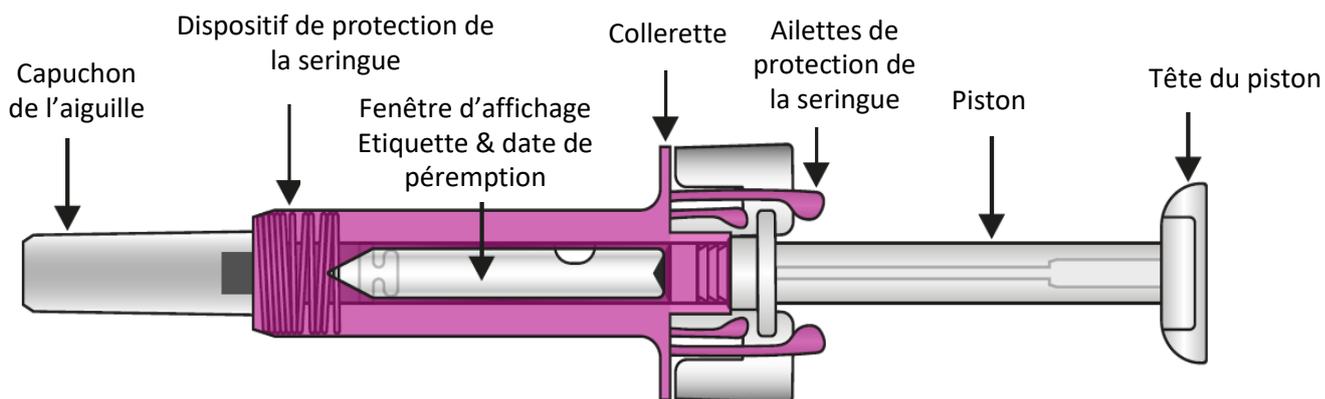
Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUCTIONS POUR L'UTILISATION DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE DE XOLAIR

Veillez lire **ENTIÈREMENT** ces instructions avant de procéder à l'injection. Si votre médecin décide que vous-même ou un aidant pouvez/peut être capable de réaliser vos injections de Xolair à domicile, vous devrez être formé par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien avant de pratiquer les auto-injections ou les injections. Il n'est pas prévu que les enfants (âgés de 6 à moins de 12 ans) s'injectent eux-mêmes Xolair, toutefois, si leur médecin le juge possible, un aidant pourra leur administrer les injections de Xolair après une formation adaptée. La boîte contient une/des seringue(s) préremplie(s) de Xolair conditionnée(s) individuellement dans un plateau scellé en plastique.

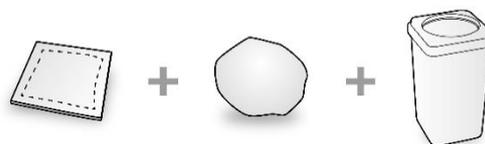
Votre solution injectable de Xolair 150 mg en seringue préremplie



Une fois que le médicament a été injecté, le dispositif de protection de la seringue est activé pour recouvrir l'aiguille. Ceci est conçu pour protéger des blessures par piqûres d'aiguille accidentelles.

Matériel supplémentaire nécessaire pour réaliser votre injection :

- Compresse imbibée d'alcool.
- Coton ou compresse.
- Collecteur pour objets tranchants.



Informations de sécurité importantes

Attention : conservez la seringue hors de la vue et de la portée des enfants.

- Le capuchon de l'aiguille de la seringue peut contenir du caoutchouc sec (latex), qui ne doit pas être manipulé par toute personne allergique à cette substance.
- N'ouvrez pas l'emballage extérieur avant d'être prêt à utiliser ce médicament.
- N'utilisez pas ce médicament si le dispositif d'inviolabilité de l'emballage extérieur ou du plateau en plastique est endommagé, car son utilisation pourrait présenter des risques.
- Ne pas utiliser si la seringue est tombée sur une surface dure ou si elle est tombée après le retrait du capuchon de l'aiguille.
- Ne laissez jamais la seringue dans un endroit où d'autres personnes pourraient y toucher.
- N'agitez pas la seringue.
- Veillez à ne pas toucher les ailettes de protection de la seringue avant utilisation. En les touchant, vous pourriez activer le dispositif de protection de la seringue prématurément.
- Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille tant que vous n'êtes pas prêt à procéder à l'injection.
- La seringue ne peut pas être réutilisée. Jetez la seringue usagée dans un collecteur pour objets tranchants immédiatement après l'injection.

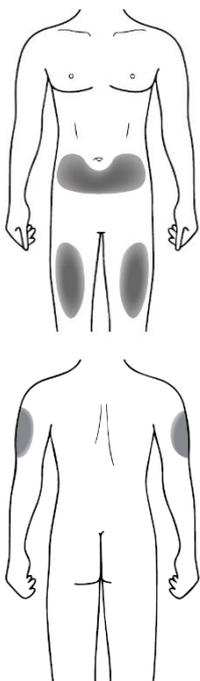
Conservation de Xolair solution injectable en seringue préremplie

- Conservez ce médicament dans son emballage extérieur non ouvert, à l'abri de la lumière.

Conservez au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. **NE PAS CONGELER.**

- N'oubliez pas de sortir la seringue du réfrigérateur et de l'amener à température ambiante (25 °C) avant de la préparer pour l'injection (cela prendra environ 30 minutes). Laissez la seringue dans la boîte à l'abri de la lumière. La période pendant laquelle la seringue est maintenue à température ambiante (25 °C) avant utilisation ne doit pas dépasser 48 heures.
- N'utilisez pas la seringue après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur ou l'étiquette de la seringue. Si la date de péremption est dépassée, rapportez la boîte complète à la pharmacie.

Le site d'injection



Le site d'injection est la zone du corps où vous allez injecter le produit.

- Le site recommandé est le dessus de vos cuisses. Vous pouvez également faire l'injection au niveau du ventre, **sauf** dans un cercle de 5 centimètres autour du nombril.
- Si vous devez faire plusieurs injections pour administrer la dose complète, choisissez un site différent à chaque injection.
- Ne faites pas d'injection aux endroits où la peau est sensible, présente des hématomes, est rouge ou est dure. Évitez les zones où il existe des cicatrices ou des vergetures.

Si l'injection est réalisée par un aidant, la partie supérieure externe du bras peut également être utilisée.

Préparation de Xolair solution injectable en seringue préremplie pour l'injection

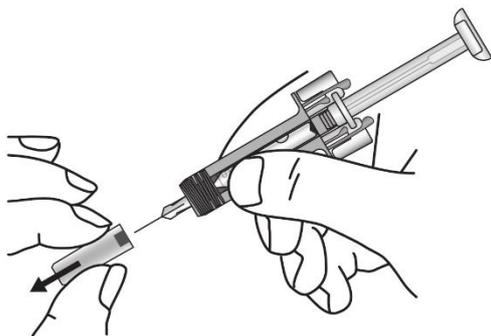
Remarque : selon la dose prescrite par votre médecin, vous devrez peut-être préparer une ou plusieurs seringues préremplies et injecter le contenu de toutes les seringues. Le tableau suivant donne des exemples du nombre d'injections de chaque dosage dont vous avez besoin pour une dose donnée :

Dose	Seringues nécessaires pour la dose		
75 mg	1 bleue (75 mg)		
150 mg	1 violette (150 mg)		
225 mg	1 bleue (75 mg)	+ 1 violette (150 mg)	
300 mg	2 violettes (150 mg)		
375 mg	1 bleue (75 mg)	+ 2 violettes (150 mg)	
450 mg	3 violettes (150 mg)		
525 mg	1 bleue (75 mg)	+ 3 violettes (150 mg)	
600 mg	4 violettes (150 mg)		

- Sortez la boîte contenant la seringue du réfrigérateur et laissez-la **fermée** pendant environ 30 minutes afin qu'elle puisse atteindre la température ambiante (laissez la seringue dans la boîte à l'abri de la lumière).
- Lorsque vous êtes prêt pour utiliser la seringue, lavez-vous soigneusement les mains au savon et à l'eau.
- Nettoyez le site d'injection avec une compresse imbibée d'alcool.
- Sortez le plateau en plastique de la boîte, retirez la pellicule en papier. Saisissez le milieu du dispositif de protection de la seringue violette, posez la seringue dans le plateau.
- Inspectez la seringue. Le liquide doit être limpide à légèrement trouble. Sa couleur peut varier d'incolore à jaune brunâtre pâle. Une petite bulle d'air peut être présente, ce qui est normal. **NE PAS UTILISER** si la seringue est cassée ou si le liquide semble clairement trouble ou nettement brunâtre ou s'il contient des particules. Dans tous ces cas, rappez la boîte complète à la pharmacie.
- En tenant la seringue horizontalement, vérifiez dans la fenêtre d'affichage la date de péremption imprimée sur l'étiquette. Remarque : il est possible de faire tourner la partie intérieure de la seringue de façon à ce que l'étiquette puisse être lue dans la fenêtre d'affichage. **NE PAS UTILISER** si la date de péremption est dépassée. Dans ce cas, rappez la boîte complète à la pharmacie.

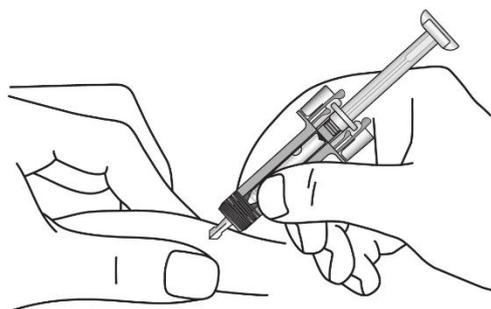
Comment utiliser Xolair solution injectable en seringue préremplie

1



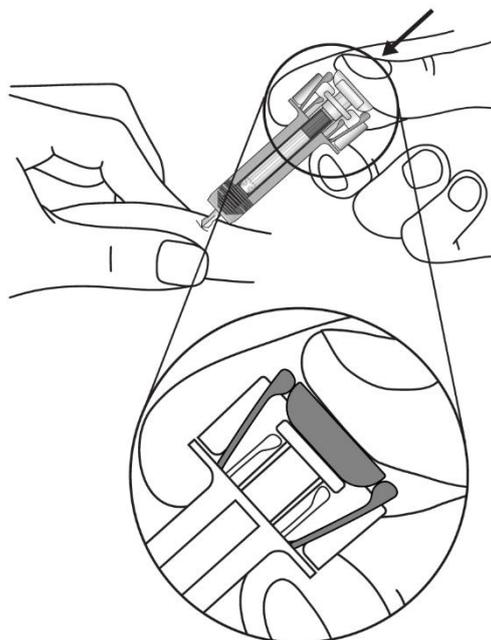
Retirez avec précaution le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon de l'aiguille. Il se peut que vous aperceviez une goutte de liquide au bout de l'aiguille. Ceci est normal.

2



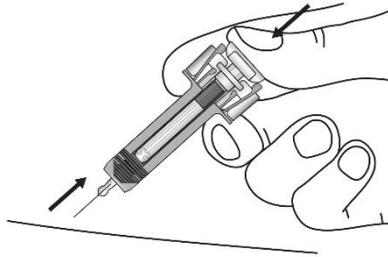
Pincez légèrement la peau au site d'injection et insérez l'aiguille comme indiqué. Enfoncez complètement l'aiguille afin de vous assurer de pouvoir administrer la totalité du médicament.

3



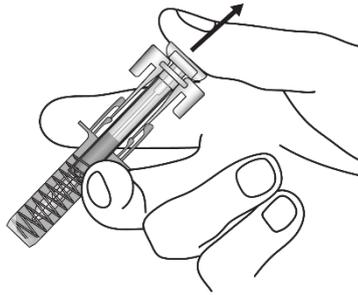
Tenez la seringue comme indiqué. Poussez **lentement** le piston **aussi loin que possible** jusqu'à ce que la tête du piston soit complètement entre les ailettes de protection de la seringue.

4



Toujours en maintenant le piston enfoncé, retirez délicatement l'aiguille du site d'injection en tirant bien droit.

5



Relâchez lentement le piston et laissez le dispositif de protection de la seringue recouvrir automatiquement l'aiguille exposée.

Il peut y avoir un peu de sang au niveau du site d'injection. Vous pouvez exercer une pression sur le site d'injection avec un morceau de coton ou de compresse pendant 30 secondes. Ne frottez pas votre peau au niveau du site d'injection. Vous pouvez appliquer un petit pansement sur le site d'injection, si nécessaire.

Instructions pour l'élimination



Jetez immédiatement la seringue usagée dans un collecteur pour objets tranchants (récipient refermable et résistant à la perforation). Pour votre sécurité et votre santé, ainsi que pour celles des autres personnes, les aiguilles et les seringues usagées **ne doivent jamais** être réutilisées. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Notice : Information de l'utilisateur

Xolair 150 mg solution injectable en seringue préremplie
(seringue préremplie avec une aiguille sertie de calibre 27 gauge, piston violet)
Xolair 300 mg solution injectable en seringue préremplie
omalizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Xolair et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Xolair
3. Comment utiliser Xolair
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Xolair
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xolair et dans quels cas est-il utilisé

Xolair contient la substance active omalizumab. L'omalizumab est une protéine de synthèse qui est similaire aux protéines naturelles produites par l'organisme. Il appartient à une classe de médicaments appelés anticorps monoclonaux.

Xolair est utilisé pour le traitement de :

- l'asthme allergique
- la polypose naso-sinusienne (polypes nasaux liés à une inflammation chronique des fosses nasales et des sinus)
- l'urticaire chronique spontanée

Asthme allergique

Ce médicament est utilisé pour empêcher l'asthme de s'aggraver en contrôlant les symptômes de l'asthme allergique sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans) qui reçoivent déjà un traitement de l'asthme, mais dont les symptômes sont insuffisamment contrôlés par des médicaments tels que des corticoïdes inhalés à fortes doses et des bêta2-agonistes inhalés.

Polypose naso-sinusienne

Ce médicament est utilisé pour traiter la polypose naso-sinusienne chez les adultes (à partir de 18 ans) qui reçoivent déjà des corticoïdes intranasaux (corticoïdes en pulvérisation nasale), mais dont les symptômes sont insuffisamment contrôlés par ces médicaments. Les polypes nasaux sont de petites excroissances situées sur la muqueuse du nez. Xolair aide à réduire la taille des polypes et améliore les symptômes tels que la congestion nasale, la perte d'odorat, l'écoulement de mucus dans l'arrière gorge et le nez qui coule.

Urticaire chronique spontanée

Ce médicament est utilisé pour traiter l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) qui reçoivent déjà des antihistaminiques mais dont les symptômes de l'urticaire chronique spontanée sont insuffisamment contrôlés par ces médicaments.

Xolair agit en bloquant une substance appelée immunoglobuline E (IgE), qui est produite par l'organisme. L'IgE contribue à un type d'inflammation qui joue un rôle essentiel dans le déclenchement de l'asthme allergique, de la polypose naso-sinusienne et de l'urticaire chronique spontanée.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Xolair

N'utilisez jamais Xolair :

- si vous êtes allergique à l'omalizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous pensez que vous pouvez être allergique à un des composants, prévenez votre médecin car vous ne devez pas utiliser Xolair.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Xolair :

- si vous avez une affection des reins ou du foie.
- si vous avez un trouble au cours duquel votre propre système immunitaire attaque des parties de votre propre corps (maladie auto-immune).
- si vous vous rendez dans des régions où les infections parasitaires sont fréquentes – Xolair peut diminuer votre résistance à ces infections.
- si vous avez des antécédents de réaction allergique grave (anaphylaxie), par exemple, suite à la prise d'un médicament, une piqûre d'insecte ou un aliment.

Xolair ne traite pas les symptômes aigus d'asthme, tels qu'une crise d'asthme soudaine. Par conséquent, Xolair ne doit pas être utilisé pour traiter ces symptômes.

Xolair n'est pas destiné à prévenir ou à traiter d'autres affections de type allergique telles que les réactions allergiques soudaines, le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E (une affection immunitaire héréditaire), l'aspergillose (une maladie pulmonaire causée par un champignon), les allergies alimentaires, l'eczéma ou le rhume des foins car Xolair n'a pas été étudié dans ces affections.

Soyez attentif aux signes de réactions allergiques et autres effets indésirables graves

Xolair peut potentiellement induire des effets indésirables graves. Vous devez être attentif à la survenue de signes annonciateurs de ces effets lors de l'utilisation de Xolair. Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez tout signe indiquant une réaction allergique grave ou d'autres effets indésirables graves. Ces signes sont listés sous « Effets indésirables graves » à la rubrique 4.

Il est important que votre médecin vous informe soigneusement sur la façon de reconnaître les premiers symptômes d'une réaction allergique grave et sur la conduite à tenir si ces réactions surviennent, avant que vous vous injectiez vous-même Xolair ou avant qu'une personne qui n'est pas un professionnel de santé vous administre une injection de Xolair (voir rubrique 3, « Comment utiliser Xolair »). La majorité des réactions allergiques graves surviennent avec les 3 premières doses de Xolair.

Enfants et adolescents

Asthme allergique

Xolair n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans. Son utilisation chez les enfants de moins de 6 ans n'a pas été étudiée.

Polypose naso-sinusienne

Xolair n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Son utilisation chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été étudiée.

Urticaire chronique spontanée

Xolair n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans. Son utilisation chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été étudiée.

Autres médicaments et Xolair

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ceci est particulièrement important si vous prenez :

- des médicaments utilisés pour traiter une infection parasitaire, car Xolair peut diminuer l'effet de vos médicaments.
- des corticoïdes inhalés et d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme allergique.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin discutera avec vous des bénéfices et risques potentiels associés à l'administration de ce médicament au cours de la grossesse.

Si vous êtes enceinte au cours du traitement par Xolair, informez-en immédiatement votre médecin.

Xolair peut passer dans le lait maternel. Si vous allaitez ou si vous envisagez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin avant de débiter un traitement par Xolair.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Xolair ait un effet sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines.

3. Comment utiliser Xolair

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien en cas de doute.

Comment Xolair est utilisé

Xolair est utilisé sous forme d'une injection sous la peau (appelée injection sous-cutanée).

Injection de Xolair

- Vous-même et votre médecin déciderez si vous pouvez vous injecter vous-même Xolair. Les 3 premières doses sont toujours administrées par un professionnel de santé ou sous sa surveillance (voir rubrique 2).
- Il est important d'être correctement formé à la façon d'injecter le médicament avant de vous faire une auto-injection.
- Un aidant (par exemple, un parent) peut également vous faire l'injection de Xolair après avoir reçu une formation adaptée.

Pour des instructions détaillées sur la façon d'injecter Xolair, voir « Instructions pour l'utilisation de la seringue préremplie de Xolair » à la fin de cette notice.

Formation à la reconnaissance des réactions allergiques graves

Il est également important que vous ne vous injectiez pas vous-même Xolair avant d'avoir reçu une formation par votre médecin ou votre infirmier/ère sur :

- la façon de reconnaître les premiers signes et symptômes d'une réaction allergique grave.
- ce qu'il faut faire en cas de survenue de ces symptômes.

Pour plus d'informations sur les premiers signes et symptômes d'une réaction allergique grave, voir la rubrique 4.

Quelle quantité de Xolair utiliser

Asthme allergique et polypose naso-sinusienne

Votre médecin décidera de la quantité de Xolair dont vous avez besoin et de la fréquence des administrations. Cela dépend de votre poids et des résultats d'un examen de sang pratiqué avant le début du traitement afin de mesurer la quantité d'IgE dans votre sang.

Vous aurez besoin de 1 à 4 injections en une seule fois. Vous aurez besoin des injections soit toutes les deux semaines, soit toutes les quatre semaines.

Continuez à prendre vos médicaments antiasthmatiques et/ou pour les polypes nasaux en cours lors du traitement par Xolair. N'arrêtez pas vos médicaments antiasthmatiques et/ou ceux utilisés pour les polypes nasaux sans en parler à votre médecin.

Il se peut que vous ne remarquiez pas d'amélioration immédiate après le début du traitement par Xolair. Chez les patients présentant des polypes nasaux, des effets ont été observés 4 semaines après le début du traitement. Chez les patients asthmatiques, il faut habituellement entre 12 et 16 semaines pour bénéficier du plein effet du traitement.

Urticaire chronique spontanée

Vous aurez besoin de deux injections de 150 mg en une seule fois ou d'une injection de 300 mg toutes les quatre semaines.

Continuez à prendre vos médicaments en cours pour traiter l'urticaire chronique spontanée au cours du traitement par Xolair. N'arrêtez pas vos médicaments sans en parler à votre médecin.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Asthme allergique

Xolair peut être utilisé chez les enfants et chez les adolescents âgés de 6 ans et plus, qui reçoivent déjà un traitement antiasthmatique mais dont les symptômes de l'asthme ne sont pas bien contrôlés par des médicaments tels que les corticoïdes inhalés à forte dose et les bêta2-agonistes inhalés. Votre médecin déterminera la dose de Xolair dont votre enfant a besoin et la fréquence à laquelle le médicament doit être administré. Ceci va dépendre du poids de votre enfant et des résultats d'un examen de sang pratiqué avant le début du traitement pour mesurer la quantité d'IgE dans son sang.

Il n'est pas prévu que les enfants (âgés de 6 à 11 ans) s'auto-administrent Xolair. Toutefois, si leur médecin le juge possible, un aidant pourra leur administrer les injections de Xolair après une formation adaptée.

Xolair 300 mg sous forme de seringue préremplie n'est pas destiné à être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans. Xolair 75 mg et 150 mg sous forme de seringue préremplie ou Xolair sous forme de poudre et solvant pour solution injectable peut être utilisé chez les enfants de 6 à 11 ans présentant un asthme allergique.

Polypose naso-sinusienne

Xolair ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Urticaire chronique spontanée

Xolair peut être utilisé chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, qui reçoivent déjà des antihistaminiques mais dont les symptômes de l'urticaire chronique spontanée sont insuffisamment contrôlés par ces médicaments. La dose pour les adolescents âgés de 12 ans et plus est la même que pour les adultes.

Si une dose de Xolair est oubliée

Si vous avez manqué un rendez-vous, contactez votre médecin ou l'hôpital le plus rapidement possible afin de le reprogrammer.

Si vous avez oublié de vous administrer une dose de Xolair, injectez la dose dès que vous vous

apercevez de l'oubli. Puis, contactez votre médecin afin qu'il détermine le moment où vous devrez vous injecter la dose suivante.

Si vous arrêtez le traitement par Xolair

Vous ne devez pas arrêter le traitement par Xolair sauf si votre médecin vous le demande. L'interruption ou l'arrêt du traitement par Xolair peut se traduire par la réapparition de vos symptômes.

Cependant, si vous êtes traités pour une urticaire chronique spontanée, votre médecin pourra arrêter votre traitement par Xolair de temps en temps afin que vos symptômes puissent être évalués. Suivez les indications de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables provoqués par Xolair sont habituellement d'intensité légère à modérée mais peuvent occasionnellement devenir sérieux.

Effets indésirables graves :

Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez tout signe de l'un des effets indésirables suivants :

Rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)

- Réactions allergiques graves (incluant anaphylaxie). Les symptômes peuvent comprendre une éruption cutanée, des démangeaisons ou une urticaire sur la peau, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue, du larynx (qui contient les cordes vocales), de la trachée ou d'autres parties du corps, une accélération du rythme cardiaque, des sensations vertigineuses ou ébrieuses, une confusion, un souffle court, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer, une coloration bleutée de la peau ou des lèvres, un collapsus et une perte de connaissance. Si vous avez eu par le passé des réactions allergiques graves (anaphylaxie) non liées à l'omalizumab, le risque de développer une réaction allergique grave suite à l'utilisation de Xolair pourra être plus important.
- Lupus érythémateux disséminé (LED). Les symptômes peuvent comprendre des douleurs musculaires et articulaires, des gonflements des articulations, une éruption cutanée, une fièvre, une perte de poids et une fatigue.

Fréquence indéterminée (fréquence de survenue ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

- Syndrome de Churg-Strauss ou syndrome hyperéosinophilique. Les symptômes peuvent comprendre un ou plusieurs des symptômes suivants : gonflement, douleur ou inflammation des vaisseaux sanguins ou lymphatiques, taux élevé d'un type particulier de globules blancs (éosinophilie importante), aggravation des problèmes respiratoires, congestion nasale, problèmes cardiaques, douleur, engourdissement, fourmillements dans les bras et les jambes.
- Diminution du nombre de plaquettes avec des symptômes tels que saignements ou contusions (bleus) apparaissant plus facilement que la normale.
- Maladie sérique. Les symptômes peuvent comprendre un ou plusieurs des symptômes suivants : douleurs articulaires avec ou sans gonflement des articulations ou raideur, éruption cutanée, fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques, douleurs musculaires.

Les autres effets indésirables incluent :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10)

- fièvre (chez les enfants)

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10)

- réactions au site d'injection, y compris douleur, gonflement, démangeaisons et rougeur
- douleurs dans la partie supérieure du ventre
- maux de tête (très fréquent chez les enfants)
- infection des voies respiratoires supérieures, telle qu'inflammation du pharynx et rhume
- sensation de pression ou de douleur au niveau des joues et du front (sinusite, maux de têtes d'origine sinusienne)
- douleurs dans les articulations (arthralgie)
- sensation d'étourdissements

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100)

- sensation de somnolence ou de fatigue
- picotements ou engourdissement des mains ou des pieds
- faiblesse, baisse de la pression artérielle lorsque vous êtes assis ou debout (hypotension orthostatique), bouffées de chaleur
- maux de gorge, toux, troubles respiratoires aigus
- mal au cœur (nausées), diarrhées, troubles digestifs
- démangeaisons, urticaire, éruption cutanée, augmentation de la sensibilité de la peau lors de l'exposition au soleil
- prise de poids
- symptômes pseudo-grippaux
- gonflement des bras

Rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)

- infection parasitaire

Fréquence indéterminée (fréquence de survenue ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

- douleurs musculaires et gonflement des articulations
- chute de cheveux

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le [système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Xolair

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. La boîte contenant la seringue préremplie peut être conservée pendant un total de 48 heures à température ambiante (25°C) avant utilisation.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Ne pas utiliser une boîte dont l'emballage est endommagé ou a été ouvert.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xolair

- La substance active est l'omalizumab
 - Une seringue de 1 ml de solution contient 150 mg d'omalizumab.
 - Une seringue de 2 ml de solution contient 300 mg d'omalizumab.

- Les autres composants sont chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, Polysorbate 20 et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Xolair et contenu de l'emballage extérieur

Xolair solution injectable, se présente sous forme d'une solution claire à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune brunâtre pâle dans une seringue préremplie.

Xolair 150 mg solution injectable en seringue préremplie avec une aiguille sertie de calibre 27 gauge et un piston violet est disponible en boîtes contenant 1 seringue préremplie et en conditionnements multiples contenant 3 (3 x 1) ou 6 (6 x 1) seringues préremplies.

Xolair 300 mg solution injectable en seringue préremplie est disponible en boîtes contenant 1 seringue préremplie et en conditionnements multiples contenant 3 (3 x 1) ou 6 (6 x 1) seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími : +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel : +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

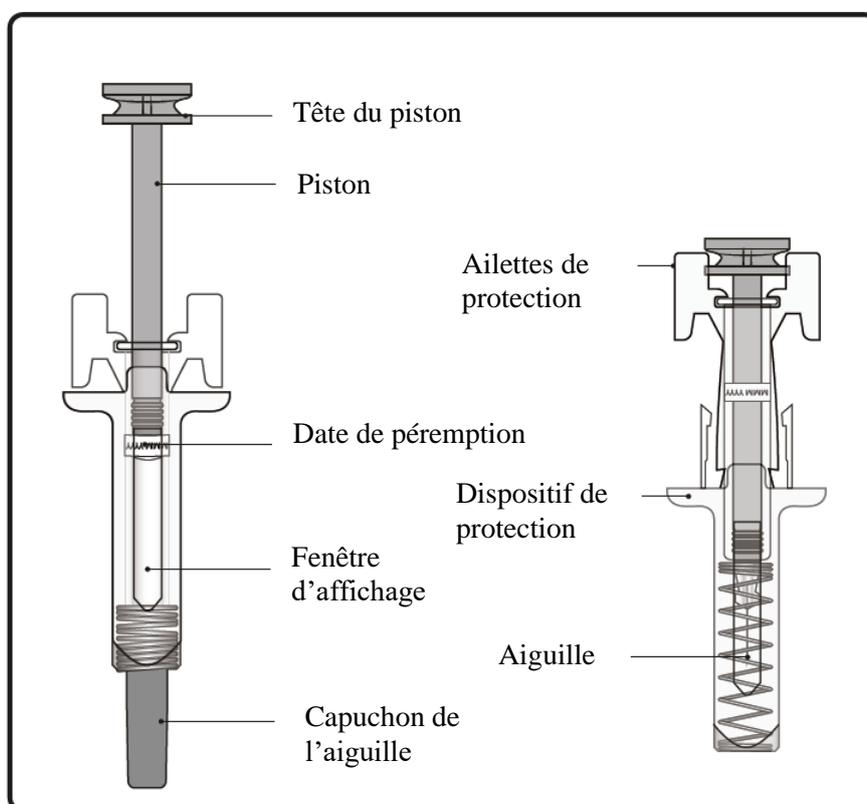
INSTRUCTIONS D'UTILISATION DE XOLAIR EN SERINGUE PREREMPLIE

Ces « Instructions d'utilisation » contiennent des informations sur les modalités d'injection de Xolair.

Si votre médecin décide que vous ou votre aidant pourriez être capable de faire vous-même vos injections de Xolair à domicile, assurez-vous que votre médecin ou votre infirmier/ère vous montre, à vous ou à votre aidant, comment préparer et injecter Xolair en seringue préremplie avant de l'utiliser pour la première fois.

Les enfants de moins de 12 ans ne doivent pas s'injecter Xolair eux-mêmes, cependant, si leur médecin le juge approprié, un aidant peut réaliser les injections de Xolair après une formation appropriée.

Prenez bien connaissance des « Instructions d'utilisation » et assurez-vous de bien les avoir comprises avant d'injecter Xolair en seringue préremplie. Si vous avez des questions, n'hésitez pas à interroger votre médecin.



Informations importantes que vous devez connaître avant d'injecter Xolair

- Xolair est destiné à une injection sous-cutanée uniquement (injecter directement dans la couche graisseuse sous la peau).
- **Ne pas** utiliser la seringue préremplie si le dispositif d'inviolabilité de l'emballage extérieur ou du plateau en plastique est endommagé.
- **Ne pas** utiliser si la seringue préremplie est tombée sur une surface dure ou si elle est tombée après le retrait du capuchon de l'aiguille.
- **Ne pas** injecter si la seringue préremplie a été conservée hors du réfrigérateur pendant plus de 48 heures. Jetez-la (voir étape 12) et utilisez une nouvelle seringue préremplie pour votre injection.
- Une fois l'injection terminée, le dispositif de protection de la seringue préremplie est activé pour recouvrir l'aiguille. Ce dispositif est conçu pour éviter les blessures par piqûre d'aiguille à toute personne qui manipule la seringue préremplie après l'injection.
- **Ne pas** essayer de réutiliser ou de démonter la seringue préremplie.

- **Ne pas** tirer sur le piston.

Conserver Xolair

- Conservez Xolair au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Avant utilisation, la boîte contenant la seringue préremplie peut être conservée pendant une durée totale de 48 heures à température ambiante (25°C).
- **Ne pas** congeler.
- Laissez la seringue préremplie dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière jusqu'à son utilisation.
- Laissez la seringue préremplie hors de la vue et de la portée des enfants.

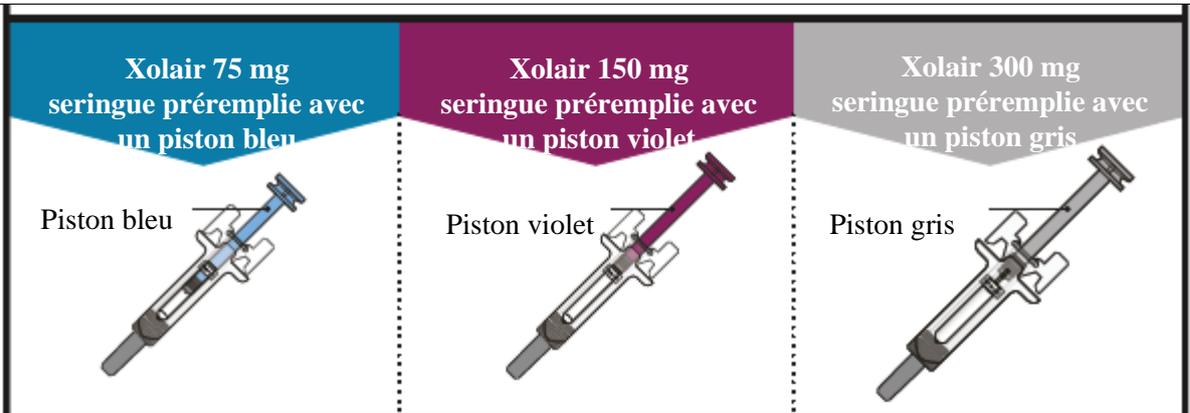
TABLEAU DE DOSAGE

Xolair sous forme de seringue préremplie est disponible en 3 dosages (une seringue préremplie dans chaque boîte). Ces instructions doivent être utilisées pour les 3 dosages.

En fonction de la dose qui vous a été prescrite par votre médecin, vous pouvez avoir besoin de sélectionner une ou plusieurs seringues préremplies et d'injecter leur contenu pour administrer votre dose complète. Le Tableau de dosage ci-dessous montre l'association de seringues préremplies nécessaires pour administrer votre dose complète.

	Important : Si la dose est destinée à un enfant de moins de 12 ans, il est recommandé d'utiliser uniquement les seringues préremplies bleues (75 mg) et violettes (150 mg). Reportez-vous au Tableau de dosage ci-dessous pour connaître l'association recommandée de seringues préremplies pour les enfants de moins de 12 ans.
---	---

Contactez votre médecin si vous avez des questions sur le Tableau de dosage.



DOSE	Seringues préremplies nécessaires pour la dose	Bleue 75 mg	Violette 150 mg	Grise 300 mg
75 mg	1 bleue			
150 mg	1 violette			
225 mg	1 bleue + 1 violette			
300 mg (à partir de 12 ans)	1 grise			
300 mg (enfants de moins de 12 ans)	2 violettes			
375 mg (à partir de 12 ans)	1 bleue + 1 grise			
375 mg (enfants de moins de 12 ans)	1 bleue + 2 violettes			
450 mg (à partir de 12 ans)	1 violette + 1 grise			
450 mg (enfants de moins de 12 ans)	3 violettes			
525 mg (à partir de 12 ans)	1 bleue + 1 violette + 1 grise			
525 mg (enfants de moins de 12 ans)	1 bleue + 3 violettes			
600 mg (à partir de 12 ans)	2 grises			
600 mg (enfants de moins de 12 ans)	4 violettes			

Préparez-vous à injecter Xolair

Étape 1. Mettre à température ambiante

Sortez la boîte contenant la seringue préremplie du réfrigérateur et **laissez-la fermée afin qu'elle puisse atteindre la température ambiante (30 minutes minimum)**.

Remarque : Si vous avez besoin de plus d'une seringue préremplie (une seringue préremplie par boîte) pour administrer la dose totale (voir Tableau de dosage), sortez toutes les boîtes du réfrigérateur au même moment.

Étape 2. Rassembler les éléments

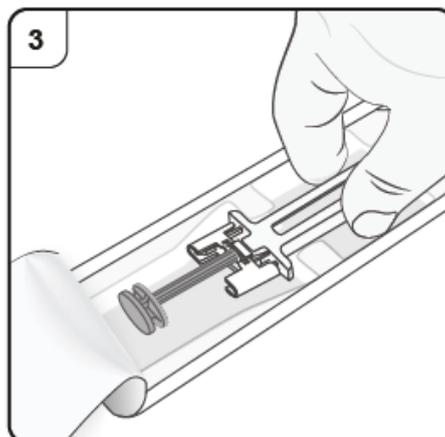
Vous aurez besoin des éléments suivants (non inclus dans la boîte) :

- Compresse d'alcool
- Morceau de coton ou compresse de gaze
- Collecteur pour objets tranchants
- Pansement adhésif

Étape 3. Déballer

Ouvrez le plateau en plastique en retirant la pellicule. Retirez la seringue préremplie en la tenant par le milieu comme indiqué.

Ne pas retirer le capuchon de l'aiguille tant que vous n'êtes pas prêt à procéder à l'injection.



Etape 4. Inspecter la seringue préremplie

Regardez à travers la fenêtre d'affichage de la seringue préremplie. Le liquide à l'intérieur doit être limpide à légèrement trouble. Sa couleur peut varier d'incolore à jaune brunâtre pâle. Vous pouvez voir des bulles d'air dans le liquide, ce qui est normal. **Ne pas** essayer d'enlever l'air.

- **Ne pas** utiliser la seringue préremplie si le liquide contient des particules, ou si le liquide semble clairement trouble ou nettement brunâtre.
- **Ne pas** utiliser la seringue préremplie si elle semble endommagée ou si elle a fui.
- **Ne pas** utiliser la seringue préremplie après la date de péremption (EXP), qui est imprimée sur l'étiquette et la boîte de la seringue préremplie.

Dans tous ces cas, contactez votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

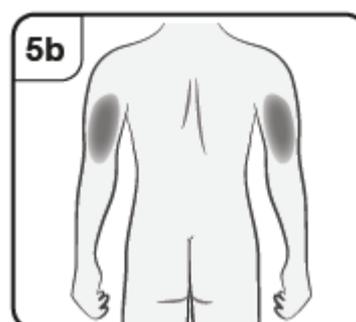
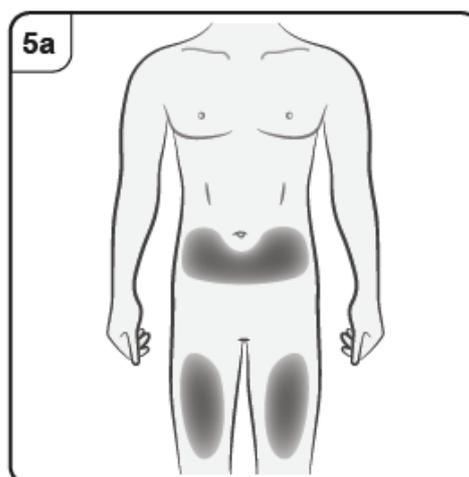
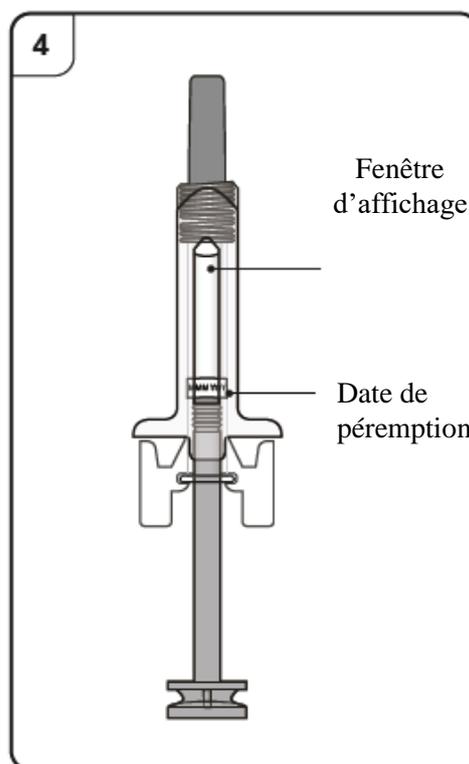
Etape 5. Choisir le site d'injection

Vous devez injecter à l'avant des cuisses ou dans la partie inférieure du ventre sauf dans un cercle de 5 cm autour du nombril.

Ne faites pas d'injection aux endroits où la peau est sensible, présente des hématomes, est rouge, est squameuse ou est dure ou aux zones où il existe des cicatrices ou des vergetures.

Remarque : Si vous avez besoin de plus d'une seringue préremplie pour administrer votre dose complète, assurez-vous que vos injections sont espacées d'au moins 2 cm.

Si l'injection est réalisée par un aidant, médecin ou infirmier/ère, la partie supérieure externe du bras peut également être utilisée.



Injecter Xolair

Etape 6. Nettoyer le site d'injection

Lavez-vous les mains.

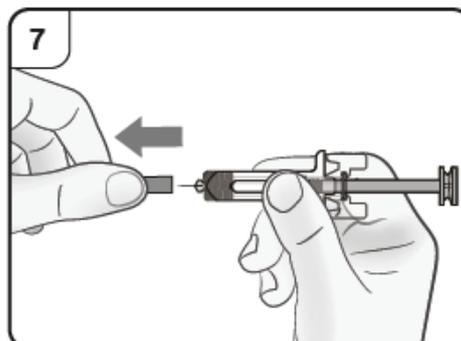
Nettoyez le site d'injection choisi avec une compresse imbibée d'alcool. Laissez-le sécher avant l'injection.

Ne pas toucher ou souffler sur la peau nettoyée avant l'injection.

Etape 7. Retirer le capuchon de l'aiguille

Tirez fermement pour retirer le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie. Il se peut que vous aperceviez une goutte de liquide au bout de l'aiguille. Cela est normal.

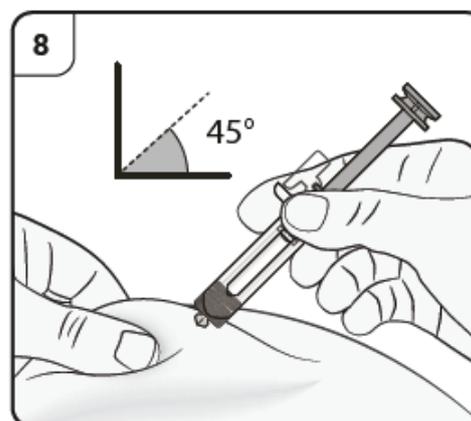
Ne pas remettre le capuchon de l'aiguille. Jetez le capuchon de l'aiguille.



Etape 8. Insérer l'aiguille

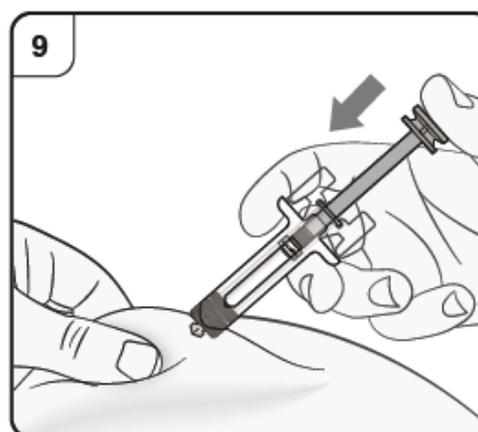
Pincez doucement la peau au site d'injection et maintenez la pression tout au long de l'injection. Avec l'autre main, insérez l'aiguille dans la peau avec un angle d'environ 45 degrés comme indiqué.

Ne pas appuyer sur le piston lors de l'insertion de l'aiguille.



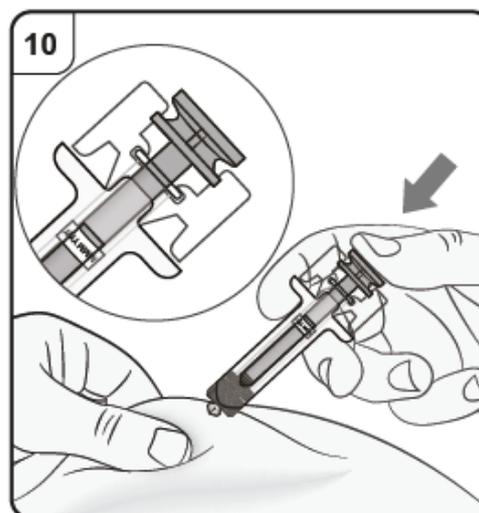
Etape 9. Commencer l'injection

Continuez à pincer la peau. Poussez lentement le piston **aussi loin que possible**. Cela garantira qu'une dose complète est injectée.



Etape 10. Terminer l'injection

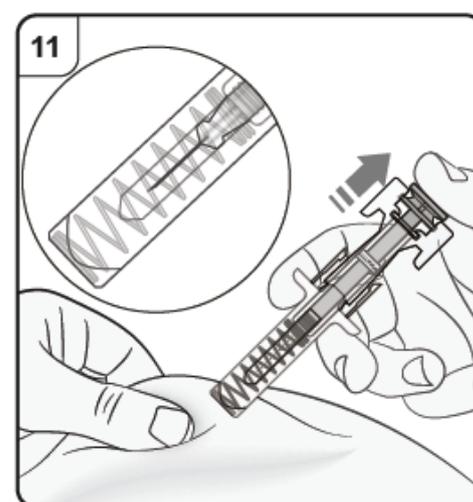
Vérifiez que la tête du piston est entre les ailettes de protection comme indiqué. Cela garantira que le dispositif de protection de la seringue préremplie est activé pour recouvrir l'aiguille une fois l'injection terminée.



Etape 11. Relâcher le piston

En gardant la seringue préremplie au site d'injection, relâchez lentement le piston jusqu'à ce que l'aiguille soit automatiquement recouverte par le dispositif de protection. Retirez la seringue préremplie du site d'injection et relâchez le pincement de la peau.

Il peut y avoir un peu de sang au niveau du site d'injection. Vous pouvez exercer une pression sur le site d'injection avec un morceau de coton ou une compresse de gaze jusqu'à ce que le saignement s'arrête. **Ne pas** frotter le site d'injection. Si nécessaire, appliquer un petit pansement adhésif sur le site d'injection.



Remarque : Si vous avez besoin de plus d'une seringue préremplie pour administrer votre dose complète, jetez la seringue préremplie usagée comme décrit à l'étape 12.

Répétez les étapes 2 à 12 pour toutes les seringues préremplies nécessaires pour administrer votre dose complète.

Effectuez les injections immédiatement les unes après les autres.

Assurez-vous que les injections sont espacées d'au moins 2 cm.

Après l'injection

Etape 12. Jeter la seringue préremplie

Placez la seringue préremplie usagée dans un collecteur pour objets tranchants (c'est-à-dire un récipient refermable résistant à la perforation, ou équivalent) immédiatement après usage.

Ne pas essayer de remettre le capuchon de l'aiguille sur la seringue.

Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien de l'élimination appropriée du collecteur pour objets tranchants. Il peut y avoir des réglementations locales en vigueur pour l'élimination.

Notice : Information de l'utilisateur

Xolair 150 mg solution injectable en stylo prérempli **Xolair 300 mg solution injectable en stylo prérempli** omalizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Xolair et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Xolair
3. Comment utiliser Xolair
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Xolair
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xolair et dans quels cas est-il utilisé

Xolair contient la substance active omalizumab. L'omalizumab est une protéine de synthèse qui est similaire aux protéines naturelles produites par l'organisme. Il appartient à une classe de médicaments appelés anticorps monoclonaux.

Xolair est utilisé pour le traitement de :

- l'asthme allergique
- la polypose naso-sinusienne (polypes nasaux liés à une inflammation chronique des fosses nasales et des sinus)
- l'urticaire chronique spontanée

Asthme allergique

Ce médicament est utilisé pour empêcher l'asthme de s'aggraver en contrôlant les symptômes de l'asthme allergique sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans) qui reçoivent déjà un traitement de l'asthme, mais dont les symptômes sont insuffisamment contrôlés par des médicaments tels que des corticoïdes inhalés à fortes doses et des bêta2-agonistes inhalés.

Polypose naso-sinusienne

Ce médicament est utilisé pour traiter la polypose naso-sinusienne chez les adultes (à partir de 18 ans) qui reçoivent déjà des corticoïdes intranasaux (corticoïdes en pulvérisation nasale), mais dont les symptômes sont insuffisamment contrôlés par ces médicaments. Les polypes nasaux sont de petites excroissances situées sur la muqueuse du nez. Xolair aide à réduire la taille des polypes et améliore les symptômes tels que la congestion nasale, la perte d'odorat, l'écoulement de mucus dans l'arrière gorge et le nez qui coule.

Urticaire chronique spontanée

Ce médicament est utilisé pour traiter l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) qui reçoivent déjà des antihistaminiques mais dont les symptômes de l'urticaire chronique spontanée sont insuffisamment contrôlés par ces médicaments.

Xolair agit en bloquant une substance appelée immunoglobuline E (IgE), qui est produite par l'organisme. L'IgE contribue à un type d'inflammation qui joue un rôle essentiel dans le déclenchement de l'asthme allergique, de la polypose naso-sinusienne et de l'urticaire chronique spontanée.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Xolair

N'utilisez jamais Xolair :

- si vous êtes allergique à l'omalizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous pensez que vous pouvez être allergique à un des composants, prévenez votre médecin car vous ne devez pas utiliser Xolair.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Xolair :

- si vous avez une affection des reins ou du foie.
- si vous avez un trouble au cours duquel votre propre système immunitaire attaque des parties de votre propre corps (maladie auto-immune).
- si vous vous rendez dans des régions où les infections parasitaires sont fréquentes – Xolair peut diminuer votre résistance à ces infections.
- si vous avez des antécédents de réaction allergique grave (anaphylaxie), par exemple, suite à la prise d'un médicament, une piqûre d'insecte ou un aliment.

Xolair ne traite pas les symptômes aigus d'asthme, tels qu'une crise d'asthme soudaine. Par conséquent, Xolair ne doit pas être utilisé pour traiter ces symptômes.

Xolair n'est pas destiné à prévenir ou à traiter d'autres affections de type allergique telles que les réactions allergiques soudaines, le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E (une affection immunitaire héréditaire), l'aspergillose (une maladie pulmonaire causée par un champignon), les allergies alimentaires, l'eczéma ou le rhume des foins car Xolair n'a pas été étudié dans ces affections.

Soyez attentif aux signes de réactions allergiques et autres effets indésirables graves

Xolair peut potentiellement induire des effets indésirables graves. Vous devez être attentif à la survenue de signes annonciateurs de ces effets lors de l'utilisation de Xolair. Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez tout signe indiquant une réaction allergique grave ou d'autres effets indésirables graves. Ces signes sont listés sous « Effets indésirables graves » à la rubrique 4.

Il est important que votre médecin vous informe soigneusement sur la façon de reconnaître les premiers symptômes d'une réaction allergique grave et sur la conduite à tenir si ces réactions surviennent, avant que vous vous injectiez vous-même Xolair ou avant qu'une personne qui n'est pas un professionnel de santé vous administre une injection de Xolair (voir rubrique 3, « Comment utiliser Xolair »). La majorité des réactions allergiques graves surviennent avec les 3 premières doses de Xolair.

Enfants et adolescents

Asthme allergique

Xolair n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans. Son utilisation chez les enfants de moins de 6 ans n'a pas été étudiée.

Polypose naso-sinusienne

Xolair n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Son utilisation chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été étudiée.

Urticaire chronique spontanée

Xolair n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans. Son utilisation chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été étudiée.

Autres médicaments et Xolair

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ceci est particulièrement important si vous prenez :

- des médicaments utilisés pour traiter une infection parasitaire, car Xolair peut diminuer l'effet de vos médicaments.
- des corticoïdes inhalés et d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme allergique.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin discutera avec vous des bénéfices et risques potentiels associés à l'administration de ce médicament au cours de la grossesse.

Si vous êtes enceinte au cours du traitement par Xolair, informez-en immédiatement votre médecin.

Xolair peut passer dans le lait maternel. Si vous allaitez ou si vous envisagez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin avant de débiter un traitement par Xolair.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Xolair ait un effet sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines.

3. Comment utiliser Xolair

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien en cas de doute.

Comment Xolair est utilisé

Xolair est utilisé sous forme d'une injection sous la peau (appelée injection sous-cutanée).

Injection de Xolair

- Vous-même et votre médecin déciderez si vous pouvez vous injecter vous-même Xolair. Les 3 premières doses sont toujours administrées par un professionnel de santé ou sous sa surveillance (voir rubrique 2).
- Il est important d'être correctement formé à la façon d'injecter le médicament avant de vous faire une auto-injection.
- Un aidant (par exemple, un parent) peut également vous faire l'injection de Xolair après avoir reçu une formation adaptée.

Pour des instructions détaillées sur la façon d'injecter Xolair, voir « Instructions pour l'utilisation du stylo prérempli de Xolair » à la fin de cette notice.

Formation à la reconnaissance des réactions allergiques graves

Il est également important que vous ne vous injectiez pas vous-même Xolair avant d'avoir reçu une formation par votre médecin ou votre infirmier/ère sur :

- la façon de reconnaître les premiers signes et symptômes d'une réaction allergique grave.
- ce qu'il faut faire en cas de survenue de ces symptômes.

Pour plus d'informations sur les premiers signes et symptômes d'une réaction allergique grave, voir la rubrique 4.

Quelle quantité de Xolair utiliser

Asthme allergique et polypose naso-sinusienne

Votre médecin décidera de la quantité de Xolair dont vous avez besoin et de la fréquence des administrations. Cela dépend de votre poids et des résultats d'un examen de sang pratiqué avant le début du traitement afin de mesurer la quantité d'IgE dans votre sang.

Vous aurez besoin de 1 à 3 injections en une seule fois. Vous aurez besoin des injections soit toutes les deux semaines, soit toutes les quatre semaines.

Continuez à prendre vos médicaments antiasthmatiques et/ou pour les polypes nasaux en cours lors du traitement par Xolair. N'arrêtez pas vos médicaments antiasthmatiques et/ou ceux utilisés pour les polypes nasaux sans en parler à votre médecin.

Il se peut que vous ne remarquiez pas d'amélioration immédiate après le début du traitement par Xolair. Chez les patients présentant des polypes nasaux, des effets ont été observés 4 semaines après le début du traitement. Chez les patients asthmatiques, il faut habituellement entre 12 et 16 semaines pour bénéficier du plein effet du traitement.

Urticaire chronique spontanée

Vous aurez besoin de deux injections de 150 mg en une seule fois ou une injection de 300 mg toutes les quatre semaines.

Continuez à prendre vos médicaments en cours pour traiter l'urticaire chronique spontanée au cours du traitement par Xolair. N'arrêtez pas vos médicaments sans en parler à votre médecin.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Asthme allergique

Xolair peut être utilisé chez les enfants et chez les adolescents âgés de 6 ans et plus, qui reçoivent déjà un traitement antiasthmatique mais dont les symptômes de l'asthme ne sont pas bien contrôlés par des médicaments tels que les corticoïdes inhalés à forte dose et les bêta2-agonistes inhalés. Votre médecin déterminera la dose de Xolair dont votre enfant a besoin et la fréquence à laquelle le médicament doit être administré. Ceci va dépendre du poids de votre enfant et des résultats d'un examen de sang pratiqué avant le début du traitement pour mesurer la quantité d'IgE dans son sang.

Il n'est pas prévu que les enfants (âgés de 6 à 11 ans) s'auto-administrent Xolair. Toutefois, si leur médecin le juge possible, un aidant pourra leur administrer les injections de Xolair après une formation adaptée.

Xolair sous forme de stylo prérempli n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans. Xolair 75 mg et 150 mg sous forme de seringue préremplie ou Xolair sous forme de poudre et solvant pour solution injectable peut être utilisé chez les enfants de 6 à 11 ans présentant un asthme allergique.

Polypose naso-sinusienne

Xolair ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Urticaire chronique spontanée

Xolair peut être utilisé chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, qui reçoivent déjà des antihistaminiques mais dont les symptômes de l'urticaire chronique spontanée sont insuffisamment contrôlés par ces médicaments. La dose pour les adolescents âgés de 12 ans et plus est la même que pour les adultes.

Si une dose de Xolair est oubliée

Si vous avez manqué un rendez-vous, contactez votre médecin ou l'hôpital le plus rapidement possible afin de le reprogrammer.

Si vous avez oublié de vous administrer une dose de Xolair, injectez la dose dès que vous vous apercevez de l'oubli. Puis, contactez votre médecin afin qu'il détermine le moment où vous devrez

vous injecter la dose suivante.

Si vous arrêtez le traitement par Xolair

Vous ne devez pas arrêter le traitement par Xolair sauf si votre médecin vous le demande. L'interruption ou l'arrêt du traitement par Xolair peut se traduire par la réapparition de vos symptômes.

Cependant, si vous êtes traités pour une urticaire chronique spontanée, votre médecin pourra arrêter votre traitement par Xolair de temps en temps afin que vos symptômes puissent être évalués. Suivez les indications de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables provoqués par Xolair sont habituellement d'intensité légère à modérée mais peuvent occasionnellement devenir sérieux.

Effets indésirables graves :

Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez tout signe de l'un des effets indésirables suivants :

Rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)

- Réactions allergiques graves (incluant anaphylaxie). Les symptômes peuvent comprendre une éruption cutanée, des démangeaisons ou une urticaire sur la peau, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue, du larynx (qui contient les cordes vocales), de la trachée ou d'autres parties du corps, une accélération du rythme cardiaque, des sensations vertigineuses ou ébrieuses, une confusion, un souffle court, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer, une coloration bleutée de la peau ou des lèvres, un collapsus et une perte de connaissance. Si vous avez eu par le passé des réactions allergiques graves (anaphylaxie) non liées à l'omalizumab, le risque de développer une réaction allergique grave suite à l'utilisation de Xolair pourra être plus important.
- Lupus érythémateux disséminé (LED). Les symptômes peuvent comprendre des douleurs musculaires et articulaires, des gonflements des articulations, une éruption cutanée, une fièvre, une perte de poids et une fatigue.

Fréquence indéterminée (fréquence de survenue ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

- Syndrome de Churg-Strauss ou syndrome hyperéosinophilique. Les symptômes peuvent comprendre un ou plusieurs des symptômes suivants : gonflement, douleur ou inflammation des vaisseaux sanguins ou lymphatiques, taux élevé d'un type particulier de globules blancs (éosinophilie importante), aggravation des problèmes respiratoires, congestion nasale, problèmes cardiaques, douleur, engourdissement, fourmillements dans les bras et les jambes.
- Diminution du nombre de plaquettes avec des symptômes tels que saignements ou contusions (bleus) apparaissant plus facilement que la normale.
- Maladie sérique. Les symptômes peuvent comprendre un ou plusieurs des symptômes suivants : douleurs articulaires avec ou sans gonflement des articulations ou raideur, éruption cutanée, fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques, douleurs musculaires.

Les autres effets indésirables incluent :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10)

- fièvre (chez les enfants)

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10)

- réactions au site d'injection, y compris douleur, gonflement, démangeaisons et rougeur

- douleurs dans la partie supérieure du ventre
- maux de tête (très fréquent chez les enfants)
- infection des voies respiratoires supérieures, telle qu'inflammation du pharynx et rhume
- sensation de pression ou de douleur au niveau des joues et du front (sinusite, maux de têtes d'origine sinusienne)
- douleurs dans les articulations (arthralgie)
- sensation d'étourdissements

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100)

- sensation de somnolence ou de fatigue
- picotements ou engourdissement des mains ou des pieds
- faiblesse, baisse de la pression artérielle lorsque vous êtes assis ou debout (hypotension orthostatique), bouffées de chaleur
- maux de gorge, toux, troubles respiratoires aigus
- mal au cœur (nausées), diarrhées, troubles digestifs
- démangeaisons, urticaire, éruption cutanée, augmentation de la sensibilité de la peau lors de l'exposition au soleil
- prise de poids
- symptômes pseudo-grippaux
- gonflement des bras

Rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)

- infection parasitaire

Fréquence indéterminée (fréquence de survenue ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

- douleurs musculaires et gonflement des articulations
- chute de cheveux

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Xolair

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. La boîte contenant le stylo prérempli peut être conservée pendant un total de 48 heures à température ambiante (25°C) avant utilisation.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Ne pas utiliser une boîte dont l'emballage est endommagé ou a été ouvert.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xolair

- La substance active est l'omalizumab.
 - Un stylo de 1 ml de solution contient 150 mg d'omalizumab.
 - Un stylo de 2 ml de solution contient 300 mg d'omalizumab.
- Les autres composants sont chlorhydrate d'arginine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, Polysorbate 20 et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Xolair et contenu de l'emballage extérieur

Xolair solution injectable, se présente sous forme d'une solution claire à légèrement opalescente, incolore ou légèrement jaune brunâtre pâle dans un stylo prérempli.

Xolair 150 mg solution injectable en stylo prérempli est disponible en boîtes contenant 1 stylo prérempli et en conditionnements multiples contenant 3 (3 x 1), 6 (6 x 1) ou 10 (10 x 1) stylos préremplis.

Xolair 300 mg solution injectable en stylo prérempli est disponible en boîtes contenant 1 stylo prérempli et en conditionnements multiples contenant 3 (3 x 1) ou 6 (6 x 1) stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

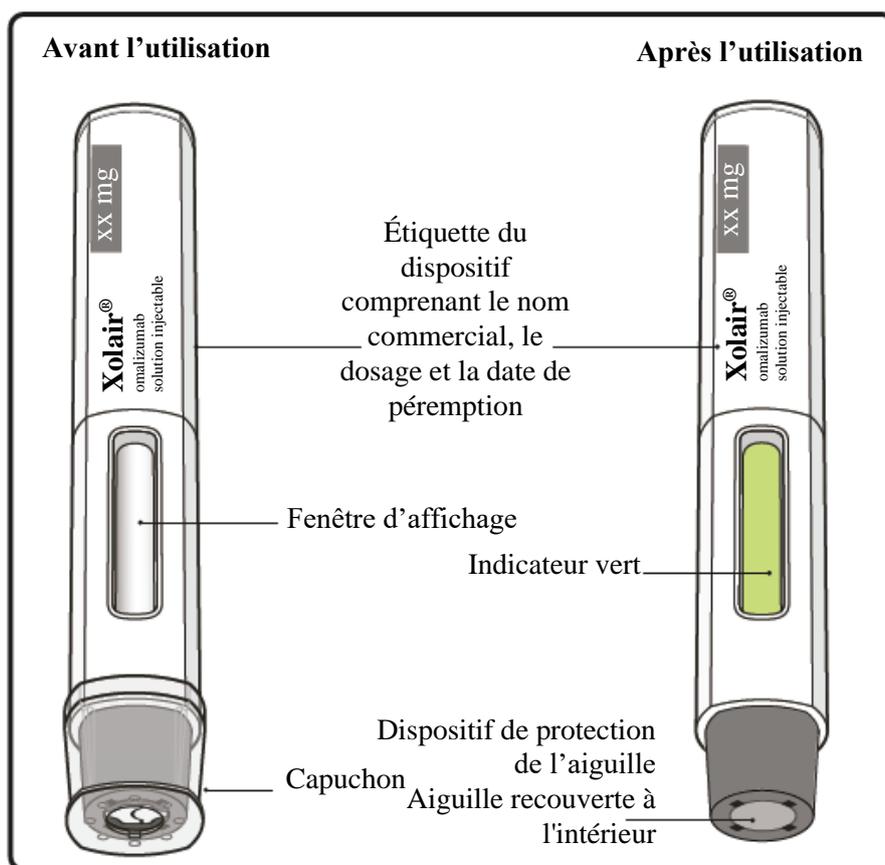
INSTRUCTIONS D'UTILISATION DE XOLAIR EN STYLO PREREMPLI

Ces « Instructions d'utilisation » contiennent des informations sur les modalités d'injection de Xolair.

Si votre médecin décide que vous ou votre aidant pourriez être capable de faire vous-même vos injections de Xolair à domicile, assurez-vous que votre médecin ou votre infirmier/ère vous montre, à vous ou à votre aidant, comment préparer et injecter Xolair en stylo avant de l'utiliser pour la première fois.

Xolair sous forme de stylo est destiné à être utilisé chez les patients âgés de 12 ans et plus.

Prenez bien connaissance des « Instructions d'utilisation » et assurez-vous de bien les avoir comprises avant d'injecter Xolair en stylo. Si vous avez des questions, n'hésitez pas à interroger votre médecin.



Informations importantes que vous devez connaître avant d'injecter Xolair

- Xolair est destiné à une injection sous-cutanée uniquement (injecter directement dans la couche graisseuse sous la peau).
- **Ne pas** utiliser le stylo si le dispositif d'inviolabilité de l'emballage extérieur est endommagé.
- **Ne pas** utiliser si le stylo est tombé après le retrait du capuchon.
- **Ne pas** injecter si le stylo a été conservé hors du réfrigérateur pendant plus de 48 heures. Jetez-le (voir étape 13) et utilisez un nouveau stylo pour votre injection.
- **Ne pas** toucher ou pousser le dispositif de protection de l'aiguille car vous pourriez vous blesser. Toucher ou pousser le dispositif de protection de l'aiguille peut provoquer une blessure par piqûre d'aiguille.
- **Ne pas** essayer de réutiliser ou de démonter le stylo.
- **Ne pas** essayer de remettre le capuchon une fois qu'il a été retiré.

Conserver Xolair

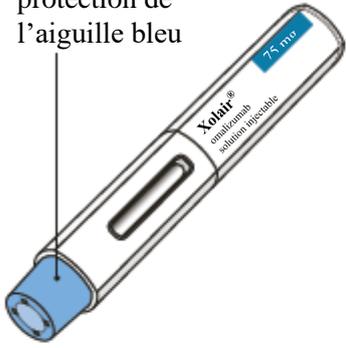
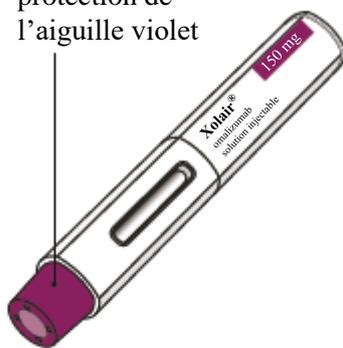
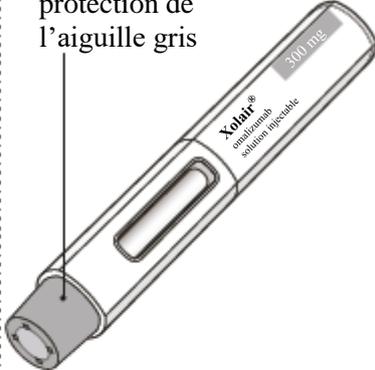
- Conservez Xolair au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Avant utilisation, la boîte contenant le stylo peut être conservée pendant une durée totale de 48 heures à température ambiante (25°C).
- **Ne pas** congeler.
- Laissez le stylo dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière jusqu'à son utilisation.
- Laissez le stylo hors de la vue et de la portée des enfants.

TABLEAU DE DOSAGE

Xolair sous forme de stylo est disponible en 3 dosages (un stylo dans chaque boîte). Ces instructions doivent être utilisées pour les 3 dosages.

En fonction de la dose qui vous a été prescrite par votre médecin, vous pouvez avoir besoin de sélectionner un ou plusieurs stylos et d'injecter leur contenu pour administrer votre dose complète. Le Tableau de dosage ci-dessous montre l'association de stylos nécessaires pour administrer votre dose complète.

Contactez votre médecin si vous avez des questions sur le Tableau de dosage.

		Xolair 75 mg stylo avec un dispositif de protection de l'aiguille bleu	Xolair 150 mg stylo avec un dispositif de protection de l'aiguille violet	Xolair 300 mg stylo avec un dispositif de protection de l'aiguille gris	
		Dispositif de protection de l'aiguille bleu 	Dispositif de protection de l'aiguille violet 	Dispositif de protection de l'aiguille gris 	
Dose	Nombre de stylos nécessaires pour la dose	Bleu 75 mg	Violet 150 mg	Gris 300 mg	
75 mg	1 bleu				
150 mg	1 violet				
225 mg	1 bleu + 1 violet				
300 mg	1 gris				
375 mg	1 bleu + 1 gris				
450 mg	1 violet + 1 gris				
525 mg	1 bleu + 1 violet + 1 gris				
600 mg	1 gris + 1 gris				

Préparez-vous à injecter Xolair

Étape 1. Mettre à température ambiante

Sortez la boîte contenant le stylo du réfrigérateur et **laissez-la fermée afin qu'elle puisse atteindre la température ambiante (30 minutes minimum)**.

Remarque : Si vous avez besoin de plus d'un stylo (un stylo dans chaque boîte) pour administrer la dose totale (voir Tableau de dosage), sortez toutes les boîtes du réfrigérateur au même moment.

Étape 2. Rassembler les éléments

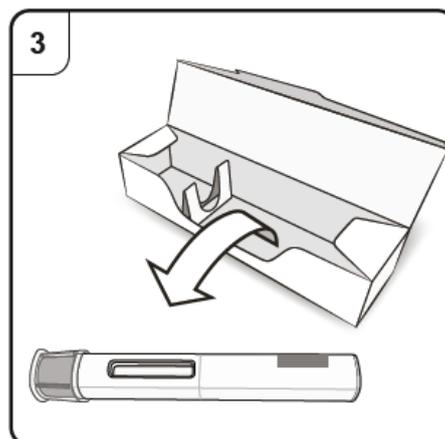
Vous aurez besoin des éléments suivants (non inclus dans la boîte) :

- Compresse d'alcool
- Morceau de coton ou compresse de gaze
- Collecteur pour objets tranchants
- Pansement adhésif

Étape 3. Déballer

Sortez le stylo de la boîte.

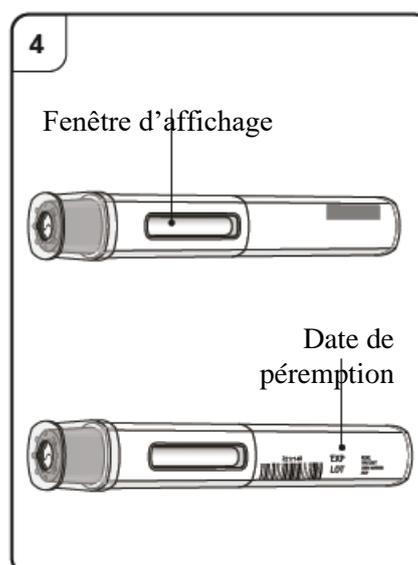
Ne pas retirer le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt à procéder à l'injection.



Étape 4. Inspecter le stylo

Regardez à travers la fenêtre d'affichage du stylo prérempli. Le liquide à l'intérieur doit être limpide à légèrement trouble. Sa couleur peut varier d'incolore à jaune brunâtre pâle. Vous pouvez voir des bulles d'air dans le liquide, ce qui est normal.

- **Ne pas** utiliser le stylo si le liquide contient des particules, ou si le liquide semble clairement trouble ou nettement brunâtre.
- **Ne pas** utiliser le stylo s'il semble endommagé ou s'il a fui.
- **Ne pas** utiliser le stylo après la date de péremption (EXP), qui est imprimée sur l'étiquette et la boîte du stylo.



Dans tous ces cas, contactez votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

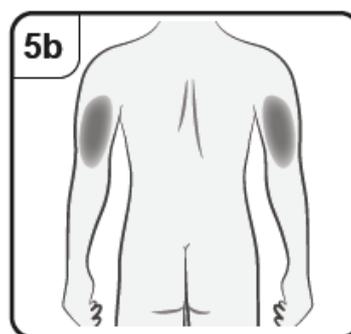
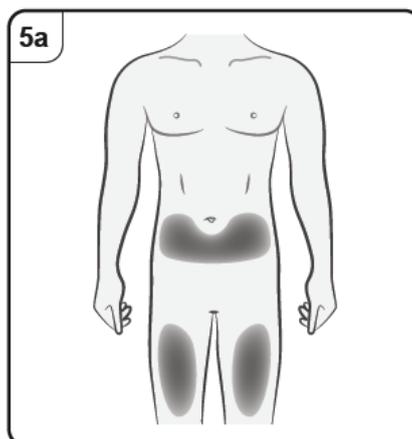
Etape 5. Choisir le site d'injection

Vous devez injecter à l'avant des cuisses ou dans la partie inférieure du ventre sauf dans un cercle de 5 cm autour du nombril.

Ne pas injecter aux endroits où la peau est sensible, présente des hématomes, est rouge, est squameuse ou est dure ou aux zones où il existe des cicatrices ou des vergetures.

Remarque : Si vous avez besoin de plus d'un stylo pour administrer votre dose complète, assurez-vous que vos injections sont espacées d'au moins 2 cm.

Si l'injection est réalisée par un aidant, médecin ou infirmier/ère, la partie supérieure externe du bras peut également être utilisée.



Injecter Xolair

Etape 6. Nettoyer le site d'injection

Lavez-vous les mains.

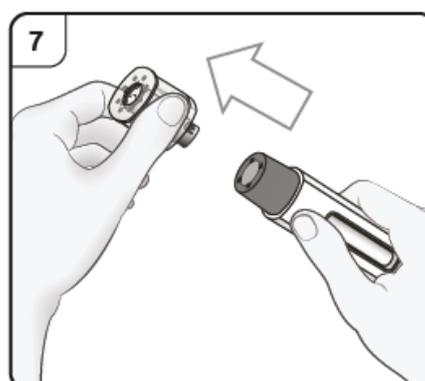
Nettoyez le site d'injection choisi avec une compresse imbibée d'alcool. Laissez-le sécher avant l'injection.

Ne pas toucher ou souffler sur la peau nettoyée avant l'injection.

Etape 7. Retirer le capuchon

Tirez le capuchon tout droit dans la direction de la flèche.

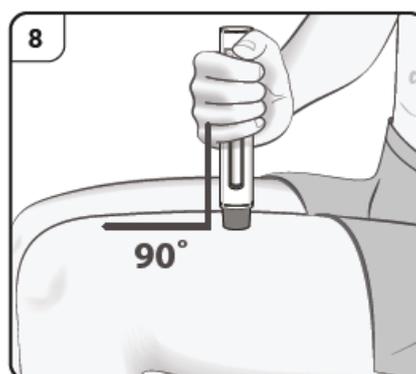
Ne pas remettre le capuchon. Jetez le capuchon.



Etape 8. Positionner le stylo

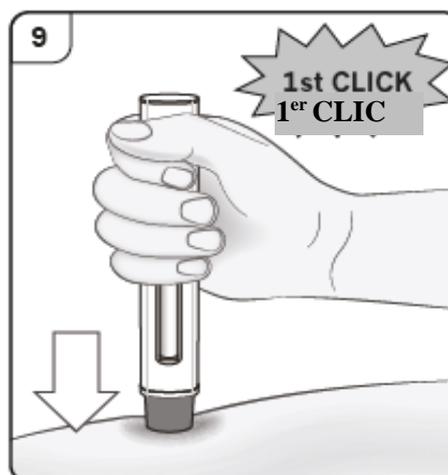
Tenez le stylo confortablement avec le **dispositif de protection de l'aiguille directement contre la peau.**

Le stylo doit être à un angle de 90° contre la peau, comme indiqué.



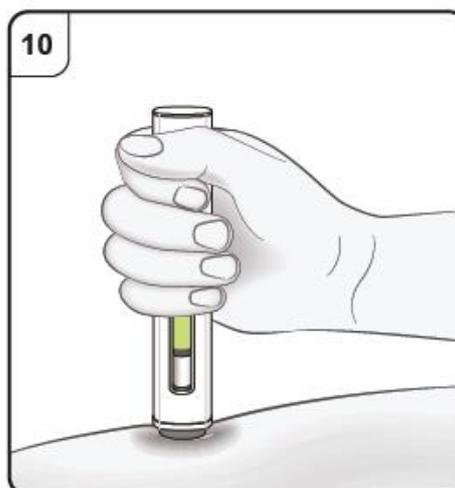
Etape 9. Commencer l'injection

Poussez et maintenez fermement le stylo contre la peau. Ecoutez le **1^{er} clic** qui indique que l'injection a commencé.



Etape 10. Surveiller l'injection

Maintenez fermement le stylo contre la peau. L'indicateur vert indique la progression de l'injection.

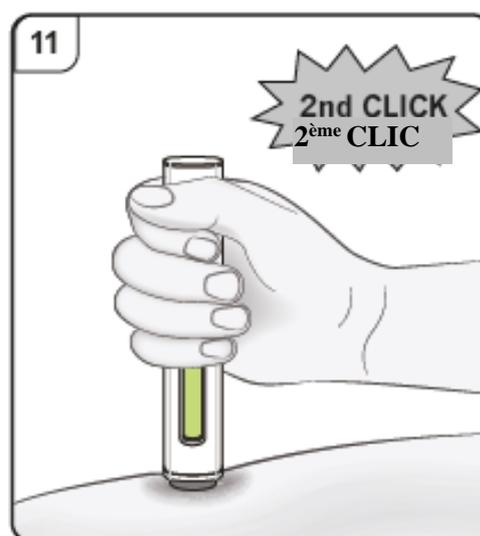


Etape 11. Terminer l'injection

Écoutez le **2^{ème} clic**. Celui-ci indique que l'injection est **presque** terminée.

Maintenez le stylo en place jusqu'à ce que l'indicateur vert ne bouge plus pour vous assurer que l'injection est terminée.

Retirez le stylo de la peau. L'aiguille est automatiquement recouverte par le dispositif de protection de l'aiguille. L'injection est maintenant terminée.



Après l'injection

Etape 12. Vérifier l'indicateur vert

Contactez votre médecin ou votre infirmier/ère si l'indicateur vert n'a pas complètement rempli la fenêtre d'affichage.

Il peut y avoir un peu de sang au niveau du site d'injection.

Vous pouvez exercer une pression sur le site d'injection avec un morceau de coton ou une compresse de gaze jusqu'à ce que le saignement s'arrête.

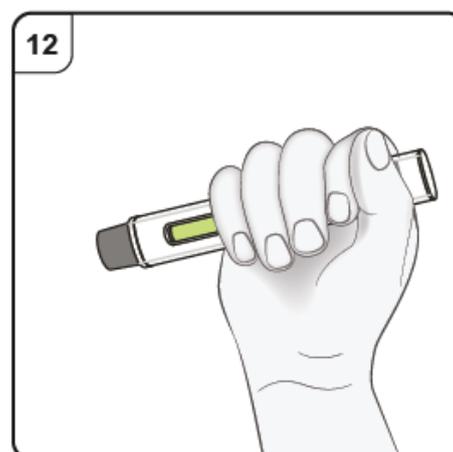
Ne pas frotter le site d'injection. Si nécessaire, appliquer un petit pansement adhésif sur le site d'injection.

Remarque : si vous avez besoin de plus d'un stylo pour administrer votre dose complète, jetez le stylo usagé comme décrit à l'étape 13.

Répétez les étapes 2 à 13 pour tous les stylos nécessaires pour administrer votre dose complète.

Effectuez les injections immédiatement les unes après les autres.

Assurez-vous que les injections sont espacées d'au moins 2 cm.



Etape 13. Jeter le stylo

Mettez le stylo usagé dans un collecteur pour objets tranchants (c'est-à-dire un récipient refermable résistant à la perforation, ou équivalent) immédiatement après usage.

Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien de l'élimination appropriée du collecteur pour objets tranchants. Il peut y avoir des réglementations locales en vigueur pour l'élimination.

Notice : Information de l'utilisateur

Xolair 75 mg poudre et solvant pour solution injectable omalizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Xolair et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Xolair vous soit administré
3. Comment Xolair est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Xolair
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xolair et dans quels cas est-il utilisé

Xolair contient la substance active omalizumab. L'omalizumab est une protéine de synthèse qui est similaire aux protéines naturelles produites par l'organisme. Il appartient à une classe de médicaments appelés anticorps monoclonaux.

Xolair est utilisé pour le traitement de :

- l'asthme allergique
- la polypose naso-sinusienne (polypes nasaux liés à une inflammation chronique des fosses nasales et des sinus)

Asthme allergique

Ce médicament est utilisé pour empêcher l'asthme de s'aggraver en contrôlant les symptômes de l'asthme allergique sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans) qui reçoivent déjà un traitement de l'asthme, mais dont les symptômes sont insuffisamment contrôlés par des médicaments tels que des corticoïdes inhalés à fortes doses et des bêta2-agonistes inhalés.

Polypose naso-sinusienne

Ce médicament est utilisé pour traiter la polypose naso-sinusienne chez les adultes (à partir de 18 ans) qui reçoivent déjà des corticoïdes intranasaux (corticoïdes en pulvérisation nasale), mais dont les symptômes sont insuffisamment contrôlés par ces médicaments. Les polypes nasaux sont de petites excroissances situées sur la muqueuse du nez. Xolair aide à réduire la taille des polypes et améliore les symptômes tels que la congestion nasale, la perte d'odorat, l'écoulement de mucus dans l'arrière gorge et le nez qui coule.

Xolair agit en bloquant une substance appelée immunoglobuline E (IgE), qui est produite par l'organisme. L'IgE contribue à un type d'inflammation qui joue un rôle essentiel dans le déclenchement de l'asthme allergique et de la polypose naso-sinusienne.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Xolair vous soit administré

Xolair ne doit pas vous être administré

- si vous êtes allergique à l'omalizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous pensez que vous pouvez être allergique à un des composants, prévenez votre médecin car Xolair ne doit pas vous être administré.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant que Xolair vous soit administré :

- Si vous avez une affection des reins ou du foie.
- Si vous avez un trouble au cours duquel votre propre système immunitaire attaque des parties de votre propre corps (maladie auto-immune).
- Si vous vous rendez dans des régions où les infections parasitaires sont fréquentes - Xolair peut diminuer votre résistance à ces infections.
- Si vous avez des antécédents de réaction allergique grave (anaphylaxie), par exemple, suite à la prise d'un médicament, une piqûre d'insecte ou un aliment.

Xolair ne traite pas les symptômes aigus d'asthme, tels qu'une crise d'asthme soudaine. Par conséquent, Xolair ne doit pas être utilisé pour traiter ces symptômes.

Xolair n'est pas destiné à prévenir ou à traiter d'autres affections de type allergique telles que les réactions allergiques soudaines, le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E (une affection immunitaire héréditaire), l'aspergillose (une maladie pulmonaire causée par un champignon), les allergies alimentaires, l'eczéma ou le rhume des foins car Xolair n'a pas été étudié dans ces affections.

Soyez attentif aux signes de réactions allergiques et autres effets indésirables graves

Xolair peut potentiellement induire des effets indésirables graves. Vous devez être attentif à la survenue de signes annonciateurs de ces effets lors de l'utilisation de Xolair. Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez tout signe indiquant d'autres effets indésirables graves. Ces signes sont listés sous « Effets indésirables graves » à la rubrique 4. La majorité des réactions allergiques graves surviennent avec les 3 premières doses de Xolair.

Enfants et adolescents

Asthme allergique

Xolair n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans. Son utilisation chez les enfants de moins de 6 ans n'a pas été étudiée.

Polypose naso-sinusienne

Xolair n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Son utilisation chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été étudiée.

Autres médicaments et Xolair

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ceci est particulièrement important si vous prenez :

- des médicaments utilisés pour traiter une infection parasitaire, car Xolair peut diminuer l'effet de vos médicaments.
- des corticoïdes inhalés et d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme allergique.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin discutera avec vous des bénéfices et risques potentiels associés à l'administration de ce médicament au cours de la grossesse.

Si vous êtes enceinte au cours du traitement par Xolair, informez-en immédiatement votre médecin.

Xolair peut passer dans le lait maternel. Si vous allaitez ou si vous envisagez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin avant de débuter un traitement par Xolair.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Xolair ait un effet sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines.

3. Comment Xolair est-il administré

Les instructions sur la façon d'utiliser Xolair figurent à la rubrique « Information à l'intention des professionnels de santé ».

Xolair vous est administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère par une injection juste en dessous de la peau (sous-cutanée).

Respectez scrupuleusement les instructions de votre médecin ou de votre infirmier/ère.

Quelle quantité de Xolair allez-vous recevoir

Votre médecin déterminera la quantité de Xolair dont vous avez besoin et de la fréquence des administrations. Cela dépend de votre poids et des résultats d'un examen de sang pratiqué avant le début du traitement afin de mesurer la quantité d'IgE dans votre sang.

Vous recevrez de 1 à 4 injections en une seule fois, soit toutes les deux semaines, soit toutes les quatre semaines.

Continuez à prendre vos médicaments antiasthmatiques et/ou pour les polypes nasaux en cours lors du traitement par Xolair. N'arrêtez pas vos médicaments antiasthmatiques et/ou ceux utilisés pour les polypes nasaux sans en parler à votre médecin.

Il se peut que vous ne remarquiez pas d'amélioration immédiate après le début du traitement par Xolair. Chez les patients présentant des polypes nasaux, des effets ont été observés 4 semaines après le début du traitement. Chez les patients asthmatiques, il faut habituellement entre 12 et 16 semaines pour bénéficier du plein effet du traitement.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Asthme allergique

Xolair peut être administré aux enfants et aux adolescents âgés de 6 ans et plus, qui reçoivent déjà un traitement antiasthmatique mais dont les symptômes de l'asthme ne sont pas bien contrôlés par des médicaments tels que les corticoïdes inhalés à forte dose et les bêta2-agonistes inhalés. Votre médecin déterminera la dose de Xolair dont votre enfant a besoin et la fréquence à laquelle le médicament doit être administré. Ceci va dépendre du poids de votre enfant et des résultats d'un examen de sang pratiqué avant le début du traitement pour mesurer la quantité d'IgE dans son sang.

Polypose naso-sinusienne

Xolair ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Si une dose de Xolair est oubliée

Contactez votre médecin ou l'hôpital dès que possible pour prendre un nouveau rendez-vous.

Si vous arrêtez le traitement par Xolair

Vous ne devez pas arrêter le traitement par Xolair sauf si votre médecin vous le demande. L'interruption ou l'arrêt du traitement par Xolair peut se traduire par la réapparition de vos symptômes.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à

votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables provoqués par Xolair sont habituellement d'intensité légère à modérée mais peuvent occasionnellement devenir sérieux.

Effets indésirables graves :

Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez tout signe de l'un des effets indésirables suivants :

Rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)

- Réactions allergiques graves (incluant anaphylaxie). Les symptômes peuvent comprendre une éruption cutanée, des démangeaisons ou une urticaire sur la peau, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue, du larynx (qui contient les cordes vocales), de la trachée ou d'autres parties du corps, une accélération du rythme cardiaque, des sensations vertigineuses ou ébrieuses, une confusion, un souffle court, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer, une coloration bleutée de la peau ou des lèvres, un collapsus et une perte de connaissance. Si vous avez eu par le passé des réactions allergiques graves (anaphylaxie) non liées à Xolair, le risque de développer une réaction allergique grave suite à l'utilisation de Xolair pourra être plus important.
- Lupus érythémateux disséminé (LED). Les symptômes peuvent comprendre des douleurs musculaires et articulaires, des gonflements des articulations, une éruption cutanée, une fièvre, une perte de poids et une fatigue.

Fréquence indéterminée (fréquence de survenue ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

- Syndrome de Churg-Strauss ou syndrome hyperéosinophilique. Les symptômes peuvent comprendre un ou plusieurs des symptômes suivants : gonflement, douleur ou inflammation des vaisseaux sanguins ou lymphatiques, taux élevé d'un type particulier de globules blancs (éosinophilie importante), aggravation des problèmes respiratoires, congestion nasale, problèmes cardiaques, douleur, engourdissement, fourmillements dans les bras et les jambes.
- Diminution du nombre de plaquettes avec des symptômes tels que saignements ou contusions (bleus) apparaissant plus facilement que la normale.
- Maladie sérique. Les symptômes peuvent comprendre un ou plusieurs des symptômes suivants : douleurs articulaires avec ou sans gonflement des articulations ou raideur, éruption cutanée, fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques, douleurs musculaires.

Les autres effets indésirables incluent :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10)

- fièvre (chez les enfants)

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10)

- réactions au site d'injection, y compris douleur, gonflement, démangeaisons et rougeur
- douleurs dans la partie supérieure du ventre
- maux de tête (très fréquent chez les enfants)
- sensation d'étourdissements
- douleurs dans les articulations (arthralgie)

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100)

- sensation de somnolence ou de fatigue
- picotements ou engourdissement des mains ou des pieds
- faiblesse, baisse de la pression artérielle lorsque vous êtes assis ou debout (hypotension orthostatique), bouffées de chaleur
- maux de gorge, toux, troubles respiratoires aigus
- mal au cœur (nausées), diarrhées, troubles digestifs

- démangeaisons, urticaire, éruption cutanée, augmentation de la sensibilité de la peau lors de l'exposition au soleil
- prise de poids
- symptômes pseudo-grippaux
- gonflement des bras

Rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)

- infection parasitaire

Fréquence indéterminée (fréquence de survenue ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

- douleurs musculaires et gonflement des articulations
- chute de cheveux

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Xolair

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xolair

- La substance active est l'omalizumab. Un flacon contient 75 mg d'omalizumab. Après reconstitution un flacon contient 125 mg/ml d'omalizumab (75 mg dans 0,6 ml).
- Les autres composants sont le saccharose, l'histidine, le chlorhydrate d'histidine monohydraté et le polysorbate 20.

Comment se présente Xolair et contenu de l'emballage extérieur

Xolair 75 mg poudre et solvant pour solution injectable se présente sous la forme d'une poudre de couleur blanche à blanc cassé contenue dans un petit flacon de verre et d'une ampoule contenant 2 ml d'eau pour préparations injectables. La poudre est reconstituée dans de l'eau avant son injection par un médecin ou un(e) infirmier/ère.

Xolair est disponible en boîtes contenant un flacon de poudre pour solution injectable et une ampoule de 2 ml d'eau pour préparations injectables.

Xolair est également disponible en flacons contenant 150 mg d'omalizumab.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

INFORMATION À L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Le médicament lyophilisé prend 15 à 20 minutes pour se dissoudre, mais dans certains cas, cela peut prendre plus de temps. Le médicament entièrement reconstitué sera limpide à légèrement opalescent, incolore à jaune brunâtre pâle et il pourrait y avoir quelques petites bulles ou un peu de mousse tout autour du bord du flacon. Compte tenu de la viscosité du médicament reconstitué, il faudra veiller à prélever tout le contenu du flacon avant d'expulser les bulles d'air ou excédent de solution de la seringue afin d'obtenir 0,6 ml.

Pour préparer les flacons de Xolair 75 mg pour administration sous-cutanée, suivre les instructions suivantes :

1. Prélever 0,9 ml d'eau pour préparations injectables dans l'ampoule à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille de gros calibre 18.
2. Le flacon placé bien droit sur une surface plate, insérer l'aiguille et transférer l'eau pour préparations injectables dans le flacon contenant la poudre lyophilisée dans des conditions aseptiques standard, en dirigeant l'eau pour préparations injectables directement sur la poudre.
3. Tout en maintenant le flacon bien droit, l'agiter énergiquement par rotation (ne pas secouer) pendant 1 minute environ afin de mouiller la poudre de manière homogène.
4. Pour favoriser la dissolution après l'étape 3, agiter doucement le flacon par rotation pendant 5 à 10 secondes environ toutes les 5 minutes afin de dissoudre les résidus solides éventuels.

A noter que dans certains cas, il faudra plus de 20 minutes pour parvenir à la dissolution complète de la poudre. Dans ce cas, répéter l'étape 4 jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de particules visibles gélatineuses dans la solution.

Lorsque le médicament est complètement dissous, il ne doit y avoir aucune particule visible gélatineuse dans la solution. La présence de petites bulles ou de mousse à proximité du bord du flacon est courante. Le médicament reconstitué a un aspect limpide à légèrement opalescent, incolore à jaune brunâtre pâle. Ne pas utiliser en présence de particules solides.

5. Retourner le flacon pendant au moins 15 secondes afin de permettre à la solution de s'écouler vers le bouchon. Prendre une nouvelle seringue de 3 ml munie d'une aiguille de gros calibre 18 et insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Tout en maintenant le flacon retourné, placer l'extrémité de l'aiguille au fond de la solution dans le flacon pendant l'aspiration de la solution dans la seringue. Avant de retirer l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'au bout du corps de la seringue pour aspirer toute la solution contenue dans le flacon retourné.
6. Remplacer l'aiguille de calibre 18 par une aiguille de calibre 25 pour l'injection sous-cutanée.
7. Expulser l'air, les grosses bulles et tout excédent éventuel de solution afin d'obtenir la dose requise de 0,6 ml. Une fine couche de petites bulles peut rester en haut de la solution dans la seringue. Comme la solution est légèrement visqueuse, l'administration de la solution par injection sous-cutanée peut prendre 5 à 10 secondes.

Le flacon délivre 0,6 ml (75 mg) de Xolair.

8. Les injections sont administrées par voie sous-cutanée dans la région deltoïde du bras, au niveau du ventre (**sauf** dans un cercle de 5 centimètres autour du nombril) ou dans la cuisse.

Notice : Information de l'utilisateur

Xolair 150 mg poudre et solvant pour solution injectable omalizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Xolair et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Xolair vous soit administré
3. Comment Xolair est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Xolair
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xolair et dans quels cas est-il utilisé

Xolair contient la substance active omalizumab. L'omalizumab est une protéine de synthèse qui est similaire aux protéines naturelles produites par l'organisme. Il appartient à une classe de médicaments appelés anticorps monoclonaux.

Xolair est utilisé pour le traitement de :

- l'asthme allergique
- la polypose naso-sinusienne (polypes nasaux liés à une inflammation chronique des fosses nasales et des sinus)
- l'urticaire chronique spontanée

Asthme allergique

Ce médicament est utilisé pour empêcher l'asthme de s'aggraver en contrôlant les symptômes de l'asthme allergique sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans) qui reçoivent déjà un traitement de l'asthme, mais dont les symptômes sont insuffisamment contrôlés par des médicaments tels que des corticoïdes inhalés à fortes doses et des bêta2-agonistes inhalés.

Polypose naso-sinusienne

Ce médicament est utilisé pour traiter la polypose naso-sinusienne chez les adultes (à partir de 18 ans) qui reçoivent déjà des corticoïdes intranasaux (corticoïdes en pulvérisation nasale), mais dont les symptômes sont insuffisamment contrôlés par ces médicaments. Les polypes nasaux sont de petites excroissances situées sur la muqueuse du nez. Xolair aide à réduire la taille des polypes et améliore les symptômes tels que la congestion nasale, la perte d'odorat, l'écoulement de mucus dans l'arrière gorge et le nez qui coule.

Urticaire chronique spontanée

Ce médicament est utilisé pour traiter l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) qui reçoivent déjà des antihistaminiques mais dont les symptômes de l'urticaire chronique spontanée sont insuffisamment contrôlés par ces médicaments.

Xolair agit en bloquant une substance appelée immunoglobuline E (IgE), qui est produite par l'organisme. L'IgE contribue à un type d'inflammation qui joue un rôle essentiel dans le

déclenchement de l'asthme allergique, de la polypose naso-sinusienne et de l'urticaire chronique spontanée.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Xolair vous soit administré

Xolair ne doit pas vous être administré :

- si vous êtes allergique à l'omalizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous pensez que vous pouvez être allergique à un des composants, prévenez votre médecin car Xolair ne doit pas vous être administré.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant que Xolair vous soit administré :

- Si vous avez une affection des reins ou du foie.
- Si vous avez un trouble au cours duquel votre propre système immunitaire attaque des parties de votre propre corps (maladie auto-immune).
- Si vous vous rendez dans des régions où les infections parasitaires sont fréquentes - Xolair peut diminuer votre résistance à ces infections.
- Si vous avez des antécédents de réaction allergique grave (anaphylaxie), par exemple, suite à la prise d'un médicament, une piqûre d'insecte ou un aliment.

Xolair ne traite pas les symptômes aigus d'asthme, tels qu'une crise d'asthme soudaine. Par conséquent, Xolair ne doit pas être utilisé pour traiter ces symptômes.

Xolair n'est pas destiné à prévenir ou à traiter d'autres affections de type allergique telles que les réactions allergiques soudaines, le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E (une affection immunitaire héréditaire), l'aspergillose (une maladie pulmonaire causée par un champignon), les allergies alimentaires, l'eczéma ou le rhume des foins car Xolair n'a pas été étudié dans ces affections.

Soyez attentif aux signes de réactions allergiques et autres effets indésirables graves

Xolair peut potentiellement induire des effets indésirables graves. Vous devez être attentif à la survenue de signes annonciateurs de ces effets lors de l'utilisation de Xolair. Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez tout signe indiquant d'autres effets indésirables graves. Ces signes sont listés sous « Effets indésirables graves » à la rubrique 4. La majorité des réactions allergiques graves surviennent avec les 3 premières doses de Xolair.

Enfants et adolescents

Asthme allergique

Xolair n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans. Son utilisation chez les enfants de moins de 6 ans n'a pas été étudiée.

Polypose naso-sinusienne

Xolair n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Son utilisation chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été étudiée.

Urticaire chronique spontanée

Xolair n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans. Son utilisation chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été étudiée.

Autres médicaments et Xolair

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ceci est particulièrement important si vous prenez :

- des médicaments utilisés pour traiter une infection parasitaire, car Xolair peut diminuer l'effet de vos médicaments.

- des corticoïdes inhalés et d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme allergique.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin discutera avec vous des bénéfices et risques potentiels associés à l'administration de ce médicament au cours de la grossesse.

Si vous êtes enceinte au cours du traitement par Xolair, informez-en immédiatement votre médecin.

Xolair peut passer dans le lait maternel. Si vous allaitez ou si vous envisagez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin avant de débiter un traitement par Xolair.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Xolair ait un effet sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines.

3. Comment Xolair est-il administré

Les instructions sur la façon d'utiliser Xolair figurent à la rubrique « Information à l'intention des professionnels de santé ».

Xolair vous est administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère par une injection juste en dessous de la peau (sous-cutanée).

Respectez scrupuleusement les instructions de votre médecin ou de votre infirmier/ère.

Quelle quantité de Xolair allez-vous recevoir

Asthme allergique et polypose naso-sinusienne

Votre médecin décidera de la quantité de Xolair dont vous avez besoin et de la fréquence des administrations. Cela dépend de votre poids et des résultats d'un examen de sang pratiqué avant le début du traitement afin de mesurer la quantité d'IgE dans votre sang.

Vous recevrez de 1 à 4 injections en une seule fois, soit toutes les deux semaines, soit toutes les quatre semaines.

Continuer à prendre vos médicaments antiasthmiques et/ou pour les polypes nasaux en cours lors du traitement par Xolair. N'arrêtez pas vos médicaments antiasthmiques et/ou ceux utilisés pour les polypes nasaux sans en parler à votre médecin.

Il se peut que vous ne remarquiez pas d'amélioration immédiate après le début du traitement par Xolair. Chez les patients présentant des polypes nasaux, des effets ont été observés 4 semaines après le début du traitement. Chez les patients asthmatiques, il faut habituellement entre 12 et 16 semaines pour bénéficier du plein effet du traitement.

Urticaire chronique spontanée

Vous recevrez deux injections de 150 mg en une seule fois toutes les quatre semaines.

Continuez à prendre vos médicaments en cours pour traiter l'urticaire chronique spontanée au cours du traitement par Xolair. N'arrêtez pas vos médicaments sans en parler à votre médecin.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Asthme allergique

Xolair peut être administré aux enfants et aux adolescents âgés de 6 ans et plus, qui reçoivent déjà un traitement antiasthmique mais dont les symptômes de l'asthme ne sont pas bien contrôlés par des médicaments tels que les corticoïdes inhalés à forte dose et les bêta2-agonistes inhalés. Votre médecin déterminera la dose de Xolair dont votre enfant a besoin et la fréquence à laquelle le médicament doit

être administré. Ceci va dépendre du poids de votre enfant et des résultats d'un examen de sang pratiqué avant le début du traitement pour mesurer la quantité d'IgE dans son sang.

Polypose naso-sinusienne

Xolair ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Urticaire chronique spontanée

Xolair peut être administré aux adolescents âgés de 12 ans et plus, qui reçoivent déjà des antihistaminiques mais dont les symptômes de l'urticaire chronique spontanée sont insuffisamment contrôlés par ces médicaments. La dose pour les adolescents âgés de 12 ans et plus est la même que pour les adultes.

Si une dose de Xolair est oubliée

Contactez votre médecin ou l'hôpital dès que possible pour prendre un nouveau rendez-vous.

Si vous arrêtez le traitement par Xolair

Vous ne devez pas arrêter le traitement par Xolair sauf si votre médecin vous le demande. L'interruption ou l'arrêt du traitement par Xolair peut se traduire par la réapparition de vos symptômes.

Cependant, si vous êtes traités pour une urticaire chronique spontanée, votre médecin pourra arrêter votre traitement par Xolair de temps en temps afin que vos symptômes puissent être évalués. Suivez les indications de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables provoqués par Xolair sont habituellement d'intensité légère à modérée mais peuvent occasionnellement devenir sérieux.

Effets indésirables graves :

Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez tout signe de l'un des effets indésirables suivants :

Rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)

- Réactions allergiques graves (incluant anaphylaxie). Les symptômes peuvent comprendre une éruption cutanée, des démangeaisons ou une urticaire sur la peau, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue, du larynx (qui contient les cordes vocales), de la trachée ou d'autres parties du corps, une accélération du rythme cardiaque, des sensations vertigineuses ou ébriées, une confusion, un souffle court, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer, une coloration bleutée de la peau ou des lèvres, un collapsus et une perte de connaissance. Si vous avez eu par le passé des réactions allergiques graves (anaphylaxie) non liées à l'omalizumab, le risque de développer une réaction allergique grave suite à l'utilisation de Xolair pourra être plus important.
- Lupus érythémateux disséminé (LED). Les symptômes peuvent comprendre des douleurs musculaires et articulaires, des gonflements des articulations, une éruption cutanée, une fièvre, une perte de poids et une fatigue.

Fréquence indéterminée (fréquence de survenue ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

- Syndrome de Churg-Strauss ou syndrome hyperéosinophilique. Les symptômes peuvent comprendre un ou plusieurs des symptômes suivants : gonflement, douleur ou inflammation des vaisseaux sanguins ou lymphatiques, taux élevé d'un type particulier de globules blancs

- (éosinophilie importante), aggravation des problèmes respiratoires, congestion nasale, problèmes cardiaques, douleur, engourdissement, fourmillements dans les bras et les jambes.
- Diminution du nombre de plaquettes avec des symptômes tels que saignements ou contusions (bleus) apparaissant plus facilement que la normale.
- Maladie sérique. Les symptômes peuvent comprendre un ou plusieurs des symptômes suivants : douleurs articulaires avec ou sans gonflement des articulations ou raideur, éruption cutanée, fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques, douleurs musculaires.

Les autres effets indésirables incluent :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10)

- fièvre (chez les enfants)

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10)

- réactions au site d'injection, y compris douleur, gonflement, démangeaisons et rougeur
- douleurs dans la partie supérieure du ventre
- maux de tête (très fréquent chez les enfants)
- infection des voies respiratoires supérieures, telle qu'inflammation du pharynx et rhume
- sensation de pression ou de douleur au niveau des joues et du front (sinusite, maux de têtes d'origine sinusienne)
- douleurs dans les articulations (arthralgie)
- sensation d'étourdissements

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100)

- sensation de somnolence ou de fatigue
- picotements ou engourdissement des mains ou des pieds
- faiblesse, baisse de la pression artérielle lorsque vous êtes assis ou debout (hypotension orthostatique), bouffées de chaleur
- maux de gorge, toux, troubles respiratoires aigus
- mal au cœur (nausées), diarrhées, troubles digestifs
- démangeaisons, urticaire, éruption cutanée, augmentation de la sensibilité de la peau lors de l'exposition au soleil
- prise de poids
- symptômes pseudo-grippaux
- gonflement des bras

Rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)

- infection parasitaire

Fréquence indéterminée (fréquence de survenue ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

- douleurs musculaires et gonflement des articulations
- chute de cheveux

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Xolair

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xolair

- La substance active est l'omalizumab. Un flacon contient 150 mg d'omalizumab. Après reconstitution un flacon contient 125 mg/ml d'omalizumab (150 mg dans 1,2 ml).
- Les autres composants sont le saccharose, l'histidine, le chlorhydrate d'histidine monohydraté et le polysorbate 20.

Comment se présente Xolair et contenu de l'emballage extérieur

Xolair 150 mg poudre et solvant pour solution injectable se présente sous la forme d'une poudre de couleur blanche à blanc cassé contenue dans un petit flacon de verre et d'une ampoule contenant 2 ml d'eau pour préparations injectables. La poudre est reconstituée dans de l'eau avant son injection par un médecin ou un(e) infirmier/ère.

Xolair 150 mg poudre et solvant pour solution injectable est disponible en boîtes contenant 1 flacon de poudre et 1 ampoule d'eau pour préparations injectables, et en conditionnements multiples contenant 4 (4 x 1) flacons de poudre et 4 (4 x 1) ampoules d'eau pour préparations injectables ou 10 (10 x 1) flacons de poudre et 10 (10 x 1) ampoules d'eau pour préparations injectables.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Xolair est également disponible en flacons contenant 75 mg d'omalizumab.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

INFORMATION À L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Le médicament lyophilisé prend 15 à 20 minutes pour se dissoudre, mais dans certains cas, cela peut prendre plus de temps. Le médicament entièrement reconstitué sera limpide à légèrement opalescent, incolore à jaune brunâtre pâle et il pourrait y avoir quelques petites bulles ou un peu de mousse tout autour du bord du flacon. Compte tenu de la viscosité du médicament reconstitué, il faudra veiller à prélever tout le contenu du flacon avant d'expulser les bulles d'air ou excédent de solution de la seringue afin d'obtenir 1,2 ml.

Pour préparer les flacons de Xolair 150 mg pour administration sous-cutanée, suivre les instructions suivantes :

1. Prélever 1,4 ml d'eau pour préparations injectables dans l'ampoule à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille de gros calibre 18.
2. Le flacon placé bien droit sur une surface plate, insérer l'aiguille et transférer l'eau pour préparations injectables dans le flacon contenant la poudre lyophilisée dans des conditions aseptiques standard, en dirigeant l'eau pour préparations injectables directement sur la poudre.
3. Tout en maintenant le flacon bien droit, l'agiter énergiquement par rotation (ne pas secouer) pendant 1 minute environ afin de mouiller la poudre de manière homogène.
4. Pour favoriser la dissolution après l'étape 3, agiter doucement le flacon par rotation pendant 5 à 10 secondes environ toutes les 5 minutes afin de dissoudre les résidus solides éventuels.

A noter que dans certains cas, il faudra plus de 20 minutes pour parvenir à la dissolution complète de la poudre. Dans ce cas, répéter l'étape 4 jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de particules visibles gélatineuses dans la solution.

Lorsque le médicament est complètement dissous, il ne doit y avoir aucune particule visible gélatineuse dans la solution. La présence de petites bulles ou de mousse à proximité du bord du flacon est courante. Le médicament reconstitué a un aspect limpide à légèrement opalescent, incolore à jaune brunâtre pâle. Ne pas utiliser en présence de particules solides.

5. Retourner le flacon pendant au moins 15 secondes afin de permettre à la solution de s'écouler vers le bouchon. Prendre une nouvelle seringue de 3 ml munie d'une aiguille de gros calibre 18 et insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Tout en maintenant le flacon retourné, placer l'extrémité de l'aiguille fond de la solution dans le flacon pendant l'aspiration de la solution dans la seringue. Avant de retirer l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'au bout du corps de la seringue pour aspirer toute la solution contenue dans le flacon retourné.
6. Remplacer l'aiguille de calibre 18 par une aiguille de calibre 25 pour l'injection sous-cutanée.
7. Expulser l'air, les grosses bulles et tout excédent éventuel de solution afin d'obtenir la dose requise de 1,2 ml. Une fine couche de petites bulles peut rester en haut de la solution dans la seringue. Comme la solution est légèrement visqueuse, l'administration de la solution par injection sous-cutanée peut prendre 5 à 10 secondes.

Le flacon délivre 1,2 ml (150 mg) de Xolair. Pour une dose de 75 mg, prélever 0,6 ml à l'aide de la seringue et jeter le reste de la solution.

8. Les injections sont administrées par voie sous-cutanée dans la région deltoïde du bras, au niveau du ventre (**sauf** dans un cercle de 5 centimètres autour du nombril) ou dans la cuisse.