

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 75 mg omalizumab* in 0,5 ml oplossing.

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 75 mg omalizumab* in 0,5 ml oplossing.

*Omalizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam geproduceerd in een zoogdiercellijn van een Chinese hamsterovarium (CHO) met behulp van DNA-recombinatietechniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof)

Heldere tot licht opalescent, kleurloos tot licht bruingele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Allergisch astma

Xolair is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen (6 tot 12 jaar).

Xolair behandeling dient alleen te worden overwogen voor patiënten met overtuigend IgE (immunoglobuline E)-gemedieerd astma (zie rubriek 4.2).

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)

Xolair is geïndiceerd als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij patiënten met ernstig persistent allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of *in vitro* reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero-allergeen en die een verminderde longfunctie hebben (FEV1<80%) alsook overdag regelmatig symptomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist.

Kinderen (6 tot 12 jaar)

Xolair is geïndiceerd als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij patiënten met ernstig persistent allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of *in vitro* reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero-allergeen en overdag regelmatig symptomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen ('Chronic rhinosinusitis with nasal polyps' CRSwNP)

Xolair is geïndiceerd als aanvullende therapie met intranasale corticosteroïden (INC) voor de behandeling van volwassenen (18 jaar en ouder) met ernstige CRSwNP voor wie therapie met INC onvoldoende controle over de ziekte geeft.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling moet worden gestart door artsen die ervaring hebben in het stellen van de diagnose en de behandeling van ernstig persistent astma of ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP).

Dosering

De dosering voor allergisch astma en CRSwNP volgt dezelfde doseringsprincipes. De geschikte dosis en frequentie van omalizumab voor deze aandoeningen wordt bepaald aan de hand van de aanvangswaarde van het IgE (IE/ml), die wordt gemeten vóór aanvang van de behandeling, en het lichaamsgewicht (kg). Vóór de toediening van de eerste dosis dient het IgE-gehalte van de patiënten te worden vastgesteld met behulp van een willekeurige commerciële test om het totaal serum-IgE te meten ter bepaling van de dosis. Op basis van deze metingen zou 75 tot 600 mg omalizumab in 1 tot 4 injecties nodig kunnen zijn voor elke toediening.

Bij patiënten met allergisch astma met een IgE op baseline lager dan 76 IE/ml is het minder waarschijnlijk dat zij voordeel ervaren (zie rubriek 5.1). Voorschrijvende artsen moeten zich ervan verzekeren dat volwassenen en adolescenten met een IgE lager dan 76 IE/ml en kinderen (6 tot 12 jaar) met een IgE lager dan 200 IE/ml een onmiskenbare *in vitro* reactiviteit (RAST) hebben op een permanent aanwezig allergeen voordat met de behandeling gestart wordt.

Zie tabel 1 voor een conversie-overzicht en tabellen 2 en 3 voor overzichten van de dosisbepaling.

Patiënten met aanvangswaarden van het IgE-gehalte of een lichaamsgewicht in kilogram, die buiten de limieten van de dosistabel vallen, mogen omalizumab niet krijgen.

De maximaal aanbevolen dosis is 600 mg omalizumab iedere twee weken.

Tabel 1 Conversie van dosis naar aantal voorgevulde spuit/pennen*, aantal injecties en totaal injectievolume voor iedere toediening**

Dosis (mg)	Aantal spuiten/pennen*			Aantal injecties	Totaal injectievolume (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 in een voorgevulde spuit en alle dosissterktes van Xolair in een voorgevulde pen zijn niet bedoeld voor gebruik bij patiënten jonger dan 12 jaar.

**Deze tabel geeft het minste aantal injecties voor de patiënten weer; er zijn echter andere doseringscombinaties van spuiten/pennen mogelijk om de gewenste dosis te behalen.

Tabel 2 TOEDIENING IEDERE 4 WEKEN. Omalizumab-doses (milligrammen per dosis) toegediend via subcutane injectie iedere 4 weken

	Lichaamsgewicht (kg)									
Aanvangs-waarde IgE (IE/ml)	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1.000										
>1.000-1.100										

TOEDIENING IEDERE 2 WEKEN:
ZIE TABEL 3

* Lichaamsgewicht onder 30 kg is niet onderzocht in de hoofdstudies voor CRSwNP.

Tabel 3 TOEDIENING IEDERE 2 WEKEN. Omalizumab-doses (milligrammen per dosis) toegediend via subcutane injectie iedere 2 weken

	Lichaamsgewicht (kg)									
Aanvangs-waarde IgE (IE/ml)	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	TOEDIENING IEDERE 4 WEKEN: ZIE TABEL 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400								450	525	
>400-500						375	375	525	600	
>500-600					375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1.000	225	300	375	450	525	600				
>1.000-1.100	225	300	375	450	600					
>1.100-1.200	300	300	450	525	600	Onvoldoende gegevens voor dosisaanbeveling				
>1.200-1.300	300	375	450	525						
>1.300-1.500	300	375	525	600						

* Lichaamsgewicht onder 30 kg was niet onderzocht in de hoofdstudies voor CRSwNP.

Behandelduur, opvolging en dosisaanpassingen

Allergisch astma

Xolair is bedoeld voor een langetermijnbehandeling. Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat het ten minste 12-16 weken duurt voordat de behandeling doeltreffend is. 16 weken na starten van een behandeling met Xolair dienen patiënten te worden gecontroleerd door hun arts om de doeltreffendheid van de behandeling vast te stellen voordat volgende injecties worden toegediend. De beslissing om de behandeling voort te zetten, na week 16 of op een later tijdstip, dient te worden gebaseerd op het antwoord op de vraag of er een duidelijke verbetering in de totale astmacontrole te zien is (zie rubriek 5.1, Algemene evaluatie door de arts op doeltreffendheid van de behandeling).

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

In klinische onderzoeken naar CRSwNP werden na 4 weken veranderingen in de neuspoliepscore (NPS) en neuscongestiescore (NCS) waargenomen. De noodzaak om therapie voort te zetten moet periodiek worden herbeoordeeld op basis van de ernst van de ziekte van de patiënt en de mate van symptoomcontrole.

Allergisch astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

Stopzetten van de behandeling zorgt doorgaans opnieuw voor verhoogde vrije IgE-gehalten en daarmee geassocieerde symptomen tot gevolg. Totaal IgE-gehalten zijn gedurende de behandeling verhoogd en blijven verhoogd tot een jaar na stopzetten van de behandeling. Daarom kan het opnieuw bepalen van IgE-gehalten gedurende een behandeling niet worden gebruikt als richtlijn bij de dosisbepaling. De dosisbepaling na onderbrekingen van de behandeling gedurende minder dan een jaar dient te worden gebaseerd op serum-IgE-gehalten, die zijn vastgesteld bij de initiële dosisbepaling. Totaal serum-IgE-gehalten kunnen opnieuw worden bepaald ten behoeve van de dosisbepaling als een behandeling gedurende langer dan een jaar is onderbroken.

Doses dienen te worden aangepast bij significante veranderingen in lichaamsgewicht (zie tabellen 2 en 3).

Speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van omalizumab bij patiënten ouder dan 65 jaar, maar er zijn geen aanwijzingen dat oudere patiënten een andere dosis nodig hebben dan jongere volwassen patiënten.

Nier- of leverstoornis

Er zijn geen studies uitgevoerd waarbij het effect van een verminderde nier- of leverfunctie op de farmacokinetiek van omalizumab is bestudeerd. Aangezien het reticulo-endothelieel systeem (RES) de klaring van omalizumab bij klinische doses domineert, is het onwaarschijnlijk dat deze wordt gewijzigd door een nier- of leverstoornis. Hoewel geen specifieke dosisaanpassing wordt aanbevolen bij deze patiënten, dient omalizumab met voorzichtigheid te worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Bij allergisch astma zijn de veiligheid en werkzaamheid van omalizumab bij kinderen jonger dan 6 jaar niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Bij CRSwNP zijn de veiligheid en werkzaamheid van omalizumab bij patiënten jonger dan 18 jaar nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor subcutane toediening. Omalizumab mag niet intraveneus of intramusculair toegediend worden.

Xolair 300 mg in een voorgevulde spuit en alle dosissterktes van Xolair in een voorgevulde pen zijn niet bedoeld voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. Xolair 75 mg in een voorgevulde spuit en Xolair 150 mg in een voorgevulde spuit kunnen worden gebruikt bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar met allergisch astma.

Als er meer dan één injectie nodig is om de benodigde dosis te behalen, moeten injecties worden verdeeld over twee of meer injectieplaatsen (tabel 1).

Patiënten zonder een bekende voorgeschiedenis van anafylaxie mogen Xolair zelf toedienen of toegediend krijgen door een verzorger vanaf de 4^e dosis als de arts dit als passend beoordeelt (zie rubriek 4.4). De patiënt of verzorger moet getraind zijn in de juiste injectietechniek en het herkennen van vroege verschijnselen en klachten van ernstige allergische reacties.

Patiënten of verzorgers moeten worden geïnstrueerd om de volledige hoeveelheid Xolair te injecteren volgens de instructies voor gebruik in de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemeen

Omalizumab is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute astma-exacerbaties, acute bronchospasmen of status asthmaticus.

Omalizumab is niet onderzocht bij patiënten met hyper-ImmunoglobulineE-syndroom of allergische bronchopulmonaire aspergillose of voor de preventie van anafylactische reacties waaronder die reacties die worden veroorzaakt door voedselallergie, atopische dermatitis of allergische rhinitis. Omalizumab is niet geïndiceerd voor de behandeling van deze aandoeningen.

Behandeling met omalizumab is niet onderzocht bij patiënten met auto-immuunziekten, immuuncomplexafhankelijke aandoeningen of reeds bestaande nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Voorzichtigheid is geboden bij toediening van omalizumab aan deze patiëntenpopulaties.

Abrupte beëindiging van systemische of geïnhaleerde corticosteroïden na de start van de omalizumab behandeling bij allergisch astma of CRSwNP wordt niet aanbevolen. De vermindering van de corticosteroïden moet uitgevoerd worden onder het directe toezicht van een arts en het kan nodig zijn om deze geleidelijk uit te voeren.

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische reacties type I

Type I lokale of systemische allergische reacties, waaronder anafylaxie en anafylactische shock, kunnen voorkomen als omalizumab wordt gebruikt, zelfs na langdurige behandeling. Echter, de meeste van deze reacties traden op binnen twee uur na de eerste en volgende omalizumab injecties, maar sommige begonnen twee uur en zelfs 24 uur na de injectie. De meerderheid van de anafylactische reacties trad op binnen de eerste 3 doses van omalizumab. Daarom moeten de eerste 3 doses van omalizumab door, of onder supervisie van, een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden toegediend. Een voorgeschiedenis van anafylaxie die niet gerelateerd is aan omalizumab kan een risicofactor zijn voor het optreden van anafylaxie na toediening van omalizumab. Daarom moet omalizumab bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van anafylaxie toegediend worden door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, die geneesmiddelen voor de behandeling van anafylactische reacties altijd voor onmiddellijk gebruik beschikbaar moet hebben na toediening van omalizumab. Als er een anafylactische of andere ernstige allergische reactie optreedt, moet de toediening van omalizumab onmiddellijk gestaakt worden en een passende behandeling worden gestart. Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat dergelijke reacties mogelijk zijn en dat onmiddellijke medische hulp gezocht dient te worden indien zich allergische reacties voordoen.

In klinische studies zijn antilichamen tegen omalizumab waargenomen bij een klein aantal patiënten (zie rubriek 4.8). De klinische relevantie van anti-omalizumab antilichamen is niet duidelijk.

Serumziekte

Serumziekte en serumziekte-achtige reacties, wat vertraagde allergische type III reacties zijn, zijn waargenomen bij patiënten, die worden behandeld met gehumaniseerde monoklonale antilichamen waaronder omalizumab. Het veronderstelde pathofysiologische mechanisme omvat immuuncomplexvorming en –depositie door de ontwikkeling van antilichamen tegen omalizumab. Kenmerkend verschenen de eerste symptomen 1-5 dagen na toediening van de eerste of daaropvolgende injecties, ook na langdurige behandeling. Symptomen, die wijzen op serumziekte omvatten artritis/artralgie, rash (urticaria of andere vormen), koorts en lymfadenopathie.

Antihistaminica en corticosteroïden kunnen zinvol zijn bij voorkoming of behandeling van deze aandoening en patiënten dienen geadviseerd te worden ieder verdacht symptoom te melden.

Churg-Strauss syndroom en hypereosinofiel syndroom

Patiënten met ernstig astma vertonen zelden het systemisch hypereosinofiel syndroom of allergische eosinofiele granulomateuze vasculitis (Churg-Strauss syndroom), beide aandoeningen worden gewoonlijk behandeld met systemische corticosteroïden.

In zeldzame gevallen kunnen patiënten die met geneesmiddelen tegen astma, waaronder omalizumab, worden behandeld systemische eosinofilie en vasculitis vertonen of ontwikkelen. Deze gevallen hangen veelal samen met een reductie van orale corticosteroïd therapie.

Bij deze patiënten moeten de artsen alert zijn op het ontwikkelen van uitgesproken eosinofilie, vasculitische rash, verslechtering van pulmonale symptomen, paranasale sinusafwijkingen, cardiale complicaties en/of neuropathie.

Beëindiging van de omalizumab behandeling dient overwogen te worden bij alle ernstige gevallen met de bovengenoemde immuunsysteemafwijkingen.

Parasitaire (worm)infecties

Het is mogelijk dat IgE betrokken is bij de immunologische respons op sommige worminfecties. Bij patiënten met een chronisch hoog risico op worminfecties werd in een placebogecontroleerde studie een geringe toename waargenomen in infectiefrequentie bij gebruik van omalizumab, hoewel het verloop, de ernst en de respons op de behandeling van de infectie ongewijzigd bleven. De worminfectiefrequentie in het totale klinische programma, dat niet was opgezet om zulke infecties te detecteren, was minder dan 1 op de 1.000 patiënten. Desalniettemin is voorzichtigheid gerechtvaardigd bij patiënten met een hoog risico op worminfecties, vooral wanneer zij naar gebieden reizen waar worminfecties endemisch zijn. Als patiënten niet reageren op de aanbevolen behandeling met anthelminthica, dient stopzetten van omalizumab overwogen te worden.

Personen met een overgevoeligheid voor latex (voorgevulde spuit)

Het verwijderbare beschermkapje van de voorgevulde spuit bevat een derivaat van natuurlijk latexrubber. Tot op heden is er geen natuurlijk latexrubber aangetroffen in het verwijderbare beschermkapje. Het gebruik van Xolair oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit is echter niet onderzocht bij personen met een overgevoeligheid voor latex en daarom is er een mogelijk risico op overgevoelighedsreacties welke niet volledig uitgesloten kan worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat IgE betrokken kan zijn bij de immunologische respons tegen sommige worminfecties, kan omalizumab indirect de werkzaamheid van geneesmiddelen voor de behandeling van worminfecties of andere parasitaire infecties verminderen (zie rubriek 4.4).

Cytochroom P450-enzymen, effluxpompen en eiwitbindingsmechanismen zijn niet betrokken bij de klaring van omalizumab; daarom is de kans op interacties gering. Geneesmiddel- of vaccininteractiestudies zijn niet uitgevoerd met omalizumab. Er is geen farmacologische reden om te verwachten dat de gewoonlijk voorgeschreven geneesmiddelen, die gebruikt worden bij de behandeling van astma of CRSwNP, interacties met omalizumab zullen opleveren.

Allergisch astma

In klinische studies werd omalizumab doorgaans gebruikt in combinatie met inhalatiecorticosteroïden en orale corticosteroïden, kortwerkende en langwerkende inhalatie bèta-agonisten, leukotriënantagonisten, theofylline en orale antihistaminica. Er waren geen aanwijzingen dat de veiligheid van omalizumab veranderd werd door deze andere veelvuldig gebruikte anti-astma

geneesmiddelen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van omalizumab in combinatie met specifieke immunotherapie (hyposensibilisatietherapie). In een klinische studie waarin omalizumab samen met immunotherapie was toegediend, waren de veiligheid en werkzaamheid van omalizumab in combinatie met specifieke immunotherapie niet verschillend van die van omalizumab alleen.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

In klinische onderzoeken werd omalizumab volgens protocol gebruikt in combinatie met mometason-neusspray. Andere geneesmiddelen die vaak gelijktijdig werden gebruikt waren andere intranasale corticosteroiden, luchtwegverwijders, antihistaminica, leukotriënenreceptorantagonisten, adrenergica/sympathicomimetica en lokale nasale anesthetica. Er was geen indicatie dat de veiligheid van omalizumab veranderde door het gelijktijdige gebruik van deze veel gebruikte geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1.000 zwangerschapsuitkomsten), gebaseerd op zwangerschapsregister- en spontane postmarketing meldingen, duidt niet op misvormende of foetale/neonatale toxiciteit. Een prospectief zwangerschapsregisteronderzoek (EXPECT) bij 250 zwangere vrouwen met astma die blootgesteld waren aan omalizumab liet een vergelijkbare prevalentie van ernstige aangeboren afwijkingen zien (8,1% vs. 8,9%) bij EXPECT-patiënten en patiënten met dezelfde aandoening (matige of ernstige astma). Interpretatie van de gegevens wordt bemoeilijkt door methodologische beperkingen van het onderzoek, waaronder het geringe aantal patiënten en de niet-gerandomiseerde opzet.

Omalizumab passeert de placentabarière. De resultaten van dieronderzoek duiden echter niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Omalizumab is in verband gebracht met leeftijdsgebonden vermindering in het aantal trombocyten bij niet-humane primaten, waarbij jongere dieren relatief gevoeliger bleken (zie rubriek 5.3).

Indien klinisch geïndiceerd, kan het gebruik van omalizumab tijdens de zwangerschap worden overwogen.

Borstvoeding

Immunoglobulinen G (IgG's) worden gevonden in moedermelk en daarom wordt verwacht dat omalizumab in de moedermelk aanwezig zal zijn. Uit beschikbare gegevens bij niet-humane primaten blijkt dat omalizumab in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Het EXPECT-onderzoek liet geen nadelige effecten zien bij 154 zuigelingen die blootgesteld waren aan omalizumab tijdens de zwangerschap en via de borstvoeding. Interpretatie van de gegevens wordt bemoeilijkt door methodologische beperkingen van het onderzoek, waaronder het geringe aantal patiënten en de niet-gerandomiseerde opzet.

Na orale inname worden IgG's gemetaboliseerd via proteolyse in de darmen en hebben ze een slechte beschikbaarheid. Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborene/zuigelingen verwacht. Daarom kan het gebruik van omalizumab tijdens borstvoeding worden overwogen, indien klinisch geïndiceerd.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid bij de mens voor omalizumab. In speciaal ontworpen niet-klinische fertiliteitsstudies bij niet-humane primaten, waaronder studies naar het paren, werd er geen verminderde mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen na herhaalde doses met

omalizumab bij dosisniveaus tot 75 mg/kg. Verder was er geen genotoxiciteit waargenomen in een afzonderlijke niet-klinische genotoxiciteitsstudie.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Omalizumab heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Allergisch astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens klinische studies bij allergisch astma bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder waren de meest frequent gemelde bijwerkingen hoofdpijn en reacties op de injectieplaats, waaronder pijn op de injectieplaats, zwelling, erytheem en pruritus. In klinische studies bij kinderen van 6 tot 12 jaar waren de meest frequent gemelde bijwerkingen hoofdpijn, koorts en pijn in de bovenbuik. De meeste reacties waren mild of matig qua ernst. In klinische onderzoeken bij patiënten van 18 jaar en ouder met CRSwNP waren de meest gemelde bijwerkingen hoofdpijn, duizeligheid, artralgie, pijn in de bovenbuik en reacties op de injectieplaats.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 4 geeft de bijwerkingen weer, die gerapporteerd zijn in klinische studies bij patiënten met allergisch astma en CRSwNP, die behandeld zijn met Xolair en van wie veiligheidsgegevens zijn verzameld, ingedeeld naar MedDRA systeem/orgaanklasse en naar frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Bijwerkingen die gemeld zijn in het postmarketing kader zijn vermeld met de frequentie “niet bekend” (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 4 Bijwerkingen bij allergisch astma en CRSwNP

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	Faryngitis
Zelden	Parasitaire infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Niet bekend	Idiopathische trombocytopenie, waaronder ernstige gevallen
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Anafylactische reactie, andere ernstige allergische aandoeningen, ontwikkeling van anti-omalizumab antilichamen
Niet bekend	Serumziekte, met mogelijk koorts en lymfadenopathie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Hoofdpijn*
Soms	Syncope, paresthesie, slaperigheid, duizeligheid [#]
Bloedvataandoeningen	
Soms	Posturale hypotensie, flushing
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Allergische bronchospasme, hoesten
Zelden	Larynxoedeem
Niet bekend	Allergische granulomateuze vasculitis (d.w.z. Churg-Strauss syndroom)
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	Pijn in bovenbuik ^{**,#}
Soms	Dyspeptische tekenen en symptomen, diarree, misselijkheid

Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Fotosensitiviteit, urticaria, rash, pruritus
Zelden	Angio-oedeem
Niet bekend	Alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Artralgie†
Zelden	Systemische lupus erythematoses (SLE)
Niet bekend	Myalgie, zwelling van gewricht
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Koorts**
Vaak	Reacties op de injectieplaats zoals zwelling, erytheem, pijn, pruritus
Soms	Influenza-achtige ziekte, opgezwollen armen, gewichtstoename, vermoeidheid

*: zeer vaak voorkomend bij kinderen van 6 tot 12 jaar

**: bij kinderen van 6 tot 12 jaar

#: Vaak bij onderzoeken bij neuspoliepen

†: Onbekend bij onderzoeken bij allergisch astma

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immuunsysteemaandoeningen

Voor verdere informatie, zie rubriek 4.4.

Anafylaxie

Anafylactische reacties waren zeldzaam in klinische studies. Echter, na een cumulatieve zoekopdracht in de veiligheidsdatabank is in postmarketinggegevens een totaal van 898 anafylaxiegevallen gevonden. Gebaseerd op een geschatte blootstelling van 566.923 patiëntenbehandelingsjaren resulteert dit in een meldingspercentage van ongeveer 0,20%.

Arteriële trombo-embolie (ATE)

In gecontroleerde klinische studies en tijdens interimanalyses van een observationele studie werd er een numerieke onevenwichtigheid in gevallen van ATE waargenomen. Het samengestelde eindpunt ATE werd gedefinieerd als beroerte, transient ischaemic attack (TIA), myocardinfarct, instabiele angina pectoris en cardiovasculaire sterfte (waaronder dood door onbekende oorzaak). Bij de uiteindelijke analyse van de observationele studie was de incidentie van ATE per 1.000 patiëntjaren 7,52 (115/15.286 patiëntjaren) voor met Xolair behandelde patiënten en 5,12 (51/9.963 patiëntjaren) voor controlepatiënten. In een multivariate analyse corrigerend voor aanwezige baseline cardiovasculaire risicofactoren was de hazard ratio 1,32 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,91-1,91). Bij een afzonderlijke analyse van samengevoegde klinische studies, die alle gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies die 8 weken of langer duurden omvatten, was de incidentie van ATE per 1.000 patiëntjaren 2,69 (5/1.856 patiëntjaren) voor met Xolair behandelde patiënten en 2,38 (4/1.680 patiëntjaren) voor placebo patiënten (rate ratio 1,13, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,24-5,71).

Trombocyten

In klinische studies hadden enkele patiënten een bloedplaatjestelling onder de ondergrens van het normale laboratoriuminterval. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van idiopathische trombocytopenie, waaronder ernstige gevallen, in het postmarketing kader.

Parasitaire infecties

Bij patiënten met een chronisch hoog risico op worminfecties werd in een placebogecontroleerde studie een geringe toename waargenomen in infectiefrequentie bij gebruik van omalizumab, die statistisch niet significant was. Het verloop, de ernst en de reactie op behandeling van infecties bleven ongewijzigd (zie rubriek 4.4).

Systemische lupus erythematoses

In klinische studies en postmarketing zijn gevallen van systemische lupus erythematoses (SLE) gemeld bij patiënten met matige tot ernstige astma en CSU. De pathogenese van SLE is niet goed bekend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen maximaal verdraagbare dosis van Xolair vastgesteld. Enkelvoudige intraveneuze doses tot maximaal 4.000 mg zijn toegediend aan patiënten zonder aanwijzingen voor dosisbeperkende toxiciteiten. De hoogste cumulatieve dosis aan patiënten toegediend, was 44.000 mg over een periode van 20 weken en deze dosis heeft niet geleid tot ongunstige acute effecten.

Als er vermoeden is van een overdosis, dient de patiënt te worden gecontroleerd op afwijkende tekenen of symptomen. Medische behandeling dient te worden gezocht en op geschikte wijze ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen, andere systemische geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen, ATC-code: R03DX05

Werkingmechanisme

Omalizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam vervaardigd met behulp van DNA-recombinatietechniek dat selectief bindt aan humaan immuunglobuline-E (IgE) en binding van IgE aan FcεRI (receptor met hoge affiniteit voor IgE) op basofielen en mestcellen voorkomt, waardoor de hoeveelheid vrij IgE, die beschikbaar is om een allergische cascade teweeg te brengen, vermindert. Het is een IgG1-kappa antilichaam dat humane raamwerkregio's (*framework regions*) bevat met complementair-bepalende domeinen van een murien moederantilichaam dat bindt aan IgE.

Behandeling met omalizumab bij atopische proefpersonen leidde tot een duidelijke vermindering van het aantal FcεRI-receptoren op basofielen. Omalizumab remt de IgE-gemedieerde ontsteking, zoals blijkt uit een verminderd aantal bloed- en weefsel-eosinofielen en verminderde ontstekingsmediatoren, waaronder IL-4, IL-5 en IL-13 door aangeboren, adaptieve en niet-immuuncellen.

Farmacodynamische effecten

Allergisch astma

De *in vitro* afgifte van histamine uit basofielen, geïsoleerd uit met omalizumab behandelde proefpersonen, na stimulatie met een allergeen, verminderde met ongeveer 90% in vergelijking tot de waarden voorafgaand aan behandeling.

In klinische studies bij patiënten met allergisch astma werden vrije IgE-serumspiegels op dosisafhankelijke wijze binnen een uur na de eerste dosis verlaagd en tussen doses gehandhaafd. Een jaar na stopzetten van het toedienen van omalizumab zijn de IgE-spiegels teruggekeerd naar het niveau van voor de behandeling, zonder dat rebound in IgE-spiegels werd waargenomen na volledige klaring van het geneesmiddel.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

In klinische onderzoeken bij patiënten met CRSwNP leidde de behandeling met omalizumab tot een verlaging van serumvrij IgE (ongeveer 95%) en een verhoging van totaal IgE in het serum, in dezelfde mate als waargenomen bij patiënten met allergisch astma. De totaal IgE-spiegels in serum stegen als gevolg van de vorming van omalizumab-IgE-complexen die een langzamere eliminatiesnelheid hebben in vergelijking met vrij IgE.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Allergisch astma

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

De werkzaamheid en veiligheid van omalizumab werden aangetoond in een 28-weekse dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (studie 1) met 419 personen van 12-79 jaar met ernstig allergisch astma, die een verminderde longfunctie hadden (FEV₁ 40-80% van de voorspelde waarde) en die hun astmasymptomen slecht onder controle hadden ondanks behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroïden en een langwerkende bèta-2-agonist. Patiënten die in aanmerking kwamen, hadden last gehad van meervoudige astma-exacerbaties, waarvoor behandeling met systemische corticosteroïden noodzakelijk was, of waren in het jaar ervoor in het ziekenhuis opgenomen of op de eerstehulpafdeling geweest als gevolg van een ernstige astma-exacerbatie ondanks ononderbroken behandeling met hoge doses corticosteroïden en een langwerkende bèta-2-agonist. Omalizumab of placebo werden subcutaan toegediend als aanvullende therapie naast >1.000 microgram beclometasondipropionaat (of gelijkwaardig) plus een langwerkende bèta-2-agonist. Onderhoudsbehandelingen met orale corticosteroïden, theofylline en leukotriënantagonisten waren toegestaan (resp. 22%, 27% en 35% van de patiënten).

Het aantal astma-exacerbaties over de behandelingsperiode, waarvoor rescue-behandeling met systemische corticosteroïden noodzakelijk was, vormde het primaire eindpunt. Omalizumab reduceerde het aantal astma-exacerbaties met 19% ($p = 0,153$). Verdere evaluaties die statistische significantie ($p < 0,05$) lieten zien in het voordeel van omalizumab omvatten reducties in ernstige exacerbaties (waarbij de longfunctie van de patiënt gereduceerd was tot minder dan 60% van de persoonlijke capaciteit en systemische corticosteroïden nodig waren) en aan astma gerelateerde spoedbezoeken (bestaande uit ziekenhuisopnamen, bezoeken aan eerstehulpafdelingen en niet-geplande doktersbezoeken), en verbeteringen in de algemene evaluatie door de arts op doeltreffendheid van de behandeling, astma gerelateerde kwaliteit van leven (AQL), astmasymptomen en longfunctie.

In een subgroepanalyse was het meer waarschijnlijk dat patiënten met een totaal IgE ≥ 76 IE/ml voor de behandeling een klinisch betekenisvol voordeel van omalizumab ervaarden. Bij deze patiënten in studie 1 reduceerde omalizumab het aantal astma-exacerbaties met 40% ($p = 0,002$). Daarnaast waren er meer patiënten die een klinische betekenisvolle respons hadden in de totaal IgE ≥ 76 IE/ml populatie door het omalizumab ernstig astma programma heen. Tabel 5 omvat de resultaten van de studie 1 populatie.

Tabel 5 Resultaten van studie 1

	Totale studie 1 populatie	
	Omalizumab	Placebo
	N=209	N=210
Astma-exacerbaties		
Aantal per patiënt per 28-weken periode	0,74	0,92
% reductie, p-waarde voor ratio van het aantal per patiënt	19,4%, p = 0,153	
Ernstige astma-exacerbaties		
Aantal per patiënt per 28-weken periode	0,24	0,48
% reductie, p-waarde voor ratio van het aantal per patiënt	50,1%, p = 0,002	
Spoedbezoeken		
Aantal per patiënt per 28-weken periode	0,24	0,43
% reductie, p-waarde voor ratio van het aantal per patiënt	43,9%, p = 0,038	
Algemene evaluatie door de arts		
% responders*	60,5%	42,8%
p-waarde**	<0,001	
AQL verbetering		
% patiënten ≥0,5 verbetering	60,8%	47,8%
p-waarde	0,008	
*	duidelijke verbetering of complete controle	
**	p-waarde voor de totale verdeling van de beoordeling	

In studie 2 werden de werkzaamheid en veiligheid van omalizumab onderzocht in een populatie met 312 personen met ernstig allergisch astma, die overeenkwam met de populatie in studie 1. Behandeling met omalizumab in deze open-label studie leidde tot een vermindering van 61% van het aantal klinisch significante astma-exacerbaties in vergelijking met de huidige astmabehandeling alleen.

In vier bijkomende grote placebogecontroleerde ondersteunende studies van 28 tot 52 weken met 1.722 volwassenen en adolescenten (studies 3, 4, 5 en 6) werden de werkzaamheid en veiligheid van omalizumab bij patiënten met ernstig persistent astma onderzocht. De meeste patiënten waren niet goed onder controle, maar kregen minder gelijktijdige astmamedicatie dan patiënten in studies 1 of 2. In studies 3-5 vormden exacerbaties het primaire eindpunt, terwijl in studie 6 hoofdzakelijk besparing van inhalatiecorticosteroïden werd onderzocht.

In studie 3, 4 en 5 hadden patiënten behandeld met omalizumab reducties van het aantal astma-exacerbaties van respectievelijk 37,5% (p=0,027), 40,3% (p<0,001) en 57,6% (p<0,001) in vergelijking met placebo.

In studie 6 waren significant meer ernstig allergisch astmapatiënten op omalizumab in staat om hun fluticasondosis te verlagen tot ≤ 500 microgram per dag zonder verslechtering van de astmacontrole (60,3%) vergeleken met de placebogroep (45,8%, p<0,05).

Scores voor kwaliteit van leven werden gemeten met behulp van de Juniper's astma gerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst. Voor alle zes studies was er een statistisch significante verbetering in

de scores voor kwaliteit van leven vanaf de aanvang voor de omalizumab patiënten in vergelijking met de placebo- of controlegroep.

Algemene evaluatie door de arts op doeltreffendheid van de behandeling:

In vijf van de hierboven beschreven studies werd de algemene evaluatie door de arts gemeten als een brede maat voor astmacontrole uitgevoerd door de behandelende arts. De arts kon rekening houden met PEF (expiratoire piekstroom), symptomen overdag en 's nachts, gebruik van "rescue"-geneesmiddel, spirometrie en exacerbaties. In alle vijf studies oordeelde men dat een statistisch significant groter aantal van de patiënten op omalizumab ofwel een duidelijke verbetering van hun astma bereikt hadden of hun astma volledig onder controle hadden ten opzichte van placebo.

Kinderen van 6 tot 12 jaar

De primaire onderbouwing voor veiligheid en werkzaamheid van omalizumab in de leeftijdsgroep 6 tot 12 jaar is afkomstig van één gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter studie (studie 7).

Studie 7 was een placebogecontroleerde studie met een specifieke patiëntensubgroep (N=235), zoals gedefinieerd in de huidige indicatie, die werden behandeld met hoge dosis inhalatiecorticosteroïden (≥ 500 µg/dag fluticason-equivalent) plus langwerkend bèta-agonist.

Een klinisch significante exacerbatie werd gedefinieerd als een verslechtering van de astmasymptomen naar het klinische oordeel van de onderzoeker, waarvoor een verdubbeling van de uitgangsdosering van inhalatiecorticosteroïden voor ten minste 3 dagen en/of behandeling met systemische (oraal of intraveneus) "rescue"-corticosteroïden voor ten minste 3 dagen vereist is.

In de specifieke patiëntensubgroep op hoge dosis inhalatiecorticosteroïden, had de omalizumab-groep een statistisch significant lager aantal klinisch relevante astma-exacerbaties in vergelijking met de placebogroep. Na 24 weken gaf het verschil in aantal tussen de behandelgroepen een verlaging van 34% (ratio van het aantal 0,662, $p = 0,047$) weer voor omalizumab-patiënten ten opzichte van placebo. In de tweede dubbelblinde 28 weken durende behandelingsperiode gaf het verschil in aantal tussen de behandelgroepen een verlaging van 63% (ratio van het aantal 0,37, $p < 0,001$) weer voor omalizumab-patiënten ten opzichte van placebo.

Tijdens de 52-weeken durende dubbelblinde behandelingsperiode (met inbegrip van de 24 weken durende fase van corticosteroïden in vaste dosis en de 28 weken durende corticosteroïd aanpassingsfase) gaven de verschillen in aantallen tussen de behandelgroepen een relatieve verlaging van 50% (ratio van het aantal 0,504, $p < 0,001$) in exacerbaties voor omalizumab-patiënten.

De omalizumab-groep had meer afnames in gebruik van bèta-agonist "rescue"-geneesmiddel in vergelijking met de placebogroep aan het einde van de 52 weken durende behandelingsperiode, hoewel het verschil tussen de behandelingsgroepen niet statistisch significant was. Voor de totale evaluatie van behandelingsdoeltreffendheid aan het einde van de 52 weken durende dubbelblinde behandelingsperiode in de subgroep van ernstige patiënten op hoge dosis inhalatiecorticosteroïden plus langwerkende bèta-agonisten, was het patiëntenaandeel met een "uitstekende" behandelingsdoeltreffendheid groter, en de patiëntenaandelen met "matige" of "slechte" behandelingsdoeltreffendheid waren kleiner in de omalizumab-groep dan in de placebogroep, het verschil tussen de groepen was statistisch significant ($p < 0,001$), terwijl er geen verschillen waren in de subjectieve scores voor kwaliteit van leven tussen de omalizumab- en placebogroepen.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

De veiligheid en werkzaamheid van omalizumab werden onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met CRSwNP (tabel 7). Patiënten kregen subcutaan elke 2 of 4 weken omalizumab of placebo (zie rubriek 4.2). Alle patiënten kregen gedurende de hele studie intranasale mometasantherapie. Eerdere sinonasale chirurgie of eerder gebruik van systemische corticosteroïden waren niet vereist voor inclusie in de onderzoeken. Patiënten kregen gedurende 24 weken omalizumab of placebo, gevolgd door een follow-upperiode van 4 weken.

Demografische gegevens en baseline-kenmerken, inclusief allergische comorbiditeiten, worden beschreven in tabel 6.

Tabel 6 Demografische gegevens en baseline-kenmerken van onderzoeken bij neuspoliepen

Parameter	Neuspolieponderzoek 1 N=138	Neuspolieponderzoek 2 N=127
Gemiddelde leeftijd (jaren) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% Man	63,8	65,4
Patiënten die het afgelopen jaar systemische corticosteroïden hebben gebruikt (%)	18,8	26,0
Bilaterale endoscopische neuspoliepscore ('nasal polyp score' NPS): gemiddelde (SD), bereik 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Neuscongestiescore (NCS): gemiddelde (SD), bereik 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Score van reukzin: gemiddelde (SD), bereik 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
SNOT-22 totale score: gemiddelde (SD) bereik 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Bloed-eosinofielen (cellen/ μ l): gemiddelde (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Totaal IgE IE/ml: gemiddelde (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
Mild (%)	37,8	32,5
Matig (%)	58,1	58,4
Ernstig (%)	4,1	9,1
Door aspirine verergerde respiratoire aandoening (AERD) (%)	19,6	35,4
Allergische rhinitis	43,5	42,5

AERD = Aspirin Exacerbated Respiratory Disease; SD = standaarddeviatie; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test 22 Vragenlijst; IgE = Immunoglobuline E; IE = internationale eenheden. Voor NPS, NCS, en SNOT-22 duiden hogere scores op een grotere ernst van de ziekte.

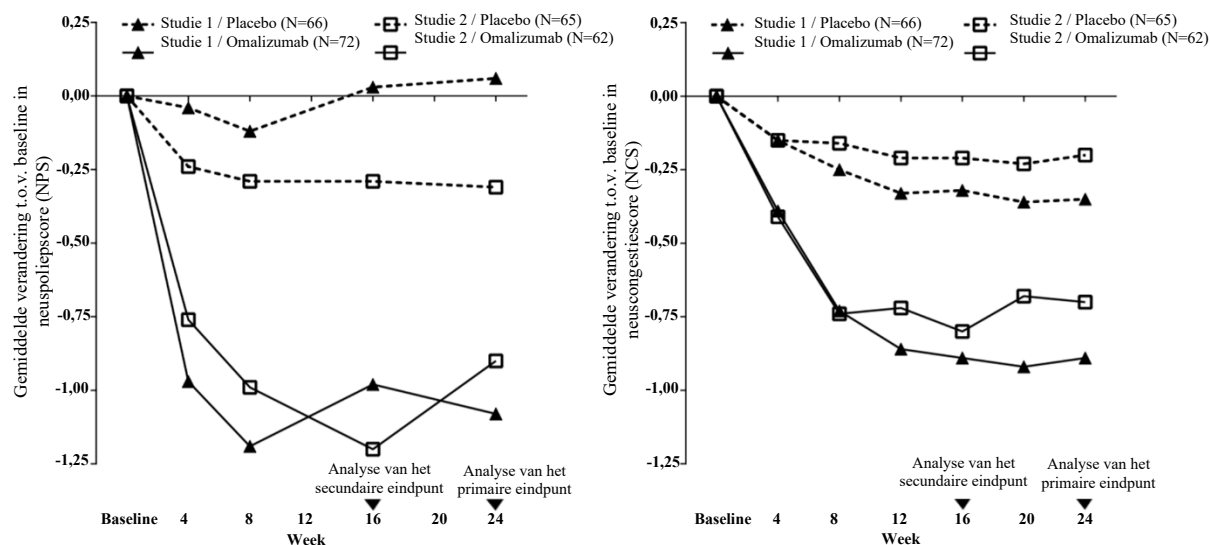
De co-primaire eindpunten waren de bilaterale neuspoliepscore (NPS) en de gemiddelde dagelijkse score voor de neuscongestiescore (NCS) in week 24. In beide neuspolieponderzoeken 1 en 2 hadden patiënten die omalizumab kregen statisch significante grotere verbeteringen van de NPS in week 24 en wekelijkse gemiddelde NCS ten opzichte van baseline dan patiënten die placebo kregen. Resultaten van de neuspolieponderzoeken 1 en 2 zijn weergegeven in tabel 7.

Tabel 7 Verandering ten opzichte van baseline in week 24 in klinische scores van neuspolieponderzoek 1, neuspolieponderzoek 2 en gepoolde gegevens

	Neuspoliep- onderzoek 1		Neuspoliep- onderzoek 2		Neuspoliep gepoolde resultaten	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Neuspoliepscore						
Gemiddelde op baseline	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Verandering van kleinste- kwadratengemiddelde in week 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Verschil (95% BI)	-1,14 (-1,59; -0,69)		-0,59 (-1,05; -0,12)		-0,86 (-1,18; -0,54)	
p-waarde	<0,0001		0,0140		<0,0001	
7-daags gemiddelde van de dagelijkse neuscongestiescore						
Gemiddelde op baseline	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Verandering van kleinste- kwadratengemiddelde in week 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Verschil (95% BI)	-0,55 (-0,84; -0,25)		-0,50 (-0,80; -0,19)		-0,52 (-0,73; -0,31)	
p-waarde	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Gemiddelde op baseline	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Verandering van kleinste- kwadratengemiddelde in week 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Verschil (95% BI)	-1,91 (-2,85; -0,96)		-2,09 (-3,00; -1,18)		-1,98 (-2,63; -1,33)	
p-waarde	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Gemiddelde op baseline	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Verandering van kleinste- kwadratengemiddelde in week 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Verschil (95% BI)	-16,12 (-21,86; -10,38)		-15,04 (-21,26; -8,82)		-15,36 (-19,57; -11,16)	
p-waarde (MID = 8.9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Gemiddelde op baseline	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Verandering van kleinste- kwadratengemiddelde in week 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Verschil (95% BI)	3.81 (1,38; 6,24)		3,86 (1,57; 6,15)		3,84 (2,17; 5,51)	
p-waarde	0,0024		0,0011		<0,0001	

BI = betrouwbaarheidsinterval; TNSS = Totale nasale symptoomscore; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test 22 Vragenlijst; UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test; MID = minimaal belangrijk verschil 'minimal important difference'.

Figuur 1 Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in neuscongestiescore en gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in neuspoliepscore per behandelingsgroep in neuspolieponderzoek 1 en -onderzoek 2



In een vooraf gespecificeerde gepoolde analyse van rescue-behandeling (systemische corticosteroïden gedurende ≥ 3 opeenvolgende dagen of nasale polypectomie) tijdens de behandelingsperiode van 24 weken, was het aantal patiënten dat een rescue-behandeling nodig had lager bij omalizumab vergeleken met placebo (2,3% versus 6,2% respectievelijk). De odds-ratio van een rescue-behandeling bij omalizumab in vergelijking met placebo was 0,38 (95% BI: 0,10; 1,49). In geen van beide onderzoeken werden sinonasale operaties gemeld.

De werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van omalizumab bij patiënten met CRSwNP die hadden deelgenomen aan neuspoliepen-onderzoeken 1 en 2 werden beoordeeld in een open-label extensieonderzoek. Effectiviteitsdata uit dit onderzoek suggereren dat het klinische voordeel dat werd opgeleverd in week 24 aanhield tot week 52. Veiligheidsdata kwamen over het algemeen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van omalizumab.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van omalizumab is onderzocht bij volwassen en adolescentie patiënten met allergisch astma en ook bij volwassen patiënten met CRSwNP. De algemene farmacokinetische kenmerken van omalizumab zijn vergelijkbaar bij deze patiëntenpopulaties.

Absorptie

De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van omalizumab na subcutane toediening is 62%. Na een enkelvoudige subcutane dosis aan volwassen en adolescentie astmapatiënten werd omalizumab traag geabsorbeerd en werden piekconcentraties in het serum na gemiddeld 7-8 dagen bereikt. De farmacokinetiek van omalizumab neemt evenredig toe bij doses hoger dan 0,5 mg/kg. Na meervoudige doses omalizumab waren de oppervlaktes onder de serumconcentratie-versus-tijd-curve van dag 0 tot dag 14 bij steady state tot 6 maal groter dan die na de eerste dosis.

Toediening van Xolair geproduceerd als een gelyofiliseerde of vloeibare formulering resulteerde in vergelijkbare serumconcentratie-tijdsprofielen van omalizumab.

Distributie

In vitro vormt omalizumab complexen van beperkte omvang met IgE. Neerslaande complexen en complexen groter dan één miljoen Dalton in molecuulgewicht worden *in vitro* of *in vivo* niet

waargenomen. Het schijnbare distributievolume bij patiënten na subcutane toediening was 78 ± 32 ml/kg.

Eliminatie

Bij de klaring van omalizumab zijn zowel IgG-klaringsprocessen betrokken als klaring via specifieke binding en complexvorming met het target-ligand, IgE. Lever eliminatie van IgG omvat afbraak in het reticulo-endotheliaal systeem en endotheelcellen. Intact IgG wordt ook in gal uitgescheiden. Bij astmapatiënten was de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van omalizumab in het serum 26 dagen waarbij de schijnbare klaring gemiddeld $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dag was. Daarnaast leverde verdubbeling van het lichaamsgewicht ongeveer een verdubbeling van de schijnbare klaring op.

Kenmerken van patiëntenpopulaties

Leeftijd, ras/etniciteit, geslacht, Body Mass Index

De populatie farmacokinetiek van omalizumab werd geanalyseerd om de effecten van demografische kenmerken te evalueren. Uit analyse van deze beperkte gegevens blijkt dat er geen dosisaanpassingen nodig zijn in relatie tot leeftijd (6-76 jaar voor patiënten met allergisch astma; 18 tot 75 jaar voor patiënten met CRSwNP), ras/etniciteit, geslacht of Body Mass Index (zie rubriek 4.2).

Nier- en leverinsufficiëntie

Er zijn geen farmacokinetische of farmacodynamische gegevens over patiënten met nier- of leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De veiligheid van omalizumab is bestudeerd in cynomolgus-aper, omdat omalizumab met dezelfde affiniteit bindt aan cynomolgus en menselijk IgE. Er zijn antilichamen voor omalizumab waargenomen bij sommige apen na herhaalde subcutane of intraveneuze toediening. Maar er werd geen duidelijke toxiciteit gezien zoals immuuncomplex-gemedieerde ziekten of complementafhankelijke cytotoxiciteit. Er waren geen aanwijzingen voor een anafylactische reactie als gevolg van mestceldegranulatie bij cynomolgus-aper.

Chronische toediening van omalizumab in doses van maximaal 250 mg/kg (ten minste 14 keer zoveel als de hoogste aanbevolen klinische dosis in mg/kg volgens de tabel met aanbevolen doseringen) werd goed verdragen door niet-humane primaten (zowel volwassen als onvolwassen dieren), met uitzondering van een dosisgerelateerde en leeftijdsafhankelijke afname in bloedplaatjes, waarbij jongere dieren gevoeliger bleken. De serumconcentratie die nodig is om een verlaging van 50% in bloedplaatjes te verkrijgen vanaf aanvangswaarde bij volwassen cynomolgus-aper, was ruwweg 4 tot 20 keer hoger dan de verwachte maximale klinische serumconcentraties. Daarnaast werden bij cynomolgus-aper acute bloedingen en ontstekingen waargenomen op de injectieplaatsen.

Er zijn geen formele carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd met omalizumab.

Bij reproductiestudies bij cynomolgus-aper veroorzaakten subcutane doses tot maximaal 75 mg/kg per week (ten minste 8 keer zoveel als de hoogste aanbevolen klinische dosis in mg/kg gedurende een periode van 4 weken) geen maternale toxiciteit, embryotoxiciteit of teratogeniciteit bij toediening tijdens organogenese en hadden ook geen nadelige invloed op foetale of neonatale groei bij toediening tijdens late zwangerschap, bevalling en borstvoeding.

Omalizumab wordt uitgescheiden in de moedermelk van cynomolgus-aper. Omalizumabspiegels in melk vormden 0,15% van de maternale serumconcentratie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Argininehydrochloride
Histidinehydrochloridemonohydraat
Histidine
Polysorbaat 20
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

Het product kan bij een temperatuur van 25°C worden bewaard gedurende een periode van in totaal 48 uur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (26-gauge gefixeerde naald, blauwe spuitbeschermer)

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit wordt geleverd als 0,5 ml oplossing in een voorgevulde spuitcilinder (type I glas) met 26-gauge gefixeerde naald (roestvrij staal), (type I) zuigerstop en naalddop.

Verpakkingsgrootten: verpakkingen bevatten 1 voorgevulde spuit, en multiverpakkingen bevatten 4 (4 x 1) of 10 (10 x 1) voorgevulde spuiten.

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (27-gauge gefixeerde naald, blauwe zuiger)

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit wordt geleverd als 0,5 ml oplossing in een voorgevulde spuitcilinder (type I glas) met 27-gauge gefixeerde naald (roestvrij staal), (type I) zuigerstop en naalddop.

Verpakkingsgrootten: verpakkingen bevatten 1 voorgevulde spuit, en multiverpakkingen bevatten 3 (3 x 1) of 6 (6 x 1) voorgevulde spuiten.

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen wordt geleverd als 0,5 ml oplossing in een voorgevulde pencilinder (type I glas) met 27-gauge gefixeerde naald (roestvrij staal), (type I) zuigerstop en naalddop.

Verpakkingsgrootten: verpakkingen bevatten 1 voorgevulde pen, en multiverpakkingen bevatten 3 (3 x 1) of 6 (6 x 1) voorgevulde pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voorgevulde spuit

De voorgevulde spuit is voor eenmalig en individueel gebruik. Hij moet 30 minuten voor het injecteren uit de koelkast worden gehaald om hem op kamertemperatuur te laten komen.

Voorgevulde pen

De voorgevulde pen is voor eenmalig en individueel gebruik. Hij moet 30 minuten voor het injecteren uit de koelkast worden gehaald om hem op kamertemperatuur te laten komen.

Wegwerp instructies

Gooi de gebruikte spuit of pen onmiddellijk na gebruik weg in een naaldencontainer.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/05/319/005
EU/1/05/319/006
EU/1/05/319/007
EU/1/05/319/018
EU/1/05/319/019
EU/1/05/319/020
EU/1/05/319/031
EU/1/05/319/032

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 oktober 2005

Datum van laatste verlenging: 22 juni 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Xolair 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Xolair 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg omalizumab* in 1 ml oplossing.

Xolair 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 300 mg omalizumab* in 2 ml oplossing.

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 150 mg omalizumab* in 1 ml oplossing.

Xolair 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 300 mg omalizumab* in 2 ml oplossing.

*Omalizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam geproduceerd in een zoogdiercellijn van een Chinese hamsterovarium (CHO) met behulp van DNA-recombinatietechniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof)

Heldere tot licht opalescent, kleurloos tot licht bruingele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Allergisch astma

Xolair is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen (6 tot 12 jaar).

Xolair behandeling dient alleen te worden overwogen voor patiënten met overtuigend IgE (immunoglobuline E)-gemedieerd astma (zie rubriek 4.2).

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)

Xolair is geïndiceerd als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij patiënten met ernstig persistent allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of *in vitro* reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero-allergeen en die een verminderde longfunctie hebben (FEV1<80%) alsook overdag regelmatig symptomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist.

Kinderen (6 tot 12 jaar)

Xolair is geïndiceerd als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij patiënten met ernstig persistent allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of *in vitro* reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero-allergeen en overdag regelmatig symptomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroïden, plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen ('Chronic rhinosinusitis with nasal polyps' CRSwNP)

Xolair is geïndiceerd als aanvullende therapie met intranasale corticosteroïden (INC) voor de behandeling van volwassenen (18 jaar en ouder) met ernstige CRSwNP voor wie therapie met INC onvoldoende controle over de ziekte geeft.

Chronische spontane urticaria (CSU)

Xolair is geïndiceerd als aanvullende therapie voor de behandeling van chronische spontane urticaria bij volwassen en adolescenten (12 jaar en ouder) patiënten die onvoldoende reageren op behandeling met H1-antihistaminica.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling moet worden gestart door artsen die ervaring hebben in het stellen van de diagnose en de behandeling van ernstig persistent astma, ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP) of chronische spontane urticaria.

Dosering

Allergisch astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

De dosering voor allergisch astma en CRSwNP volgt dezelfde doseringsprincipes. De geschikte dosis en frequentie van omalizumab voor deze aandoeningen wordt bepaald aan de hand van de aanvangswaarde van het IgE (IE/ml), die wordt gemeten vóór aanvang van de behandeling, en het lichaamsgewicht (kg). Vóór de toediening van de eerste dosis dient het IgE-gehalte van de patiënten te worden vastgesteld met behulp van een willekeurige commerciële test om het totaal serum-IgE te meten ter bepaling van de dosis. Op basis van deze metingen zou 75 tot 600 mg omalizumab in 1 tot 4 injecties nodig kunnen zijn voor elke toediening.

Bij patiënten met allergisch astma met een IgE op baseline lager dan 76 IE/ml is het minder waarschijnlijk dat zij voordeel ervaren (zie rubriek 5.1). Voorschrijvende artsen moeten zich ervan verzekeren dat volwassenen en adolescenten met een IgE lager dan 76 IE/ml en kinderen (6 tot 12 jaar) met een IgE lager dan 200 IE/ml een onmiskenbare *in vitro* reactiviteit (RAST) hebben op een permanent aanwezig allergeen voordat met de behandeling gestart wordt.

Zie tabel 1 voor een conversie-overzicht en tabellen 2 en 3 voor overzichten van de dosisbepaling.

Patiënten met aanvangswaarden van het IgE-gehalte of een lichaamsgewicht in kilogram, die buiten de limieten van de dosistabel vallen, mogen omalizumab niet krijgen.

De maximaal aanbevolen dosis is 600 mg omalizumab iedere twee weken.

Tabel 1 Conversie van dosis naar aantal voorgevulde spuit/pennen*, aantal injecties en totaal injectievolume voor iedere toediening**

Dosis (mg)	Aantal spuiten/pennen*			Aantal injecties	Totaal injectievolume (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 in een voorgevulde spuit en alle dosissterktes van Xolair in een voorgevulde pen zijn niet bedoeld voor gebruik bij patiënten jonger dan 12 jaar.

**Deze tabel geeft het minste aantal injecties voor de patiënten weer; er zijn echter andere doseringscombinaties van spuiten/pennen mogelijk om de gewenste dosis te behalen.

Tabel 2 TOEDIENING IEDERE 4 WEKEN. Omalizumab-doses (milligrammen per dosis) toegediend via subcutane injectie iedere 4 weken

Aanvangs-waarde IgE (IE/ml)	Lichaamsgewicht (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										

TOEDIENING IEDERE 2 WEKEN:
ZIE TABEL 3

* Lichaamsgewicht onder 30 kg is niet onderzocht in de hoofdstudies voor CRSwNP.

Tabel 3 TOEDIENING IEDERE 2 WEKEN. Omalizumab-doses (milligrammen per dosis) toegediend via subcutane injectie iedere 2 weken

	Lichaamsgewicht (kg)									
Aanvangs-waarde IgE (IE/ml)	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	TOEDIENING IEDERE 4 WEKEN: ZIE TABEL 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400								450	525	
>400-500						375	375	525	600	
>500-600					375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1.000	225	300	375	450	525	600				
>1.000-1.100	225	300	375	450	600					
>1.100-1.200	300	300	450	525	600	Onvoldoende gegevens beschikbaar voor dosisaanbeveling				
>1.200-1.300	300	375	450	525						
>1.300-1.500	300	375	525	600						

* Lichaamsgewicht onder 30 kg was niet onderzocht in de hoofdstudies voor CRSwNP.

Behandelduur, opvolging en dosisaanpassingen

Allergisch astma

Xolair is bedoeld voor een langetermijnbehandeling. Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat het ten minste 12-16 weken duurt voordat de behandeling doeltreffend is. 16 weken na starten van een behandeling met Xolair dienen patiënten te worden gecontroleerd door hun arts om de doeltreffendheid van de behandeling vast te stellen voordat volgende injecties worden toegediend. De beslissing om de behandeling voort te zetten, na week 16 of op een later tijdstip, dient te worden gebaseerd op het antwoord op de vraag of er een duidelijke verbetering in de totale astmacontrole te zien is (zie rubriek 5.1, Algemene evaluatie door de arts op doeltreffendheid van de behandeling).

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

In klinische onderzoeken naar CRSwNP werden na 4 weken veranderingen in de neuspoliepscore (NPS) en neuscongestiescore (NCS) waargenomen. De noodzaak om therapie voort te zetten moet periodiek worden herbeoordeeld op basis van de ernst van de ziekte van de patiënt en de mate van symptoomcontrole.

Allergisch astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

Stopzetten van de behandeling zorgt doorgaans opnieuw voor verhoogde vrije IgE-gehalten en daarmee geassocieerde symptomen tot gevolg. Totaal IgE-gehalten zijn gedurende de behandeling verhoogd en blijven verhoogd tot een jaar na stopzetten van de behandeling. Daarom kan het opnieuw bepalen van IgE-gehalten gedurende een behandeling niet worden gebruikt als richtlijn bij de dosisbepaling. De dosisbepaling na onderbrekingen van de behandeling gedurende minder dan een jaar dient te worden gebaseerd op serum-IgE-gehalten, die zijn vastgesteld bij de initiële dosisbepaling. Totaal serum-IgE-gehalten kunnen opnieuw worden bepaald ten behoeve van de dosisbepaling als een behandeling gedurende langer dan een jaar is onderbroken.

Doses dienen te worden aangepast bij significante veranderingen in lichaamsgewicht (zie tabellen 2 en 3).

Chronische spontane urticaria (CSU)

De aanbevolen dosis is 300 mg iedere 4 weken toegediend via subcutane injectie. Elke dosis van 300 mg wordt gegeven als één subcutane injectie van 300 mg of als twee subcutane injecties van 150 mg.

Voorschrijvers wordt een periodieke herbeoordeling van de noodzaak om de behandeling voort te zetten geadviseerd.

Klinische studie-ervaring met langetermijnbehandeling in deze indicatie wordt beschreven in rubriek 5.1.

Speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van omalizumab bij patiënten ouder dan 65 jaar, maar er zijn geen aanwijzingen dat oudere patiënten een andere dosis nodig hebben dan jongere volwassen patiënten.

Nier- of leverstoornis

Er zijn geen studies uitgevoerd waarbij het effect van een verminderde nier- of leverfunctie op de farmacokinetiek van omalizumab is bestudeerd. Aangezien het reticulo-endothelieel systeem (RES) de klaring van omalizumab bij klinische doses domineert, is het onwaarschijnlijk dat deze wordt gewijzigd door een nier- of leverstoornis. Hoewel geen specifieke dosisaanpassing wordt aanbevolen bij deze patiënten, dient omalizumab met voorzichtigheid te worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Bij allergisch astma zijn de veiligheid en werkzaamheid van omalizumab bij kinderen jonger dan 6 jaar niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Bij CRSwNP zijn de veiligheid en werkzaamheid van omalizumab bij patiënten jonger dan 18 jaar nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Bij CSU zijn de veiligheid en werkzaamheid van omalizumab bij kinderen jonger dan 12 jaar niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor subcutane toediening. Omalizumab mag niet intraveneus of intramusculair toegediend worden.

Xolair 300 mg in een voorgevulde spuit en alle dosissterktes van Xolair in een voorgevulde pen zijn niet bedoeld voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. Xolair 75 mg in een voorgevulde spuit en Xolair 150 mg in een voorgevulde spuit kunnen worden gebruikt bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar met allergisch astma.

Als er meer dan één injectie nodig om de benodigde dosis te behalen, moeten injecties worden verdeeld over twee of meer injectieplaatsen (tabel 1).

Patiënten zonder een bekende voorgeschiedenis van anafylaxie mogen Xolair zelf toedienen of toegediend krijgen door een verzorger vanaf de 4^e dosis als de arts dit als passend beoordeelt (zie rubriek 4.4). De patiënt of verzorger moet getraind zijn in de juiste injectietechniek en het herkennen van vroege verschijnselen en klachten van ernstige allergische reacties.

Patiënten of verzorgers moeten worden geïnstrueerd om de volledige hoeveelheid Xolair te injecteren volgens de instructies voor gebruik in de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemeen

Omalizumab is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute astma-exacerbaties, acute bronchospasmen of status asthmaticus.

Omalizumab is niet onderzocht bij patiënten met hyper-ImmunoglobulineE-syndroom of allergische bronchopulmonaire aspergillose of voor de preventie van anafylactische reacties waaronder die reacties die worden veroorzaakt door voedselallergie, atopische dermatitis of allergische rhinitis. Omalizumab is niet geïndiceerd voor de behandeling van deze aandoeningen.

Behandeling met omalizumab is niet onderzocht bij patiënten met auto-immuunziekten, immuuncomplexafhankelijke aandoeningen of reeds bestaande nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Voorzichtigheid is geboden bij toediening van omalizumab aan deze patiëntenpopulaties.

Abrupte beëindiging van systemische of geïnhaleerde corticosteroïden na de start van de omalizumab behandeling bij allergisch astma of CRSwNP wordt niet aanbevolen. De vermindering van de corticosteroïden moet uitgevoerd worden onder het directe toezicht van een arts en het kan nodig zijn om deze geleidelijk uit te voeren.

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische reacties type I

Type I lokale of systemische allergische reacties, waaronder anafylaxie en anafylactische shock, kunnen voorkomen als omalizumab wordt gebruikt, zelfs na langdurige behandeling. Echter, de meeste van deze reacties traden op binnen twee uur na de eerste en volgende omalizumab injecties, maar sommige begonnen twee uur en zelfs 24 uur na de injectie. De meerderheid van de anafylactische reacties trad op binnen de eerste 3 doses van omalizumab. Daarom moeten de eerste 3 doses van omalizumab door, of onder supervisie van, een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden toegediend. Een voorgeschiedenis van anafylaxie die niet gerelateerd is aan omalizumab kan een risicofactor zijn voor het optreden van anafylaxie na toediening van omalizumab. Daarom moet omalizumab bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van anafylaxie toegediend worden door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, die geneesmiddelen voor de behandeling van anafylactische reacties altijd voor onmiddellijk gebruik beschikbaar moet hebben na toediening van omalizumab. Als er een anafylactische of andere ernstige allergische reactie optreedt, moet de toediening van omalizumab onmiddellijk gestaakt worden en een passende behandeling worden

gestart. Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat dergelijke reacties mogelijk zijn en dat onmiddellijke medische hulp gezocht dient te worden indien zich allergische reacties voordoen.

In klinische studies zijn antilichamen tegen omalizumab waargenomen bij een klein aantal patiënten (zie rubriek 4.8). De klinische relevantie van anti-omalizumab antilichamen is niet duidelijk.

Serumziekte

Serumziekte en serumziekte-achtige reacties, wat vertraagde allergische type III reacties zijn, zijn waargenomen bij patiënten, die worden behandeld met gehumaniseerde monoklonale antilichamen waaronder omalizumab. Het veronderstelde pathofysiologische mechanisme omvat immuuncomplexvorming en –depositie door de ontwikkeling van antilichamen tegen omalizumab. Kenmerkend verschijnen de eerste symptomen 1-5 dagen na toediening van de eerste of daaropvolgende injecties, ook na langdurige behandeling. Symptomen, die wijzen op serumziekte omvatten artritis/artralgie, rash (urticaria of andere vormen), koorts en lymfadenopathie. Antihistaminica en corticosteroïden kunnen zinvol zijn bij voorkoming of behandeling van deze aandoening en patiënten dienen geadviseerd te worden ieder verdacht symptoom te melden.

Churg-Strauss syndroom en hypereosinofiel syndroom

Patiënten met ernstig astma vertonen zelden het systemisch hypereosinofiel syndroom of allergische eosinofiele granulomateuze vasculitis (Churg-Strauss syndroom), beide aandoeningen worden gewoonlijk behandeld met systemische corticosteroïden.

In zeldzame gevallen kunnen patiënten die met geneesmiddelen tegen astma, waaronder omalizumab, worden behandeld systemische eosinofilie en vasculitis vertonen of ontwikkelen. Deze gevallen hangen veelal samen met een reductie van orale corticosteroïd therapie.

Bij deze patiënten moeten de artsen alert zijn op het ontwikkelen van uitgesproken eosinofilie, vasculitische rash, verslechtering van pulmonale symptomen, paranasale sinusafwijkingen, cardiale complicaties en/of neuropathie.

Beëindiging van de omalizumab behandeling dient overwogen te worden bij alle ernstige gevallen met de bovengenoemde immuunsysteemafwijkingen.

Parasitaire (worm)infecties

Het is mogelijk dat IgE betrokken is bij de immunologische respons op sommige worminfecties. Bij patiënten met een chronisch hoog risico op worminfecties werd in een placebogecontroleerde studie bij allergische patiënten een geringe toename waargenomen in infectiefrequentie bij gebruik van omalizumab, hoewel het verloop, de ernst en de respons op de behandeling van de infectie ongewijzigd bleven. De worm-infectiefrequentie in het totale klinische programma, dat niet was opgezet om zulke infecties te detecteren, was minder dan 1 op de 1.000 patiënten. Desalniettemin is voorzichtigheid gerechtvaardigd bij patiënten met een hoog risico op worminfecties, vooral wanneer zij naar gebieden reizen waar worminfecties endemisch zijn. Als patiënten niet reageren op de aanbevolen behandeling met anthelminthica, dient stopzetten van omalizumab overwogen te worden.

Personen met een overgevoeligheid voor latex (voorgevulde spuit)

Het verwijderbare beschermkapje van deze voorgevulde spuit bevat een derivaat van natuurlijk latexrubber. Tot op heden is er geen natuurlijk latexrubber aangetroffen in het verwijderbare beschermkapje. Het gebruik van Xolair oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit is echter niet onderzocht bij personen met een overgevoeligheid voor latex en daarom is er een mogelijk risico op overgevoeligheidsreacties welke niet volledig uitgesloten kan worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat IgE betrokken kan zijn bij de immunologische respons tegen sommige worminfecties, kan omalizumab indirect de werkzaamheid van geneesmiddelen voor de behandeling van worminfecties of andere parasitaire infecties verminderen (zie rubriek 4.4).

Cytochroom P450-enzymen, effluxpompen en eiwitbindingsmechanismen zijn niet betrokken bij de klaring van omalizumab; daarom is de kans op interacties gering. Geneesmiddel- of vaccininteractiestudies zijn niet uitgevoerd met omalizumab. Er is geen farmacologische reden om te verwachten dat de gewoonlijk voorgeschreven geneesmiddelen, die gebruikt worden bij de behandeling van astma, CRSwNP of CSU, interacties met omalizumab zullen opleveren.

Allergisch astma

In klinische studies werd omalizumab doorgaans gebruikt in combinatie met inhalatiecorticosteroïden en orale corticosteroïden, kortwerkende en langwerkende inhalatie bèta-agonisten, leukotriënantagonisten, theofylline en orale antihistaminica. Er waren geen aanwijzingen dat de veiligheid van omalizumab veranderd werd door deze andere veelvuldig gebruikte anti-astma geneesmiddelen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van omalizumab in combinatie met specifieke immunotherapie (hyposensibilisatietherapie). In een klinische studie waarin omalizumab samen met immunotherapie was toegediend, waren de veiligheid en werkzaamheid van omalizumab in combinatie met specifieke immunotherapie niet verschillend van die van omalizumab alleen.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

In klinische onderzoeken werd omalizumab volgens protocol gebruikt in combinatie met mometason-neusspray. Andere geneesmiddelen die vaak gelijktijdig werden gebruikt waren andere intranasale corticosteroïden, luchtwegverwijders, antihistaminica, leukotriënenreceptorantagonisten, adrenergica/sympathicomimetica en lokale nasale anesthetica. Er was geen indicatie dat de veiligheid van omalizumab veranderde door het gelijktijdige gebruik van deze veel gebruikte geneesmiddelen.

Chronische spontane urticaria (CSU)

In klinische studies bij CSU werd omalizumab gebruikt in combinatie met antihistaminica (anti-H1, anti-H2) en leukotriënenreceptorantagonisten (LTRA's). Er waren geen aanwijzingen dat de veiligheid van omalizumab bij gebruik met deze geneesmiddelen was veranderd ten opzichte van het bekende veiligheidsprofiel bij allergisch astma. Bovendien was in een populatiefarmacokinetische analyse geen relevant effect van H2-antihistaminica en LTRA's op de farmacokinetiek van omalizumab waargenomen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

In klinische studies bij CSU waren enkele patiënten geïnccludeerd in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar die omalizumab gebruikten in combinatie met antihistaminica (anti-H1, anti-H2) en LTRA's. Er zijn geen studies uitgevoerd bij kinderen jonger dan 12 jaar.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1.000 zwangerschapsuitkomsten), gebaseerd op zwangerschapsregister- en spontane postmarketing meldingen, duidt niet op misvormende of foetale/neonatale toxiciteit. Een prospectief zwangerschapsregisteronderzoek (EXPECT) bij 250 zwangere vrouwen met astma die blootgesteld waren aan omalizumab liet een vergelijkbare prevalentie van ernstige aangeboren afwijkingen zien (8,1% vs. 8,9%) bij EXPECT-patiënten en patiënten met dezelfde aandoening (matige of ernstige

astma). Interpretatie van de gegevens wordt bemoeilijkt door methodologische beperkingen van het onderzoek, waaronder het geringe aantal patiënten en de niet-gerandomiseerde opzet.

Omalizumab passeert de placentabarrière. De resultaten van dieronderzoek duiden echter niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Omalizumab is in verband gebracht met leeftijdsgebonden vermindering in het aantal trombocyten bij niet-humane primaten, waarbij jongere dieren relatief gevoeliger bleken (zie rubriek 5.3).

Indien klinisch geïndiceerd, kan het gebruik van omalizumab tijdens de zwangerschap worden overwogen.

Borstvoeding

Immunoglobulinen G (IgG's) worden gevonden in moedermelk en daarom wordt verwacht dat omalizumab in de moedermelk aanwezig zal zijn. Uit beschikbare gegevens bij niet-humane primaten blijkt dat omalizumab in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Het EXPECT-onderzoek liet geen nadelige effecten zien bij 154 zuigelingen die blootgesteld waren aan omalizumab tijdens de zwangerschap en via de borstvoeding. Interpretatie van de gegevens wordt bemoeilijkt door methodologische beperkingen van het onderzoek, waaronder het geringe aantal patiënten en de niet-gerandomiseerde opzet.

Na orale inname worden IgG's gemetaboliseerd via proteolyse in de darmen en hebben ze een slechte beschikbaarheid. Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborene/zuigelingen verwacht. Daarom kan het gebruik van omalizumab tijdens borstvoeding worden overwogen, indien klinisch geïndiceerd.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid bij de mens voor omalizumab. In speciaal ontworpen niet-klinische fertiliteitsstudies bij niet-humane primaten, waaronder studies naar het paren, werd er geen verminderde mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen na herhaalde doses met omalizumab bij dosisniveaus tot 75 mg/kg. Verder was er geen genotoxiciteit waargenomen in een afzonderlijke niet-klinische genotoxiciteitsstudie.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Omalizumab heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Allergisch astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens klinische studies bij allergisch astma bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder waren de meest frequent gemelde bijwerkingen hoofdpijn en reacties op de injectieplaats, waaronder pijn op de injectieplaats, zwelling, erytheem en pruritus. In klinische studies bij kinderen van 6 tot 12 jaar waren de meest frequent gemelde bijwerkingen hoofdpijn, koorts en pijn in de bovenbuik. De meeste reacties waren mild of matig qua ernst. In klinische onderzoeken bij patiënten van 18 jaar en ouder met CRSwNP waren de meest gemelde bijwerkingen hoofdpijn, duizeligheid, artralgie, pijn in de bovenbuik en reacties op de injectieplaats.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 4 geeft de bijwerkingen weer, die gerapporteerd zijn in klinische studies, bij patiënten met allergisch astma en CRSwNP, die behandeld zijn met Xolair en van wie veiligheidsgegevens zijn

verzameld, ingedeeld naar MedDRA systeem/orgaanklasse en naar frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Bijwerkingen die gemeld zijn in het postmarketing kader zijn vermeld met de frequentie “niet bekend” (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 4 Bijwerkingen bij allergisch astma en CRSwNP

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	Faryngitis
Zelden	Parasitaire infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Niet bekend	Idiopathische trombocytopenie, waaronder ernstige gevallen
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Anafylactische reactie, andere ernstige allergische aandoeningen, ontwikkeling van anti-omalizumab antilichamen
Niet bekend	Serumziekte, met mogelijk koorts en lymfadenopathie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Hoofdpijn*
Soms	Syncope, paresthesie, slaperigheid, duizeligheid [#]
Bloedvataandoeningen	
Soms	Posturale hypotensie, flushing
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Allergische bronchospasme, hoesten
Zelden	Larynxoedeem
Niet bekend	Allergische granulomateuze vasculitis (d.w.z. Churg-Strauss syndroom)
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Pijn in bovenbuik ^{**} , [#]
Soms	Dyspeptische tekenen en symptomen, diarree, misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Fotosensitiviteit, urticaria, rash, pruritus
Zelden	Angio-oedeem
Niet bekend	Alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Artralgie†
Zelden	Systemische lupus erythematoses (SLE)
Niet bekend	Myalgie, zwelling van gewricht
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Koorts ^{**}
Vaak	Reacties op de injectieplaats zoals zwelling, erytheem, pijn, pruritus
Soms	Influenza-achtige ziekte, opgezwollen armen, gewichtstoename, vermoeidheid

*: zeer vaak voorkomend bij kinderen van 6 tot 12 jaar

** : bij kinderen van 6 tot 12 jaar

[#]: Vaak bij onderzoeken bij neuspoliepen

†: Onbekend bij onderzoeken bij allergisch astma

Chronische spontane urticaria (CSU)

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid en verdraagbaarheid van omalizumab zijn onderzocht met doses van 75 mg, 150 mg en 300 mg iedere vier weken bij 975 patiënten, van wie 242 patiënten placebo kregen. In totaal werden 733 patiënten behandeld met omalizumab tot maximaal 12 weken en 490 patiënten tot maximaal

24 weken. Van deze patiënten werden 412 patiënten behandeld tot maximaal 12 weken en 333 patiënten tot maximaal 24 weken met de 300 mg dosis.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Een afzonderlijke tabel (Tabel 5) geeft de bijwerkingen voor de CSU-indicatie weer, voortvloeiend uit verschillen in dosis en behandelde populaties (met significant verschillende risicofactoren, comorbiditeiten, gelijktijdige geneesmiddelen en leeftijden [bijv. studies in astma omvatten kinderen in de leeftijd van 6-12 jaar]).

Tabel 5 geeft de bijwerkingen weer (bijwerkingen die voorkomen bij $\geq 1\%$ van de patiënten in enige behandelingsgroep en bijwerkingen die $\geq 2\%$ vaker voorkomen in enige behandelingsgroep met omalizumab dan met placebo (na medische beoordeling)) die gerapporteerd zijn bij 300 mg in de drie gepoolde fase III-studies. De weergegeven bijwerkingen zijn verdeeld in twee groepen: de bijwerkingen die zijn geïdentificeerd in de behandelingsperiode van 12 weken en die in de behandelingsperiode van 24 weken.

De bijwerkingen zijn ingedeeld naar MedDRA systeem/orgaanklasse. Binnen iedere systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, beginnend met de meest voorkomende bijwerkingen. De overeenkomstige frequentie categorie voor iedere bijwerking is gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 5 Bijwerkingen afkomstig van de gepoolde CSU veiligheidsdatabase (dag 1 tot week 24) bij 300 mg omalizumab

12 Weken	Omalizumabstudies 1, 2 en 3 Gepoold		Frequentie categorie
	Placebo N=242	300 mg N=412	
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Sinusitis	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen			
Hoofdpijn	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Artralgie	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Reactie op de injectieplaats*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Vaak
24 Weken	Omalizumabstudies 1 en 3 Gepoold		Frequentie categorie
	Placebo N=163	300 mg N=333	
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Bovenste luchtweginfectie	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Vaak

* Alhoewel er geen verschil van 2% met placebo was aangetoond, zijn reacties op de injectieplaats wel opgenomen, aangezien alle gevallen zijn beoordeeld als causaal gerelateerd aan de studiebehandeling.

In een 48 weken durende studie ontvingen 81 patiënten met CSU omalizumab 300 mg elke 4 weken (zie rubriek 5.1). Het veiligheidsprofiel van langetermijngebruik was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel zoals waargenomen in 24 weken durende studies bij CSU.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immuunsysteemaandoeningen

Voor verdere informatie, zie rubriek 4.4.

Anafylaxie

Anafylactische reacties waren zeldzaam in klinische studies. Echter, na een cumulatieve zoekopdracht in de veiligheidsdatabank is in postmarketinggegevens een totaal van 898 anafylaxiegevallen gevonden. Gebaseerd op een geschatte blootstelling van 566.923 patiëntenbehandelingsjaren resulteert dit in een meldingspercentage van ongeveer 0,20%.

Arteriële trombo-embolie (ATE)

In gecontroleerde klinische studies en tijdens interimanalyses van een observationele studie werd er een numerieke onevenwichtigheid in gevallen van ATE waargenomen. Het samengestelde eindpunt ATE werd gedefinieerd als beroerte, transient ischaemic attack (TIA), myocardinfarct, instabiele angina pectoris en cardiovasculaire sterfte (waaronder dood door onbekende oorzaak). Bij de uiteindelijke analyse van de observationele studie was de incidentie van ATE per 1.000 patiëntjaren 7,52 (115/15.286 patiëntjaren) voor met Xolair behandelde patiënten en 5,12 (51/9.963 patiëntjaren) voor controlepatiënten. In een multivariate analyse corrigerend voor aanwezige baseline cardiovasculaire risicofactoren was de hazard ratio 1,32 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,91-1,91). Bij een afzonderlijke analyse van samengevoegde klinische studies, die alle gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies die 8 weken of langer duurden omvatten, was de incidentie van ATE per 1.000 patiëntjaren 2,69 (5/1.856 patiëntjaren) voor met Xolair behandelde patiënten en 2,38 (4/1.680 patiëntjaren) voor placebo patiënten (rate ratio 1,13, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,24-5,71).

Trombocyten

In klinische studies hadden enkele patiënten een bloedplaatjestelling onder de ondergrens van het normale laboratoriuminterval. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van idiopathische trombocytopenie, waaronder ernstige gevallen, in het postmarketing kader.

Parasitaire infecties

Bij allergische patiënten met een chronisch hoog risico op worminfecties werd in een placebogecontroleerde studie een geringe toename waargenomen in infectiefrequentie bij gebruik van omalizumab, die statistisch niet significant was. Het verloop, de ernst en de reactie op behandeling van infecties bleven ongewijzigd (zie rubriek 4.4).

Systemische lupus erythematoses

In klinische studies en postmarketing zijn gevallen van systemische lupus erythematoses (SLE) gemeld bij patiënten met matige tot ernstige astma en CSU. De pathogenese van SLE is niet goed bekend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen maximaal verdraagbare dosis van Xolair vastgesteld. Enkelvoudige intraveneuze doses tot maximaal 4.000 mg zijn toegediend aan patiënten zonder aanwijzingen voor dosisbeperkende toxiciteiten. De hoogste cumulatieve dosis aan patiënten toegediend, was 44.000 mg over een periode van 20 weken en deze dosis heeft niet geleid tot ongunstige acute effecten.

Als er vermoeden is van een overdosis, dient de patiënt te worden gecontroleerd op afwijkende tekenen of symptomen. Medische behandeling dient te worden gezocht en op geschikte wijze ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen, andere systemische geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen, ATC-code: R03DX05

Allergisch astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

Werkingsmechanisme

Omalizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam vervaardigd met behulp van DNA-recombinatietechniek dat selectief bindt aan humaan immuunglobuline-E (IgE) en binding van IgE aan FcεRI (receptor met hoge affiniteit voor IgE) op basofielen en mestcellen voorkomt, waardoor de hoeveelheid vrij IgE, die beschikbaar is om een allergische cascade teweeg te brengen, vermindert. Het is een IgG1-kappa antilichaam dat humane raamwerkregio's (*framework regions*) bevat met complementair-bepalende domeinen van een murien moederantilichaam dat bindt aan IgE.

Behandeling met omalizumab bij atopische proefpersonen leidde tot een duidelijke vermindering van het aantal FcεRI-receptoren op basofielen. Omalizumab remt de IgE-gemedieerde ontsteking, zoals blijkt uit een verminderd aantal bloed- en weefsel-eosinofielen en verminderde ontstekingsmediatoren, waaronder IL-4, IL-5 en IL-13 door aangeboren, adaptieve en niet-immuuncellen.

Farmacodynamische effecten

Allergisch astma

De *in vitro* afgifte van histamine uit basofielen, geïsoleerd uit met omalizumab behandelde proefpersonen, na stimulatie met een allergeen, verminderde met ongeveer 90% in vergelijking tot de waarden voorafgaand aan behandeling.

In klinische studies bij patiënten met allergisch astma werden vrije IgE-serumspiegels op dosisafhankelijke wijze binnen een uur na de eerste dosis verlaagd en tussen doses gehandhaafd. Een jaar na stopzetten van het toedienen van omalizumab zijn de IgE-spiegels teruggekeerd naar het niveau van voor de behandeling, zonder dat rebound in IgE-spiegels werd waargenomen na volledige klaring van het geneesmiddel.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

In klinische onderzoeken bij patiënten met CRSwNP leidde de behandeling met omalizumab tot een verlaging van serumvrij IgE (ongeveer 95%) en een verhoging van totaal IgE in het serum, in dezelfde mate als waargenomen bij patiënten met allergisch astma. De totaal IgE-spiegels in serum stegen als gevolg van de vorming van omalizumab-IgE-complexen die een langzamere eliminatiesnelheid hebben in vergelijking met vrij IgE.

Chronische spontane urticaria (CSU)

Werkingsmechanisme

Omalizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam vervaardigd met behulp van DNA-recombinatietechniek dat selectief bindt aan humaan immuunglobuline-E (IgE) en vrije IgE-spiegels verlaagt. Het is een IgG1-kappa antilichaam dat humane raamwerkregio's (*framework regions*) bevat met complementair-bepalende domeinen van een murien moederantilichaam dat bindt aan IgE, gevolgd door downregulatie van IgE-receptoren (FcεRI) op cellen. Het is niet geheel duidelijk hoe dit leidt tot een verbetering van symptomen van CSU.

Farmacodynamische effecten

In klinische studies bij patiënten met CSU werd maximale onderdrukking van vrij IgE 3 dagen na de eerste subcutane dosis waargenomen. Na herhaalde dosering eens per 4 weken bleven de vrije IgE-serumspiegels vóór doseren stabiel in de periode tussen 12 en 24 weken behandeling. Na stopzetting van omalizumab stegen de vrije IgE-spiegels naar de spiegels van voor de behandeling gedurende een behandelingsvrije follow-upperiode van 16 weken.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Allergisch astma

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

De werkzaamheid en veiligheid van omalizumab werden aangetoond in een 28-weekse dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (studie 1) met 419 personen van 12-79 jaar met ernstig allergisch astma, die een verminderde longfunctie hadden (FEV₁ 40-80% van de voorspelde waarde) en die hun astmasymptomen slecht onder controle hadden ondanks behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroïden en een langwerkende bèta-2-agonist. Patiënten die in aanmerking kwamen, hadden last gehad van meervoudige astma-exacerbaties, waarvoor behandeling met systemische corticosteroïden noodzakelijk was, of waren in het jaar ervoor in het ziekenhuis opgenomen of op de eerstehulpafdeling geweest als gevolg van een ernstige astma-exacerbatie ondanks ononderbroken behandeling met hoge doses corticosteroïden en een langwerkende bèta-2-agonist. Omalizumab of placebo werden subcutaan toegediend als aanvullende therapie naast >1.000 microgram beclometasondipropionaat (of gelijkwaardig) plus een langwerkende bèta-2-agonist. Onderhoudsbehandelingen met orale corticosteroïden, theofylline en leukotriënenantagonisten waren toegestaan (resp. 22%, 27% en 35% van de patiënten).

Het aantal astma-exacerbaties over de behandelingsperiode, waarvoor rescue-behandeling met systemische corticosteroïden noodzakelijk was, vormde het primaire eindpunt. Omalizumab reduceerde het aantal astma-exacerbaties met 19% ($p = 0,153$). Verdere evaluaties die statistische significantie ($p < 0,05$) lieten zien in het voordeel van omalizumab omvatten reducties in ernstige exacerbaties (waarbij de longfunctie van de patiënt gereduceerd was tot minder dan 60% van de persoonlijke capaciteit en systemische corticosteroïden nodig waren) en aan astma gerelateerde spoedbezoeken (bestaande uit ziekenhuisopnamen, bezoeken aan eerstehulpafdelingen en niet-geplande doktersbezoeken), en verbeteringen in de algemene evaluatie door de arts op doeltreffendheid van de behandeling, astma gerelateerde kwaliteit van leven (AQL), astmasymptomen en longfunctie.

In een subgroepanalyse was het meer waarschijnlijk dat patiënten met een totaal IgE ≥ 76 IE/ml voor de behandeling een klinisch betekenisvol voordeel van omalizumab ervaarden. Bij deze patiënten in studie 1 reduceerde omalizumab het aantal astma-exacerbaties met 40% ($p = 0,002$). Daarnaast waren er meer patiënten die een klinische betekenisvolle respons hadden in de totaal IgE ≥ 76 IE/ml populatie door het omalizumab ernstig astma programma heen. Tabel 6 omvat de resultaten van de studie 1 populatie.

Tabel 6 Resultaten van studie 1

	Totale studie 1 populatie	
	Omalizumab	Placebo
	N=209	N=210
Astma-exacerbaties		
Aantal per patiënt per 28-weken periode	0,74	0,92
% reductie, p-waarde voor ratio van het aantal per patiënt	19,4%, p = 0,153	
Ernstige astma-exacerbaties		
Aantal per patiënt per 28-weken periode	0,24	0,48
% reductie, p-waarde voor ratio van het aantal per patiënt	50,1%, p = 0,002	
Spoedbezoeken		
Aantal per patiënt per 28-weken periode	0,24	0,43
% reductie, p-waarde voor ratio van het aantal per patiënt	43,9%, p = 0,038	
Algemene evaluatie door de arts		
% responders*	60,5%	42,8%
p-waarde**	<0,001	
AQL verbetering		
% patiënten ≥0,5 verbetering	60,8%	47,8%
p-waarde	0,008	
*	duidelijke verbetering of complete controle	
**	p-waarde voor de totale verdeling van de beoordeling	

In studie 2 werden de werkzaamheid en veiligheid van omalizumab onderzocht in een populatie met 312 personen met ernstig allergisch astma, die overeenkwam met de populatie in studie 1. Behandeling met omalizumab in deze open-label studie leidde tot een vermindering van 61% van het aantal klinisch significante astma-exacerbaties in vergelijking met de huidige astmabehandeling alleen.

In vier bijkomende grote placebogecontroleerde ondersteunende studies van 28 tot 52 weken met 1.722 volwassenen en adolescenten (studies 3, 4, 5 en 6) werden de werkzaamheid en veiligheid van omalizumab bij patiënten met ernstig persistent astma onderzocht. De meeste patiënten waren niet goed onder controle, maar kregen minder gelijktijdige astmamedicatie dan patiënten in studies 1 of 2. In studies 3-5 vormden exacerbaties het primaire eindpunt, terwijl in studie 6 hoofdzakelijk besparing van inhalatiecorticosteroiden werd onderzocht.

In studie 3, 4 en 5 hadden patiënten behandeld met omalizumab reducties van het aantal astma-exacerbaties van respectievelijk 37,5% (p=0,027), 40,3% (p<0,001) en 57,6% (p<0,001) in vergelijking met placebo.

In studie 6 waren significant meer ernstige allergische astmapatiënten op omalizumab in staat om hun fluticasondosis te verlagen tot ≤ 500 microgram per dag zonder verslechtering van de astmacontrole (60,3%) vergeleken met de placebogroep (45,8%, p<0,05).

Scores voor kwaliteit van leven werden gemeten met behulp van de Juniper's astma gerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst. Voor alle zes studies was er een statistisch significante verbetering in

de scores voor kwaliteit van leven vanaf de aanvang voor de omalizumab patiënten in vergelijking met de placebo- of controlegroep.

Algemene evaluatie door de arts op doeltreffendheid van de behandeling:

In vijf van de hierboven beschreven studies werd de algemene evaluatie door de arts gemeten als een brede maat voor astmacontrole uitgevoerd door de behandelende arts. De arts kon rekening houden met PEF (expiratoire piekstroom), symptomen overdag en 's nachts, gebruik van "rescue"-geneesmiddel, spirometrie en exacerbaties. In alle vijf studies oordeelde men dat een statistisch significant groter aantal van de patiënten op omalizumab ofwel een duidelijke verbetering van hun astma bereikt hadden of hun astma volledig onder controle hadden ten opzichte van placebo.

Kinderen van 6 tot 12 jaar

De primaire onderbouwing voor veiligheid en werkzaamheid van omalizumab in de leeftijdsgroep 6 tot 12 jaar is afkomstig van één gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter studie (studie 7).

Studie 7 was een placebogecontroleerde studie met een specifieke patiëntensubgroep (N=235), zoals gedefinieerd in de huidige indicatie, die werden behandeld met hoge dosis inhalatiecorticosteroïden (≥ 500 µg/dag fluticason-equivalent) plus langwerkend bèta-agonist.

Een klinisch significante exacerbatie werd gedefinieerd als een verslechtering van de astmasymptomen naar het klinische oordeel van de onderzoeker, waarvoor een verdubbeling van de uitgangsdosering van inhalatiecorticosteroïden voor ten minste 3 dagen en/of behandeling met systemische (oraal of intraveneus) "rescue"-corticosteroïden voor ten minste 3 dagen vereist is.

In de specifieke patiëntensubgroep op hoge dosis inhalatiecorticosteroïden, had de omalizumab-groep een statistisch significant lager aantal klinisch relevante astma-exacerbaties in vergelijking met de placebogroep. Na 24 weken gaf het verschil in aantal tussen de behandelgroepen een verlaging van 34% (ratio van het aantal 0,662, $p = 0,047$) weer voor omalizumab-patiënten ten opzichte van placebo. In de tweede dubbelblinde 28 weken durende behandelingsperiode gaf het verschil in aantal tussen de behandelgroepen een verlaging van 63% (ratio van het aantal 0,37, $p < 0,001$) weer voor omalizumab-patiënten ten opzichte van placebo.

Tijdens de 52-weeken durende dubbelblinde behandelingsperiode (met inbegrip van de 24 weken durende fase van corticosteroïden in vaste dosis en de 28 weken durende corticosteroïd aanpassingsfase) gaven de verschillen in aantallen tussen de behandelgroepen een relatieve verlaging van 50% (ratio van het aantal 0,504, $p < 0,001$) in exacerbaties voor omalizumab-patiënten.

De omalizumab-groep had meer afnames in gebruik van bèta-agonist "rescue"-geneesmiddel in vergelijking met de placebogroep aan het einde van de 52 weken durende behandelingsperiode, hoewel het verschil tussen de behandelingsgroepen niet statistisch significant was. Voor de totale evaluatie van behandelingsdoeltreffendheid aan het einde van de 52 weken durende dubbelblinde behandelingsperiode in de subgroep van ernstige patiënten op hoge dosis inhalatiecorticosteroïden plus langwerkende bèta-agonisten, was het patiëntenaandeel met een "uitstekende" behandelingsdoeltreffendheid groter, en de patiëntenaandelen met "matige" of "slechte" behandelingsdoeltreffendheid waren kleiner in de omalizumab-groep dan in de placebogroep, het verschil tussen de groepen was statistisch significant ($p < 0,001$), terwijl er geen verschillen waren in de subjectieve scores voor kwaliteit van leven tussen de omalizumab- en placebogroepen.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

De veiligheid en werkzaamheid van omalizumab werden onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met CRSwNP (tabel 8). Patiënten kregen subcutaan elke 2 of 4 weken omalizumab of placebo (zie rubriek 4.2). Alle patiënten kregen gedurende de hele studie intranasale mometasontherapie. Eerdere sino-nasale chirurgie of eerder gebruik van systemische corticosteroïden waren niet vereist voor inclusie in de onderzoeken. Patiënten kregen gedurende 24 weken omalizumab of placebo, gevolgd door een follow-up-periode van

4 weken. Demografische gegevens en baseline-kenmerken, inclusief allergische comorbiditeiten, worden beschreven in tabel 7.

Tabel 7 Demografische gegevens en baseline-kenmerken van onderzoeken bij neuspoliepen

Parameter	Neuspolieponderzoek 1 N=138	Neuspolieponderzoek 2 N=127
Gemiddelde leeftijd (jaren) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% Man	63,8	65,4
Patiënten die het afgelopen jaar systemische corticosteroïden hebben gebruikt (%)	18,8	26,0
Bilaterale endoscopische neuspoliepscore ('nasal polyp score' NPS): gemiddelde (SD), bereik 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Neuscongestiescore (NCS): gemiddelde (SD), bereik 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Score van reukzin: gemiddelde (SD), bereik 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
SNOT-22 totale score: gemiddelde (SD) bereik 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Bloed eosinofielen (cellen/ μ l): gemiddelde (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Totaal IgE IE/ml: gemiddelde (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
Mild (%)	37,8	32,5
Matig (%)	58,1	58,4
Ernstig (%)	4,1	9,1
Door aspirine verergerde respiratoire aandoening (AERD) (%)	19,6	35,4
Allergische rhinitis	43,5	42,5

AERD = Aspirin Exacerbated Respiratory Disease; SD = standaarddeviatie; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test 22 Vragenlijst; IgE = Immunoglobuline E; IE = internationale eenheden. Voor NPS, NCS, en SNOT-22 duiden hogere scores op een grotere ernst van de ziekte.

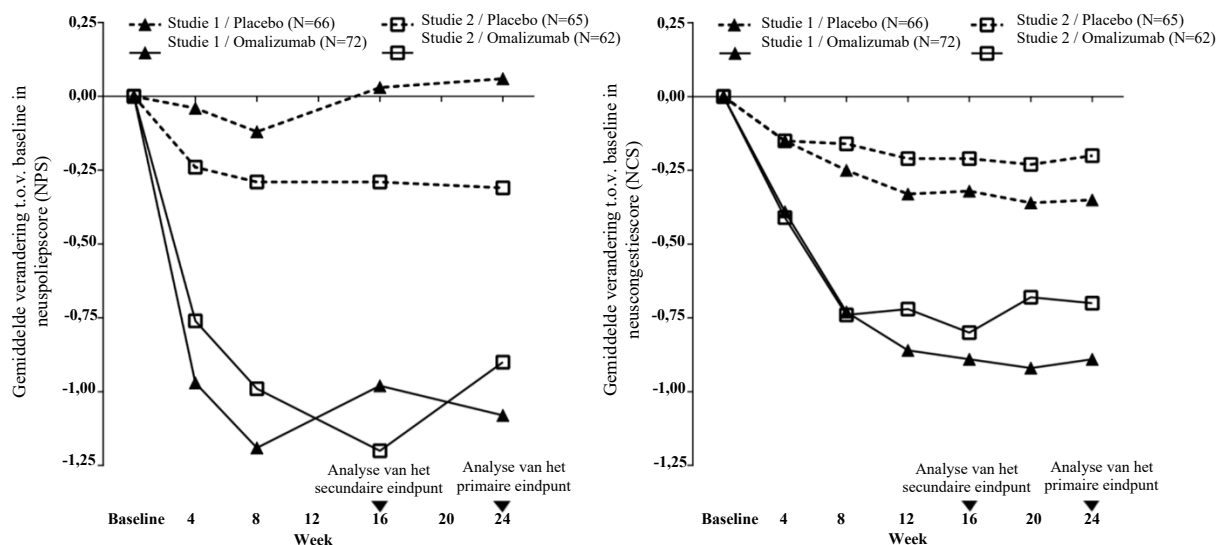
De co-primaire eindpunten waren de bilaterale de neuspoliepscore (NPS) en de gemiddelde dagelijkse score voor de neuscongestiescore (NCS) in week 24. In beide neuspolieponderzoeken 1 en 2 hadden patiënten die omalizumab kregen statisch significante grotere verbeteringen van de NPS in week 24 en wekelijkse gemiddelde NCS ten opzichte van baseline dan patiënten die placebo kregen. Resultaten van de neuspolieponderzoeken 1 en 2 zijn weergegeven in tabel 8.

Tabel 8 Verandering ten opzichte van baseline in week 24 in klinische scores van neuspolieponderzoek 1, neuspolieponderzoek 2 en gepoolde gegevens

	Neuspoliep- onderzoek 1		Neuspoliep- onderzoek 2		Neuspoliep gepoolde resultaten	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Neuspoliepscore						
Gemiddelde op baseline	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Verandering van kleinste-kwadratengemiddelde in week 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Verschil (95% BI)	-1,14 (-1,59; -0,69)		-0,59 (-1,05; -0,12)		-0,86 (-1,18; -0,54)	
p-waarde	<0,0001		0,0140		<0,0001	
7-daags gemiddelde van de dagelijkse neuscongestiescore						
Gemiddelde op baseline	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Verandering van kleinste-kwadratengemiddelde in week 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Verschil (95% BI)	-0,55 (-0,84; -0,25)		-0,50 (-0,80; -0,19)		-0,52 (-0,73; -0,31)	
p-waarde	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Gemiddelde op baseline	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Verandering van kleinste-kwadratengemiddelde in week 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Verschil (95% BI)	-1,91 (-2,85; -0,96)		-2,09 (-3,00; -1,18)		-1,98 (-2,63; -1,33)	
p-waarde	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Gemiddelde op baseline	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Verandering van kleinste-kwadratengemiddelde in week 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Verschil (95% BI)	-16,12 (-21,86; -10,38)		-15,04 (-21,26; -8,82)		-15,36 (-19,57; -11,16)	
p-waarde (MID = 8.9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Gemiddelde op baseline	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Verandering van kleinste-kwadratengemiddelde in week 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Verschil (95% BI)	3.81 (1,38; 6,24)		3,86 (1,57; 6,15)		3,84 (2,17; 5,51)	
p-waarde	0,0024		0,0011		<0,0001	

BI = betrouwbaarheidsinterval; TNSS = Totale nasale symptoomscore; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test 22 Vragenlijst; UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test; MID = minimaal belangrijk verschil 'minimal important difference'.

Figuur 1 Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in neuscongestiescore en gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in neuspoliepscore per behandelingsgroep in neuspolieponderzoek 1 en onderzoek 2



In een vooraf gespecificeerde gepoolde analyse van rescue-behandeling (systemische corticosteroïden gedurende ≥ 3 opeenvolgende dagen of nasale polypectomie) tijdens de behandelingsperiode van 24 weken, was het aantal patiënten dat een rescue-behandeling nodig had lager bij omalizumab vergeleken met placebo (2,3% versus 6,2% respectievelijk). De odds-ratio van een rescue-behandeling bij omalizumab in vergelijking met placebo was 0,38 (95% BI: 0,10; 1,49). In geen van beide onderzoeken werden sinonasale operaties gemeld.

De werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van omalizumab bij patiënten met CRSwNP die hadden deelgenomen aan neuspoliepen-onderzoeken 1 en 2 werden beoordeeld in een open-label extensieonderzoek. Effectiviteitsdata uit dit onderzoek suggereren dat het klinische voordeel dat werd opgeleverd in week 24 aanhield tot week 52. Veiligheidsdata kwamen over het algemeen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van omalizumab.

Chronische spontane urticaria (CSU)

De werkzaamheid en veiligheid van omalizumab werden aangetoond in twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III-studies (studie 1 en 2) bij patiënten met CSU die symptomatisch bleven ondanks behandeling met H1-antihistaminica met de goedgekeurde dosering. In een derde studie (studie 3) werd primair de veiligheid van omalizumab onderzocht bij patiënten met CSU die symptomatisch bleven ondanks behandeling met H1-antihistaminica tot maximaal vier maal de goedgekeurde dosering en H2-antihistaminica en/of behandeling met LTRA. De drie studies includeerden 975 patiënten in de leeftijd tussen 12 en 75 jaar (gemiddelde leeftijd 42,3 jaar; 39 patiënten 12-17 jaar, 54 patiënten ≥ 65 jaar; 259 mannen en 716 vrouwen). Bij alle patiënten moest de controle van de symptomen onvoldoende zijn, zoals vastgesteld middels een dagelijkse Urticaria Activiteit Score gedurende een week (UAS7, schaal 0-42) van ≥ 16 en een weekscore voor de ernst van de jeuk (wat een onderdeel is van de UAS7; schaal 0-21) van ≥ 8 in de 7 dagen voorafgaand aan randomisatie, ondanks het voorafgaand gebruik van een antihistaminicum gedurende ten minste 2 weken.

In studies 1 en 2 hadden de patiënten een gemiddelde weekscore voor de ernst van de jeuk tussen 13,7 en 14,5 als uitgangswaarde en een gemiddelde UAS7 score van respectievelijk 29,5 en 31,7. De patiënten in veiligheidsstudie 3 hadden een gemiddelde weekscore voor de ernst van de jeuk van 13,8 en een gemiddelde UAS7 score van 31,2 als uitgangswaarde. In alle drie de studies gebruikten de patiënten gemiddeld 4 tot 6 geneesmiddelen (waaronder H1-antihistaminica) voor symptomen van CSU voorafgaand aan studie-inclusie. Patiënten kregen 75 mg, 150 mg of 300 mg omalizumab of

placebo middels subcutane injectie iedere 4 weken gedurende 24 en 12 weken in respectievelijk studie 1 en studie 2 en 300 mg of placebo middels subcutane injectie iedere 4 weken gedurende 24 weken in studie 3. Alle studies hadden een behandelingsvrije follow-upperiode van 16 weken.

Het primaire eindpunt was het verschil tussen de uitgangswaarde en week 12 in de weekscore voor de ernst van de jeuk. Bij 300 mg omalizumab nam de weekscore voor de ernst van de jeuk af met 8,55 tot 9,77 ($p < 0.0001$) vergeleken met een afname van 3,63 tot 5,14 bij placebo (zie Tabel 9). Statistisch significante resultaten werden verder gevonden in de responspercentages voor UAS7 $\leq$ 6 (op week 12), die hoger waren voor de 300 mg behandelingsgroepen, variërend van 52-66% ($p < 0,0001$) vergeleken met 11-19% voor de placebogroepen, en een complete respons (UAS7=0) werd bereikt bij 34-44% ($p < 0,0001$) van de patiënten behandeld met 300 mg vergeleken met 5-9% van de patiënten in de placebogroepen. Patiënten in de 300 mg behandelingsgroepen bereikten het hoogste gemiddelde percentage dagen zonder angio-oedeem van week 4 tot week 12 (91,0-96,1%; $p < 0.001$) vergeleken met de placebogroepen (88,1-89,2%). Het gemiddelde verschil tussen de uitgangswaarde en week 12 in de totale DLQI was groter ($p < 0,001$) voor de 300 mg behandelingsgroepen dan voor placebo, waarbij de verbetering varieerde van 9,7-10,3 punten vergeleken met 5,1-6,1 punten voor de bijbehorende placebogroepen.

Tabel 9 Verschil tussen de uitgangswaarde en week 12 in de weekscore voor de ernst van de jeuk, studies 1, 2 en 3 (mITT populatie*)

	Placebo	Omalizumab 300 mg
Studie 1		
N	80	81
Gemiddelde (SD)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Vershil in LS gemiddelden vs. placebo ¹	-	-5,80
95% BI voor het verschil	-	-7,49, -4,10
P-waarde vs. placebo ²	-	<0,0001
Studie 2		
N	79	79
Gemiddelde (SD)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Vershil in LS gemiddelden vs. placebo ¹	-	-4,81
95% BI voor het verschil	-	-6,49, -3,13
P-waarde vs. placebo ²	-	<0,0001
Studie 3		
N	83	252
Gemiddelde (SD)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Vershil in LS gemiddelden vs. placebo ¹	-	-4,52
95% BI voor het verschil	-	-5,97, -3,08
P-waarde vs. placebo ²	-	<0,0001

*Gemodificeerde intent-to-treat (mITT) populatie: omvatte alle patiënten die waren gerandomiseerd en die ten minste één dosis studiegeneesmiddel kregen.

BOCF (Baseline Observation Carried Forward) werd gebruikt om ontbrekende gegevens aan te vullen.

¹ Het kleinste kwadraten (LS) gemiddelde werd geschat middels een ANCOVA model. De strata waren de uitgangswaarde van de weekscore voor de ernst van de jeuk (<13 vs. $\geq$ 13) en het gewicht bij aanvang (<80 kg vs. $\geq$ 80 kg).

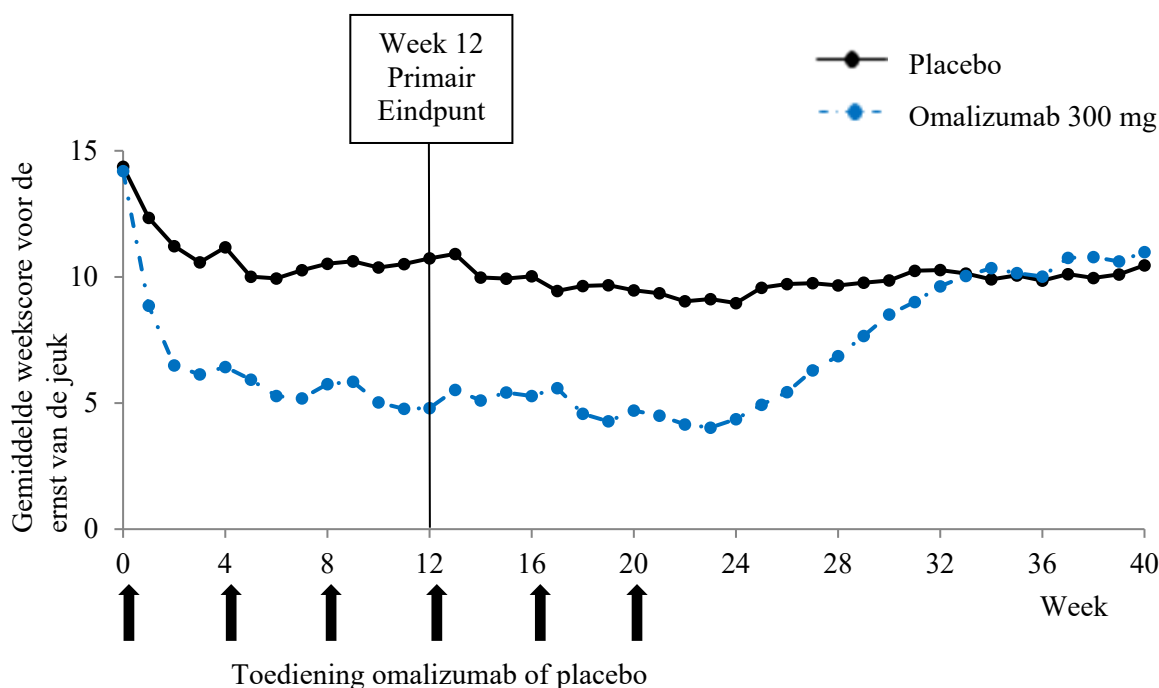
² p-waarde is verkregen uit de ANCOVA t-test.

Figuur 2 geeft de gemiddelde weekscore voor de ernst van de jeuk in de tijd weer van studie 1. De gemiddelde weekscores voor de ernst van de jeuk waren significant afgenomen met een maximaal

effect rond week 12 dat aanhield gedurende de behandelingsperiode van 24 weken. De resultaten waren vergelijkbaar in studie 3.

In alle drie de studies nam de gemiddelde weekscore voor de ernst van de jeuk geleidelijk toe tijdens de behandelingsvrije follow-upperiode van 16 weken, wat in overeenstemming was met het terugkomen van de symptomen. De gemiddelde waarden aan het eind van de follow-upperiode waren gelijk aan de placebogroep, maar waren lager dan de respectievelijke gemiddelde uitgangswaarden.

Figuur 2 Gemiddelde weekscore voor de ernst van de jeuk in de tijd, studie 1 (mITT populatie)



BOCF=baseline observation carried forward; mITT=gemodificeerde intention-to-treat populatie

De mate van werkzaamheid waargenomen na 24 weken behandeling was vergelijkbaar met die waargenomen na 12 weken:

In de studies 1 en 3 was bij 300 mg de gemiddelde afname van de weekscore voor de ernst van de jeuk ten opzichte van de uitgangswaarde respectievelijk 9,8 en 8,6, het percentage patiënten met $UAS7 \leq 6$ respectievelijk 61,7% en 55,6%, en het percentage patiënten met een complete respons ($UAS7=0$) respectievelijk 48,1% en 42,5% (alle $p < 0,0001$ vergeleken met placebo).

Gegevens uit klinische studies bij adolescenten (12 tot en met 17 jaar) omvatte in totaal 39 patiënten, van wie 11 patiënten de 300 mg dosis kregen. Resultaten met de 300 mg dosis zijn beschikbaar voor 9 patiënten op week 12 en 6 patiënten op week 24 en laten een vergelijkbare hoge mate van respons op de behandeling met omalizumab zien vergeleken met de volwassen populatie. Het gemiddelde verschil ten opzichte van de uitgangswaarde in de weekscore voor de ernst van de jeuk nam af met 8,25 op week 12 en met 8,95 op week 24. De responspercentages waren 33% op week 12 en 67% op week 24 voor $UAS7=0$, en 56% op week 12 en 67% op week 24 voor $UAS7 \leq 6$.

In een 48 weken durende studie werden 206 patiënten tussen 12 en 75 jaar geïnccludeerd in een 24 weken durende open-label behandelingsperiode van omalizumab 300 mg elke 4 weken. Patiënten die in deze open-label periode op de behandeling reageerden, werden vervolgens gerandomiseerd om aanvullend elke 4 weken omalizumab 300 mg (81 patiënten) of placebo (53 patiënten) te krijgen gedurende 24 weken.

Van de patiënten die de behandeling met omalizumab gedurende 48 weken bleven ontvangen, ervoer 21% klinische verslechtering ($UAS7$ -score ≥ 12 gedurende ten minste 2 opeenvolgende weken na

randomisatie tussen week 24 en 48), versus 60,4% van degenen die in week 48 met placebo werden behandeld (verschil -39,4%, $p < 0,0001$, 95% BI: -54,5%, -22,5%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van omalizumab is onderzocht bij volwassen en adolescente patiënten met allergisch astma alsook bij volwassen patiënten met CRSwNP, en volwassen en adolescente patiënten met CSU. De algemene farmacokinetische kenmerken van omalizumab zijn vergelijkbaar in beide patiëntenpopulaties.

Absorptie

De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van omalizumab na subcutane toediening is 62%. Na een enkelvoudige subcutane dosis aan volwassen en adolescente patiënten met astma of CSU werd omalizumab traag geabsorbeerd en werden piekconcentraties in het serum na gemiddeld 6-8 dagen bereikt. Na meervoudige doses omalizumab waren de oppervlaktes onder de serumconcentratie-versus-tijd-curve van dag 0 tot dag 14 bij steady state tot 6 maal groter dan die na de eerste dosis bij patiënten met astma.

De farmacokinetiek van omalizumab is lineair bij doses hoger dan 0,5 mg/kg. Na doses van 75 mg, 150 mg of 300 mg iedere 4 weken bij patiënten met CSU stegen de dalserumconcentraties van omalizumab evenredig met de hoogte van de dosis.

Toediening van Xolair geproduceerd als een gelyofiliseerde of vloeibare formulering resulteerde in vergelijkbare serumconcentratie-tijdsprofielen van omalizumab.

Distributie

In vitro vormt omalizumab complexen van beperkte omvang met IgE. Neerslaande complexen en complexen groter dan één miljoen Dalton in molecuulgewicht worden *in vitro* of *in vivo* niet waargenomen. Op basis van populatiefarmacokinetiek was de distributie van omalizumab vergelijkbaar bij patiënten met allergisch astma en patiënten met CSU. Het schijnbare distributievolume bij patiënten met astma na subcutane toediening was 78 ± 32 ml/kg.

Eliminatie

Bij de klaring van omalizumab zijn zowel IgG-klaringsprocessen betrokken als klaring via specifieke binding en complexvorming met het target-ligand, IgE. Lever eliminatie van IgG omvat afbraak in het reticulo-endotheliaal systeem en endotheelcellen. Intact IgG wordt ook in gal uitgescheiden. Bij astmapatiënten was de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van omalizumab in het serum 26 dagen waarbij de schijnbare klaring gemiddeld $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dag was. Verdubbeling van het lichaamsgewicht leverde ongeveer een verdubbeling van de schijnbare klaring op. Gebaseerd op populatiefarmacokinetieksimulaties bij patiënten met CSU was de eliminatiehalfwaardetijd van omalizumab in het serum bij steady state gemiddeld 24 dagen en de schijnbare klaring bij steady state was 3,0 ml/kg/dag voor een patiënt met een gewicht van 80 kg.

Kenmerken van patiëntenpopulaties

Leeftijd, ras/ethniciteit, geslacht, Body Mass Index

Patiënten met allergisch astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

De populatie farmacokinetiek van omalizumab werd geanalyseerd om de effecten van demografische kenmerken te evalueren. Uit analyse van deze beperkte gegevens blijkt dat er geen dosisaanpassingen nodig zijn in relatie tot leeftijd (6-76 jaar voor patiënten met allergisch astma; 18 tot 75 jaar voor patiënten met CRSwNP), ras/ethniciteit, geslacht of body mass index (zie rubriek 4.2).

Patiënten met CSU

De effecten van demografische kenmerken en andere factoren op de blootstelling aan omalizumab werden onderzocht op basis van populatiefarmacokinetiek. Daarnaast werden covariabele effecten beoordeeld door de relatie te analyseren tussen omalizumabconcentraties en klinische responsen. Deze analyses suggereren dat er geen dosisaanpassingen nodig zijn bij patiënten met CSU in relatie tot leeftijd (12-75 jaar), ras/etniciteit, geslacht, lichaamsgewicht, body mass index, de IgE-uitgangswaarde, anti-FcεRI autoantilichamen of gelijktijdig gebruik van H2-antihistaminica of LTRA's.

Nier- en leverinsufficiëntie

Er zijn geen farmacokinetische of farmacodynamische gegevens over patiënten met allergisch astma of CSU met nier- of leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De veiligheid van omalizumab is bestudeerd in cynomolgus-aper, omdat omalizumab met dezelfde affiniteit bindt aan cynomolgus en menselijk IgE. Er zijn antilichamen voor omalizumab waargenomen bij sommige apen na herhaalde subcutane of intraveneuze toediening. Maar er werd geen duidelijke toxiciteit gezien zoals immuuncomplex-gemedieerde ziekten of complementafhankelijke cytotoxiciteit. Er waren geen aanwijzingen voor een anafylactische reactie als gevolg van mestceldegranulatie bij cynomolgus-aper.

Chronische toediening van omalizumab in doses van maximaal 250 mg/kg (ten minste 14 keer zoveel als de hoogste aanbevolen klinische dosis in mg/kg volgens de tabel met aanbevolen doseringen) werd goed verdragen door niet-humane primaten (zowel volwassen als onvolwassen dieren), met uitzondering van een dosisgerelateerde en leeftijdsafhankelijke afname in bloedplaatjes, waarbij jongere dieren gevoeliger bleken. De serumconcentratie die nodig is om een verlaging van 50% in bloedplaatjes te verkrijgen vanaf aanvangswaarde bij volwassen cynomolgus-aper, was ruwweg 4 tot 20 keer hoger dan de verwachte maximale klinische serumconcentraties. Daarnaast werden bij cynomolgus-aper acute bloedingen en ontstekingen waargenomen op de injectieplaatsen.

Er zijn geen formele carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd met omalizumab.

Bij reproductiestudies bij cynomolgus-aper veroorzaakten subcutane doses tot maximaal 75 mg/kg per week (ten minste 8 keer zoveel als de hoogste aanbevolen klinische dosis in mg/kg gedurende een periode van 4 weken) geen maternale toxiciteit, embryotoxiciteit of teratogeniciteit bij toediening tijdens organogenese en hadden ook geen nadelige invloed op foetale of neonatale groei bij toediening tijdens late zwangerschap, bevalling en borstvoeding.

Omalizumab wordt uitgescheiden in de moedermelk van cynomolgus-aper. Omalizumabspiegels in melk vormden 0,15% van de maternale serumconcentratie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Argininehydrochloride
Histidinehydrochloridemonohydraat
Histidine
Polysorbaat 20
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

Het product kan bij een temperatuur van 25°C worden bewaard gedurende een periode van in totaal 48 uur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (26-gauge gefixeerde naald, paarse spuitbeschermer)

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit wordt geleverd als 1 ml oplossing in een voorgevulde spuitcilinder (type I glas) met 26-gauge gefixeerde naald (roestvrij staal), (type I) zuigerstop en naalddop.

Verpakkingsgrootten: verpakkingen bevat 1 voorgevulde spuit, en multiverpakkingen bevatten 4 (4 x 1); 6 (6 x 1) of 10 (10 x 1) voorgevulde spuiten.

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (27-gauge gefixeerde naald, paarse zuiger)

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit wordt geleverd als 1 ml oplossing in een voorgevulde spuitcilinder (type I glas) met 27-gauge gefixeerde naald (roestvrij staal), (type I) zuigerstop en naalddop.

Verpakkingsgrootten: verpakkingen bevatten 1 voorgevulde spuit, en multiverpakkingen bevatten 3 (3 x 1) of 6 (6 x 1) voorgevulde spuiten.

Xolair 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Xolair 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit wordt geleverd als 2 ml oplossing in een voorgevulde spuitcilinder (type I glas) met 27-gauge gefixeerde naald (roestvrij staal), (type I) zuigerstop en naalddop.

Verpakkingsgrootten: verpakkingen bevatten 1 voorgevulde spuit, en multiverpakkingen bevatten 3 (3 x 1) of 6 (6 x 1) voorgevulde spuiten.

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen wordt geleverd als 1 ml oplossing in een voorgevulde pencilinder (type I glas) met 27-gauge gefixeerde naald (roestvrij staal), (type I) zuigerstop en naalddop.

Verpakkingsgrootten: verpakkingen bevatten 1 voorgevulde pen, en multiverpakkingen bevatten 3 (3 x 1), 6 (6 x 1) of 10 (10 x 1) voorgevulde pennen.

Xolair 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Xolair 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen wordt geleverd als 2 ml oplossing in een voorgevulde pencilinder (type I glas) met 27-gauge gefixeerde naald (roestvrij staal), (type I) zuigerstop en naalddop.

Verpakkingsgrootten: verpakkingen bevatten 1 voorgevulde pen, en multiverpakkingen bevatten 3 (3 x 1) of 6 (6 x 1) voorgevulde pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voorgevulde spuit

De voorgevulde spuit is voor eenmalig en individueel gebruik. Hij moet 30 minuten voor het injecteren uit de koelkast worden gehaald om hem op kamertemperatuur te laten komen.

Voorgevulde pen

De voorgevulde pen is voor eenmalig en individueel gebruik. Hij moet 30 minuten voor het injecteren uit de koelkast worden gehaald om hem op kamertemperatuur te laten komen.

Wegwerp instructies

Gooi de gebruikte spuit of pen onmiddellijk na gebruik weg in een naaldencontainer.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/05/319/008
EU/1/05/319/009
EU/1/05/319/010
EU/1/05/319/011
EU/1/05/319/024
EU/1/05/319/025
EU/1/05/319/026
EU/1/05/319/033
EU/1/05/319/034
EU/1/05/319/035

Xolair 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

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

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

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

Xolair 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 oktober 2005
Datum van laatste verlenging: 22 juni 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolair 75 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon bevat 75 mg omalizumab*.

Na oplossen bevat één injectieflacon 125 mg/ml omalizumab (75 mg in 0,6 ml).

*Omalizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam geproduceerd in een zoogdiercellijn van een Chinese hamsterovarium (CHO) met behulp van DNA-recombinatietechniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder: wit tot gebroken wit lyofilisaat

Oplosmiddel: heldere en kleurloze oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Allergisch astma

Xolair is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen (6 tot 12 jaar).

Xolair behandeling dient alleen te worden overwogen voor patiënten met overtuigend IgE (immunoglobuline E)-gemedieerd astma (zie rubriek 4.2).

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)

Xolair is geïndiceerd als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij patiënten met ernstig persistent allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of *in vitro* reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero-allergeen en die een verminderde longfunctie hebben (FEV1 < 80%) alsook overdag regelmatig symptomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroïden, plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist.

Kinderen (6 tot 12 jaar)

Xolair is geïndiceerd als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij patiënten met ernstig persistent allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of *in vitro* reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero-allergeen en overdag regelmatig symptomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroïden, plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen ('Chronic rhinosinusitis with nasal polyps' CRSwNP)

Xolair is geïndiceerd als aanvullende therapie met intranasale corticosteroïden (INC) voor de behandeling van volwassenen (18 jaar en ouder) met ernstige CRSwNP voor wie therapie met INC onvoldoende controle over de ziekte geeft.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling moet worden gestart door artsen die ervaring hebben in het stellen van de diagnose en de behandeling van ernstig persistent astma of ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP).

Dosering

De dosering voor allergisch astma en CRSwNP volgt dezelfde doseringsprincipes. De geschikte dosis en frequentie van omalizumab voor deze aandoeningen wordt bepaald aan de hand van de aanvangswaarde van het IgE (IE/ml), die wordt gemeten vóór aanvang van de behandeling, en het lichaamsgewicht (kg). Vóór de toediening van de eerste dosis dient het IgE-gehalte van de patiënten te worden vastgesteld met behulp van een willekeurige commerciële test om het totaal serum-IgE te meten ter bepaling van de dosis. Op basis van deze metingen zou 75 tot 600 mg omalizumab in 1 tot 4 injecties nodig kunnen zijn voor elke toediening.

Bij patiënten met allergisch astma met een IgE op baseline lager dan 76 IE/ml is het minder waarschijnlijk dat zij voordeel ervaren (zie rubriek 5.1). Voorschrijvende artsen moeten zich ervan verzekeren dat volwassenen en adolescenten met een IgE lager dan 76 IE/ml en kinderen (6 tot 12 jaar) met een IgE lager dan 200 IE/ml een onmiskenbare *in vitro* reactiviteit (RAST) hebben op een permanent aanwezig allergeen voordat met de behandeling gestart wordt.

Zie tabel 1 voor een conversie-overzicht en tabellen 2 en 3 voor overzichten van de dosisbepaling.

Patiënten met aanvangswaarden van het IgE-gehalte of een lichaamsgewicht in kilogram, die buiten de limieten van de dosistabel vallen, mogen omalizumab niet krijgen.

De maximaal aanbevolen dosis is 600 mg omalizumab iedere twee weken.

Tabel 1 Conversie van dosis naar aantal injectieflacons, aantal injecties en totaal injectievolume voor iedere toediening

Dosis (mg)	Aantal injectieflacons		Aantal injecties	Totaal injectievolume (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 = maximaal geleverd volume per injectieflacon (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = maximaal geleverd volume per injectieflacon (Xolair 150 mg).

^c of gebruik 0,6 ml uit een injectieflacon van 150 mg.

Tabel 2 TOEDIENING IEDERE 4 WEKEN. Omalizumab-doses (milligrammen per dosis) toegediend via subcutane injectie iedere 4 weken

Aanvang s-waarde IgE (IE/ml)	Lichaamsgewicht (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										TOEDIENING IEDERE 2 WEKEN: ZIE TABEL 3
>1.000- 1.100										

* Lichaamsgewicht onder 30 kg is niet onderzocht in de hoofdstudies voor CRSwNP.

Tabel 3 TOEDIENING IEDERE 2 WEKEN. Omalizumab-doses (milligrammen per dosis) toegediend via subcutane injectie iedere 2 weken

	Lichaamsgewicht (kg)									
Aanvangs-waarde IgE (IE/ml)	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	TOEDIENING IEDERE 4 WEKEN: ZIE TABEL 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400								450	525	
>400-500						375	375	525	600	
>500-600					375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1.000	225	300	375	450	525	600				
>1.000-1.100	225	300	375	450	600					
>1.100-1.200	300	300	450	525	600	Onvoldoende gegevens voor dosisaanbeveling				
>1.200-1.300	300	375	450	525						
>1.300-1.500	300	375	525	600						

* Lichaamsgewicht onder 30 kg was niet onderzocht in de hoofdstudies voor CRSwNP.

Behandelduur, opvolging en dosisaanpassingen

Allergisch astma

Xolair is bedoeld voor een langetermijnbehandeling. Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat het ten minste 12-16 weken duurt voordat de doeltreffendheid is. 16 weken na starten van een behandeling met Xolair dienen patiënten te worden gecontroleerd door hun arts om de doeltreffendheid van de behandeling vast te stellen voordat volgende injecties worden toegediend. De beslissing om de behandeling voort te zetten, na week 16 of op een later tijdstip, dient te worden gebaseerd op het antwoord op de vraag of er een duidelijke verbetering in de totale astmacontrole te zien is (zie rubriek 5.1, Algemene evaluatie door de arts op doeltreffendheid van de behandeling).

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

In klinische onderzoeken naar CRSwNP werden na 4 weken veranderingen in de neuspoliepscore (NPS) en neuscongestiescore (NCS) waargenomen. De noodzaak om therapie voort te zetten moet periodiek worden herbeoordeeld op basis van de ernst van de ziekte van de patiënt en de mate van symptoomcontrole.

Allergisch astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

Stopzetten van de omalizumab behandeling zorgt doorgaans opnieuw voor verhoogde vrije IgE-gehalten en daarmee geassocieerde symptomen tot gevolg. Totaal IgE-gehalten zijn gedurende de behandeling verhoogd en blijven verhoogd tot een jaar na stopzetten van de behandeling. Daarom kan het opnieuw bepalen van IgE-gehalten gedurende een behandeling met omalizumab niet worden gebruikt als richtlijn bij de dosisbepaling. De dosisbepaling na onderbrekingen van de behandeling gedurende minder dan een jaar dient te worden gebaseerd op serum-IgE-gehalten, die zijn vastgesteld bij de initiële dosisbepaling. Totaal serum-IgE-gehalten kunnen opnieuw worden bepaald ten behoeve van de dosisbepaling als een behandeling gedurende langer dan een jaar is onderbroken.

Doses dienen te worden aangepast bij significante veranderingen in lichaamsgewicht (zie tabellen 2 en 3).

Speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van omalizumab bij patiënten ouder dan 65 jaar, maar er zijn geen aanwijzingen dat oudere patiënten een andere dosis nodig hebben dan jongere volwassen patiënten.

Nier- of leverstoornis

Er zijn geen studies uitgevoerd waarbij het effect van een verminderde nier- of leverfunctie op de farmacokinetiek van omalizumab is bestudeerd. Aangezien het reticulo-endothelieel systeem (RES) de klaring van omalizumab bij klinische doses domineert, is het onwaarschijnlijk dat deze wordt gewijzigd door een nier- of leverstoornis. Hoewel geen specifieke dosisaanpassing wordt aanbevolen bij deze patiënten, dient omalizumab met voorzichtigheid te worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Bij allergisch astma zijn de veiligheid en werkzaamheid van omalizumab bij kinderen jonger dan 6 jaar niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Bij CRSwNP zijn de veiligheid en werkzaamheid van omalizumab bij patiënten jonger dan 18 jaar nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor subcutane toediening. Omalizumab mag niet intraveneus of intramusculair toegediend worden.

Doses van meer dan 150 mg (tabel 1) moeten worden verdeeld over twee of meer injectieplaatsen.

Het toedienen van Xolair poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie is uitsluitend voorbehouden aan een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 en tevens informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemeen

Omalizumab is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute astma-exacerbaties, acute bronchospasmen of status asthmaticus.

Omalizumab is niet onderzocht bij patiënten met hyper-ImmunoglobulineE-syndroom of allergische bronchopulmonaire aspergillose of voor de preventie van anafylactische reacties waaronder die reacties die worden veroorzaakt door voedselallergie, atopische dermatitis of allergische rhinitis. Omalizumab is niet geïndiceerd voor de behandeling van deze aandoeningen.

Behandeling met omalizumab is niet onderzocht bij patiënten met auto-immuunziekten, immuuncomplexafhankelijke aandoeningen of reeds bestaande nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Voorzichtigheid is geboden bij toediening van omalizumab aan deze patiëntenpopulaties.

Abrupte beëindiging van systemische of geïnhaleerde corticosteroïden na de start van de omalizumab behandeling bij allergisch astma of CRSwNP wordt niet aanbevolen. De vermindering van de corticosteroïden moet uitgevoerd worden onder het directe toezicht van een arts en het kan nodig zijn om deze geleidelijk uit te voeren.

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische reacties type I

Type I lokale of systemische allergische reacties, waaronder anafylaxie en anafylactische shock, kunnen voorkomen als omalizumab wordt gebruikt, zelfs na langdurige behandeling. Echter, de meeste van deze reacties traden op binnen twee uur na de eerste en volgende omalizumab injecties, maar sommige begonnen twee uur en zelfs 24 uur na de injectie. De meerderheid van de anafylactische reacties trad op binnen de eerste 3 doses van omalizumab. Een voorgeschiedenis van anafylaxie die niet gerelateerd is aan omalizumab kan een risicofactor zijn voor het optreden van anafylaxie na toediening van omalizumab. Daarom dienen geneesmiddelen voor de behandeling van anafylactische reacties altijd voor onmiddellijk gebruik beschikbaar te zijn na toediening van omalizumab. Als er een anafylactische of andere ernstige allergische reactie optreedt, moet de toediening van omalizumab onmiddellijk worden gestaakt, en een passende behandeling worden gestart. Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat dergelijke reacties mogelijk zijn en dat onmiddellijke medische hulp gezocht dient te worden indien zich allergische reacties voordoen.

In klinische studies zijn antilichamen tegen omalizumab waargenomen bij een klein aantal patiënten (zie rubriek 4.8). De klinische relevantie van anti-omalizumab antilichamen is niet duidelijk.

Serumziekte

Serumziekte en serumziekte-achtige reacties, wat vertraagde allergische type III reacties zijn, zijn waargenomen bij patiënten, die worden behandeld met gehumaniseerde monoklonale antilichamen waaronder omalizumab. Het veronderstelde pathofysiologische mechanisme omvat immuuncomplexvorming en –depositie door de ontwikkeling van antilichamen tegen omalizumab. Kenmerkend verschenen de eerste symptomen 1-5 dagen na toediening van de eerste of daaropvolgende injecties, ook na langdurige behandeling. Symptomen, die wijzen op serumziekte omvatten artritis/artralgie, rash (urticaria of andere vormen), koorts en lymfadenopathie. Antihistaminica en corticosteroïden kunnen zinvol zijn bij voorkoming of behandeling van deze aandoening en patiënten dienen geadviseerd te worden ieder verdacht symptoom te melden.

Churg-Strauss syndroom en hypereosinofiel syndroom

Patiënten met ernstig astma vertonen zelden het systemisch hypereosinofiel syndroom of allergische eosinofiele granulomateuze vasculitis (Churg-Strauss syndroom), beide aandoeningen worden gewoonlijk behandeld met systemische corticosteroïden.

In zeldzame gevallen kunnen patiënten die met geneesmiddelen tegen astma, waaronder omalizumab, worden behandeld systemische eosinofilie en vasculitis vertonen of ontwikkelen. Deze gevallen hangen veelal samen met een reductie van orale corticosteroïd therapie.

Bij deze patiënten moeten de artsen alert zijn op het ontwikkelen van uitgesproken eosinofilie, vasculitische rash, verslechtering van pulmonale symptomen, paranasale sinusafwijkingen, cardiale complicaties en/of neuropathie.

Beëindiging van de omalizumab behandeling dient overwogen te worden bij alle ernstige gevallen met de bovengenoemde immuunsysteemafwijkingen.

Parasitaire (worm)infecties

Het is mogelijk dat IgE betrokken is bij de immunologische respons op sommige worminfecties. Bij patiënten met een chronisch hoog risico op worminfecties werd in een placebogecontroleerde studie een geringe toename waargenomen in infectiefrequentie bij gebruik van omalizumab, hoewel het verloop, de ernst en de respons op de behandeling van de infectie ongewijzigd bleven. De worminfectiefrequentie in het totale klinische programma, dat niet was opgezet om zulke infecties te detecteren, was minder dan 1 op de 1.000 patiënten. Desalniettemin is voorzichtigheid gerechtvaardigd bij patiënten met een hoog risico op worminfecties, vooral wanneer zij naar gebieden reizen waar worminfecties endemisch zijn. Als patiënten niet reageren op de aanbevolen behandeling met anthelminthica, dient stopzetten van omalizumab overwogen te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat IgE betrokken kan zijn bij de immunologische respons tegen sommige worminfecties, kan omalizumab indirect de werkzaamheid van geneesmiddelen voor de behandeling van worminfecties of andere parasitaire infecties verminderen (zie rubriek 4.4).

Cytochroom P450-enzymen, effluxpompen en eiwitbindingsmechanismen zijn niet betrokken bij de klaring van omalizumab; daarom is de kans op interacties gering. Geneesmiddel- of vaccininteractiestudies zijn niet uitgevoerd met omalizumab. Er is geen farmacologische reden om te verwachten dat de gewoonlijk voorgeschreven geneesmiddelen, die gebruikt worden bij de behandeling van astma of CRSwNP, interacties met omalizumab zullen opleveren.

Allergisch astma

In klinische studies werd omalizumab doorgaans gebruikt in combinatie met inhalatiecorticosteroïden en orale corticosteroïden, kortwerkende en langwerkende inhalatie bèta-agonisten, leukotriënantagonisten, theofylline en orale antihistaminica. Er waren geen aanwijzingen dat de veiligheid van omalizumab veranderd werd door deze andere veelvuldig gebruikte anti-astma geneesmiddelen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van omalizumab in combinatie met specifieke immunotherapie (hyposensibilisatietherapie). In een klinische studie waarin omalizumab samen met immunotherapie was toegediend, waren de veiligheid en werkzaamheid van omalizumab in combinatie met specifieke immunotherapie niet verschillend van die van omalizumab alleen.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

In klinische onderzoeken werd omalizumab volgens protocol gebruikt in combinatie met mometason-neusspray. Andere geneesmiddelen die vaak gelijktijdig werden gebruikt waren andere intranasale corticosteroïden, luchtwegverwijders, antihistaminica, leukotriënenreceptorantagonisten, adrenergica/sympathicomimetica en lokale nasale anesthetica. Er was geen indicatie dat de veiligheid van omalizumab veranderde door het gelijktijdige gebruik van deze veel gebruikte geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1.000 zwangerschapsuitkomsten), gebaseerd op zwangerschapsregister- en spontane postmarketing meldingen, duidt niet op misvormende of foetale/neonatale toxiciteit. Een prospectief zwangerschapsregisteronderzoek (EXPECT) bij 250 zwangere vrouwen met astma die blootgesteld waren aan omalizumab liet een vergelijkbare prevalentie van ernstige aangeboren afwijkingen zien (8,1% vs. 8,9%) bij EXPECT-patiënten en patiënten met dezelfde aandoening (matige of ernstige astma). Interpretatie van de gegevens wordt bemoeilijkt door methodologische beperkingen van het onderzoek, waaronder het geringe aantal patiënten en de niet-gerandomiseerde opzet.

Omalizumab passeert de placentabarrière. De resultaten van dieronderzoek duiden echter niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Omalizumab is in verband gebracht met leeftijdsgebonden vermindering in het aantal trombocyten bij niet-humane primaten, waarbij jongere dieren relatief gevoeliger bleken (zie rubriek 5.3).

Indien klinisch geïndiceerd, kan het gebruik van omalizumab tijdens de zwangerschap worden overwogen.

Borstvoeding

Immunoglobulinen G (IgG's) worden gevonden in moedermelk en daarom wordt verwacht dat omalizumab in de moedermelk aanwezig zal zijn. Uit beschikbare gegevens bij niet-humane primaten blijkt dat omalizumab in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Het EXPECT-onderzoek liet geen nadelige effecten zien bij 154 zuigelingen die blootgesteld waren aan omalizumab tijdens de zwangerschap en via de borstvoeding. Interpretatie van de gegevens wordt bemoeilijkt door methodologische beperkingen van het onderzoek, waaronder het geringe aantal patiënten en de niet-gerandomiseerde opzet.

Na orale inname worden IgG's gemetaboliseerd via proteolyse in de darmen en hebben ze een slechte beschikbaarheid. Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborene/zuigelingen verwacht. Daarom kan het gebruik van omalizumab tijdens borstvoeding worden overwogen, indien klinisch geïndiceerd.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid bij de mens voor omalizumab. In speciaal ontworpen niet-klinische fertiliteitsstudies bij niet-humane primaten, waaronder studies naar het paren, werd er geen verminderde mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen na herhaalde doses met omalizumab bij dosisniveaus tot 75 mg/kg. Verder was er geen genotoxiciteit waargenomen in een afzonderlijke niet-klinische genotoxiciteitsstudie.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Omalizumab heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Allergisch astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens klinische studies bij allergisch astma bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder waren de meest frequent gemelde bijwerkingen hoofdpijn en reacties op de injectieplaats, waaronder pijn op de injectieplaats, zwelling, erytheem en pruritus. In klinische studies bij kinderen van 6 tot 12 jaar waren de meest frequent gemelde bijwerkingen hoofdpijn, koorts en pijn in de bovenbuik. De meeste reacties waren mild of matig qua ernst. In klinische onderzoeken bij patiënten van 18 jaar en ouder met CRSwNP waren de meest gemelde bijwerkingen hoofdpijn, duizeligheid, artralgie, pijn in de bovenbuik en reacties op de injectieplaats.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 4 geeft de bijwerkingen weer, die gerapporteerd zijn in klinische studies bij patiënten met allergisch astma en CRSwNP, die behandeld zijn met Xolair en van wie veiligheidsgegevens zijn verzameld, ingedeeld naar MedDRA systeem/orgaanklasse en naar frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Bijwerkingen die gemeld zijn in het postmarketing kader zijn vermeld met de frequentie “niet bekend” (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 4 Bijwerkingen bij allergisch astma en CRSwNP

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	Faryngitis
Zelden	Parasitaire infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Niet bekend	Idiopathische trombocytopenie, waaronder ernstige gevallen
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Anafylactische reactie, andere ernstige allergische aandoeningen, ontwikkeling van anti-omalizumab antilichamen
Niet bekend	Serumziekte, met mogelijk koorts en lymfadenopathie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Hoofdpijn*
Soms	Syncope, paresthesie, slaperigheid, duizeligheid [#]
Bloedvataandoeningen	
Soms	Posturale hypotensie, flushing
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Allergische bronchospasme, hoesten
Zelden	Larynxoedeem
Niet bekend	Allergische granulomateuze vasculitis (d.w.z. Churg-Strauss syndroom)
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	Pijn in bovenbuik** [#]
Soms	Dyspeptische tekenen en symptomen, diarree, misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Fotosensitiviteit, urticaria, rash, pruritus
Zelden	Angio-oedeem
Niet bekend	Alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Artralgie†
Zelden	Systemische lupus erythematoses (SLE)
Niet bekend	Myalgie, zwelling van gewricht

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Koorts**
Vaak	Reacties op de injectieplaats zoals zwelling, erytheem, pijn, pruritus
Soms	Influenza-achtige ziekte, opgezwollen armen, gewichtstoename, vermoeidheid

*: zeer vaak voorkomend bij kinderen van 6 tot 12 jaar

**: bij kinderen van 6 tot 12 jaar

#: Vaak bij onderzoeken bij neuspoliepen

†: Onbekend bij onderzoeken bij allergisch astma

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immuunsysteemaandoeningen

Voor verdere informatie, zie rubriek 4.4.

Anafylaxie

Anafylactische reacties waren zeldzaam in klinische studies. Echter, na een cumulatieve zoekopdracht in de veiligheidsdatabank is in postmarketinggegevens een totaal van 898 anafylaxiegevallen gevonden. Gebaseerd op een geschatte blootstelling van 566.923 patiëntenbehandelingsjaren resulteert dit in een meldingspercentage van ongeveer 0,20%.

Arteriële trombo-embolie (ATE)

In gecontroleerde klinische studies en tijdens interimanalyses van een observationele studie werd er een numerieke onevenwichtigheid in gevallen van ATE waargenomen. Het samengestelde eindpunt ATE werd gedefinieerd als beroerte, transient ischaemic attack (TIA), myocardinfarct, instabiele angina pectoris en cardiovasculaire sterfte (waaronder dood door onbekende oorzaak). Bij de uiteindelijke analyse van de observationele studie was de incidentie van ATE per 1.000 patiëntjaren 7,52 (115/15.286 patiëntjaren) voor met Xolair behandelde patiënten en 5,12 (51/9.963 patiëntjaren) voor controlepatiënten. In een multivariate analyse corrigerend voor aanwezige baseline cardiovasculaire risicofactoren was de hazard ratio 1,32 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,91-1,91). Bij een afzonderlijke analyse van samengevoegde klinische studies, die alle gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies die 8 weken of langer duurden omvatten, was de incidentie van ATE per 1.000 patiëntjaren 2,69 (5/1.856 patiëntjaren) voor met Xolair behandelde patiënten en 2,38 (4/1.680 patiëntjaren) voor placebo patiënten (rate ratio 1,13, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,24-5,71).

Trombocyten

In klinische studies hadden enkele patiënten een bloedplaatjestelling onder de ondergrens van het normale laboratoriuminterval. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van idiopathische trombocytopenie, waaronder ernstige gevallen, in het postmarketing kader.

Parasitaire infecties

Bij patiënten met een chronisch hoog risico op worminfecties werd in een placebogecontroleerde studie een geringe toename waargenomen in infectiefrequentie bij gebruik van omalizumab, die statistisch niet significant was. Het verloop, de ernst en de reactie op behandeling van infecties bleven ongewijzigd (zie rubriek 4.4).

Systemische lupus erythematoses

In klinische studies en postmarketing zijn gevallen van systemische lupus erythematoses (SLE) gemeld bij patiënten met matige tot ernstige astma en CSU. De pathogenese van SLE is niet goed bekend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen maximaal verdraagbare dosis van Xolair vastgesteld. Enkelvoudige intraveneuze doses tot maximaal 4.000 mg zijn toegediend aan patiënten zonder aanwijzingen voor dosisbeperkende toxiciteiten. De hoogste cumulatieve dosis aan patiënten toegediend, was 44.000 mg over een periode van 20 weken en deze dosis heeft niet geleid tot ongunstige acute effecten.

Als er vermoeden is van een overdosis, dient de patiënt te worden gecontroleerd op afwijkende tekenen of symptomen. Medische behandeling dient te worden gezocht en op geschikte wijze ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen, andere systemische geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen, ATC-code: R03DX05

Werkingmechanisme

Omalizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam vervaardigd met behulp van DNA-recombinatietechniek dat selectief bindt aan humaan immuunglobuline-E (IgE) en binding van IgE aan FcεRI (receptor met hoge affiniteit voor IgE) op basofielen en mestcellen voorkomt, waardoor de hoeveelheid vrij IgE, die beschikbaar is om een allergische cascade teweeg te brengen, vermindert. Het is een IgG1-kappa antilichaam dat humane raamwerkregio's (*framework regions*) bevat met complementair-bepalende domeinen van een murien moederantilichaam dat bindt aan IgE.

Behandeling met omalizumab bij atopische proefpersonen leidde tot een duidelijke vermindering van het aantal FcεRI-receptoren op basofielen. Omalizumab remt de IgE-gemedieerde ontsteking, zoals blijkt uit een verminderd aantal bloed- en weefsel-eosinofielen en verminderde ontstekingsmediatoren, waaronder IL-4, IL-5 en IL-13 door aangeboren, adaptieve en niet-immuuncellen.

Farmacodynamische effecten

Allergisch astma

De *in vitro* afgifte van histamine uit basofielen, geïsoleerd uit met omalizumab behandelde proefpersonen, na stimulatie met een allergeen, verminderde met ongeveer 90% in vergelijking tot de waarden voorafgaand aan behandeling.

In klinische studies bij patiënten met allergisch astma werden vrije IgE-serumspiegels op dosisafhankelijke wijze binnen een uur na de eerste dosis verlaagd en tussen doses gehandhaafd. Een jaar na stopzetten van het toedienen van omalizumab zijn de IgE-spiegels teruggekeerd naar het niveau van voor de behandeling, zonder dat rebound in IgE-spiegels werd waargenomen na volledige klaring van het geneesmiddel.

Chronische rhinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

In klinische onderzoeken bij patiënten met CRSwNP leidde de behandeling met omalizumab tot een verlaging van serumvrij IgE (ongeveer 95%) en een verhoging van totaal IgE in het serum, in dezelfde mate als waargenomen bij patiënten met allergisch astma. De totaal IgE-spiegels in serum stegen als gevolg van de vorming van omalizumab-IgE-complexen die een langzamere eliminatiesnelheid hebben in vergelijking met vrij IgE.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Allergisch astma

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

De werkzaamheid en veiligheid van omalizumab werden aangetoond in een 28-weekse dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (studie 1) met 419 personen van 12-79 jaar met ernstig allergisch astma, die een verminderde longfunctie hadden (FEV₁ 40-80% van de voorspelde waarde) en die hun astmasymptomen slecht onder controle hadden ondanks behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroïden en een langwerkende bèta-2-agonist. Patiënten die in aanmerking kwamen, hadden last gehad van meervoudige astma-exacerbaties, waarvoor behandeling met systemische corticosteroïden noodzakelijk was, of waren in het jaar ervoor in het ziekenhuis opgenomen of op de eerstehulpafdeling geweest als gevolg van een ernstige astma-exacerbatie ondanks ononderbroken behandeling met hoge doses corticosteroïden en een langwerkende bèta-2-agonist. Omalizumab of placebo werden subcutaan toegediend als aanvullende therapie naast >1.000 microgram beclometasondipropionaat (of gelijkwaardig) plus een langwerkende bèta-2-agonist. Onderhoudsbehandelingen met orale corticosteroïden, theofylline en leukotriënenantagonisten waren toegestaan (resp. 22%, 27% en 35% van de patiënten).

Het aantal astma-exacerbaties over de behandelingsperiode, waarvoor rescue-behandeling met systemische corticosteroïden noodzakelijk was, vormde het primaire eindpunt. Omalizumab reduceerde het aantal astma-exacerbaties met 19% ($p = 0,153$). Verdere evaluaties die statistische significantie ($p < 0,05$) lieten zien in het voordeel van omalizumab omvatten reducties in ernstige exacerbaties (waarbij de longfunctie van de patiënt gereduceerd was tot minder dan 60% van de persoonlijke capaciteit en systemische corticosteroïden nodig waren) en aan astma gerelateerde spoedbezoeken (bestaande uit ziekenhuisopnamen, bezoeken aan eerstehulpafdelingen en niet-geplande doktersbezoeken), en verbeteringen in de algemene evaluatie door de arts op doeltreffendheid van de behandeling, astma gerelateerde kwaliteit van leven (AQL), astmasymptomen en longfunctie.

In een subgroepanalyse was het meer waarschijnlijk dat patiënten met een totaal IgE ≥ 76 IE/ml voor de behandeling een klinisch betekenisvol voordeel van omalizumab ervaarden. Bij deze patiënten in studie 1 reduceerde omalizumab het aantal astma-exacerbaties met 40% ($p = 0,002$). Daarnaast waren er meer patiënten die een klinische betekenisvolle respons hadden in de totaal IgE ≥ 76 IE/ml populatie door het omalizumab ernstig astma programma heen. Tabel 5 omvat de resultaten van de studie 1 populatie.

Tabel 5 Resultaten van studie 1

	Totale studie 1 populatie	
	Omalizumab	Placebo
	N=209	N=210
Astma-exacerbaties		
Aantal per patiënt per 28-weken periode	0,74	0,92
% reductie, p-waarde voor ratio van het aantal per patiënt	19,4%, p = 0,153	
Ernstige astma-exacerbaties		
Aantal per patiënt per 28-weken periode	0,24	0,48
% reductie, p-waarde voor ratio van het aantal per patiënt	50,1%, p = 0,002	
Spoedbezoeken		
Aantal per patiënt per 28-weken periode	0,24	0,43
% reductie, p-waarde voor ratio van het aantal per patiënt	43,9%, p = 0,038	
Algemene evaluatie door de arts		
% responders*	60,5%	42,8%
p-waarde**	<0,001	
AQL verbetering		
% patiënten ≥0,5 verbetering	60,8%	47,8%
p-waarde	0,008	
*	duidelijke verbetering of complete controle	
**	p-waarde voor de totale verdeling van de beoordeling	

In studie 2 werden de werkzaamheid en veiligheid van omalizumab onderzocht in een populatie met 312 personen met ernstig allergisch astma, die overeenkwam met de populatie in studie 1. Behandeling met omalizumab in deze open-label studie leidde tot een vermindering van 61% van het aantal klinisch significante astma-exacerbaties in vergelijking met de huidige astmabehandeling alleen.

In vier bijkomende grote placebogecontroleerde ondersteunende studies van 28 tot 52 weken met 1.722 volwassenen en adolescenten (studies 3, 4, 5 en 6) werden de werkzaamheid en veiligheid van omalizumab bij patiënten met ernstig persistent astma onderzocht. De meeste patiënten waren niet goed onder controle, maar kregen minder gelijktijdige astmamedicatie dan patiënten in studies 1 of 2. In studies 3-5 vormden exacerbaties het primaire eindpunt, terwijl in studie 6 hoofdzakelijk besparing van inhalatiecorticosteroïden werd onderzocht.

In studie 3, 4 en 5 hadden patiënten behandeld met omalizumab reducties van het aantal astma-exacerbaties van respectievelijk 37,5% (p=0,027), 40,3% (p<0,001) en 57,6% (p<0,001) in vergelijking met placebo.

In studie 6 waren significant meer ernstig allergisch astmapatiënten op omalizumab in staat om hun fluticasondosis te verlagen tot ≤ 500 microgram per dag zonder verslechtering van de astmacontrole (60,3%) vergeleken met de placebogroep (45,8%, p<0,05).

Scores voor kwaliteit van leven werden gemeten met behulp van de Juniper's astma gerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst. Voor alle zes studies was er een statistisch significante verbetering in

de scores voor kwaliteit van leven vanaf de aanvang voor de omalizumab patiënten in vergelijking met de placebo- of controlegroep.

Algemene evaluatie door de arts op doeltreffendheid van de behandeling:

In vijf van de hierboven beschreven studies werd de algemene evaluatie door de arts gemeten als een brede maat voor astmacontrole uitgevoerd door de behandelende arts. De arts kon rekening houden met PEF (expiratoire piekstroom), symptomen overdag en 's nachts, gebruik van "rescue"-geneesmiddel, spirometrie en exacerbaties. In alle vijf studies oordeelde men dat een statistisch significant groter aantal van de patiënten op omalizumab ofwel een duidelijke verbetering van hun astma bereikt hadden of hun astma volledig onder controle hadden ten opzichte van placebo.

Kinderen van 6 tot 12 jaar

De primaire onderbouwing voor veiligheid en werkzaamheid van omalizumab in de leeftijdsgroep 6 tot 12 jaar is afkomstig van één gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter studie (studie 7).

Studie 7 was een placebogecontroleerde studie met een specifieke patiëntensubgroep (N=235), zoals gedefinieerd in de huidige indicatie, die werden behandeld met hoge dosis inhalatiecorticosteroïden (≥ 500 µg/dag fluticason-equivalent) plus langwerkend bèta-agonist.

Een klinisch significante exacerbatie werd gedefinieerd als een verslechtering van de astmasymptomen naar het klinische oordeel van de onderzoeker, waarvoor een verdubbeling van de uitgangsdosering van inhalatiecorticosteroïden voor ten minste 3 dagen en/of behandeling met systemische (oraal of intraveneus) "rescue"-corticosteroïden voor ten minste 3 dagen vereist is.

In de specifieke patiëntensubgroep op hoge dosis inhalatiecorticosteroïden, had de omalizumab-groep een statistisch significant lager aantal klinisch relevante astma-exacerbaties in vergelijking met de placebogroep. Na 24 weken gaf het verschil in aantal tussen de behandelgroepen een verlaging van 34% (ratio van het aantal 0,662, $p = 0,047$) weer voor omalizumab-patiënten ten opzichte van placebo. In de tweede dubbelblinde 28 weken durende behandelingsperiode gaf het verschil in aantal tussen de behandelgroepen een verlaging van 63% (ratio van het aantal 0,37, $p < 0,001$) weer voor omalizumab-patiënten ten opzichte van placebo.

Tijdens de 52-weeken durende dubbelblinde behandelingsperiode (met inbegrip van de 24 weken durende fase van corticosteroïden in vaste dosis en de 28 weken durende corticosteroïd aanpassingsfase) gaven de verschillen in aantallen tussen de behandelgroepen een relatieve verlaging van 50% (ratio van het aantal 0,504, $p < 0,001$) in exacerbaties voor omalizumab-patiënten.

De omalizumab-groep had meer afnames in gebruik van bèta-agonist "rescue"-geneesmiddel in vergelijking met de placebogroep aan het einde van de 52 weken durende behandelingsperiode, hoewel het verschil tussen de behandelingsgroepen niet statistisch significant was. Voor de totale evaluatie van behandelingsdoeltreffendheid aan het einde van de 52 weken durende dubbelblinde behandelingsperiode in de subgroep van ernstige patiënten op hoge dosis inhalatiecorticosteroïden plus langwerkende bèta-agonisten, was het patiëntenaandeel met een "uitstekende" behandelingsdoeltreffendheid groter, en de patiëntenaandelen met "matige" of "slechte" behandelingsdoeltreffendheid waren kleiner in de omalizumab-groep dan in de placebogroep, het verschil tussen de groepen was statistisch significant ($p < 0,001$), terwijl er geen verschillen waren in de subjectieve scores voor kwaliteit van leven tussen de omalizumab- en placebogroepen.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

De veiligheid en werkzaamheid van omalizumab werden onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met CRSwNP (tabel 7). Patiënten kregen subcutaan elke 2 of 4 weken omalizumab of placebo (zie rubriek 4.2). Alle patiënten kregen gedurende de hele studie intranasale mometasontherapie. Eerdere sinonasale chirurgie of eerder gebruik van systemische corticosteroïden waren niet vereist voor inclusie in de onderzoeken. Patiënten kregen gedurende 24 weken omalizumab of placebo, gevolgd door een follow-upperiode van 4 weken.

Demografische gegevens en baseline-kenmerken, inclusief allergische comorbiditeiten, worden beschreven in tabel 6.

Tabel 6 Demografische gegevens en baseline-kenmerken van onderzoeken bij neuspoliepen

Parameter	Neuspolieponderzoek 1 N=138	Neuspolieponderzoek 2 N=127
Gemiddelde leeftijd (jaren) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% Man	63,8	65,4
Patiënten die het afgelopen jaar systemische corticosteroïden hebben gebruikt (%)	18,8	26,0
Bilaterale endoscopische neuspoliepscore ('nasal polyp score' NPS): gemiddelde (SD), bereik 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Neuscongestiescore (NCS): gemiddelde (SD), bereik 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Score van reukzin: gemiddelde (SD), bereik 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
SNOT-22 totale score: gemiddelde (SD) bereik 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Bloed-eosinofielen (cellen/ μ l): gemiddelde (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Totaal IgE IE/ml: gemiddelde (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
Mild (%)	37,8	32,5
Matig (%)	58,1	58,4
Ernstig (%)	4,1	9,1
Door aspirine verergerde respiratoire aandoening (AERD) (%)	19,6	35,4
Allergische rhinitis	43,5	42,5

AERD = Aspirin Exacerbated Respiratory Disease; SD = standaarddeviatie; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test 22 Vragenlijst; IgE = Immunoglobuline E; IE = internationale eenheden. Voor NPS, NCS, en SNOT-22 duiden hogere scores op een grotere ernst van de ziekte.

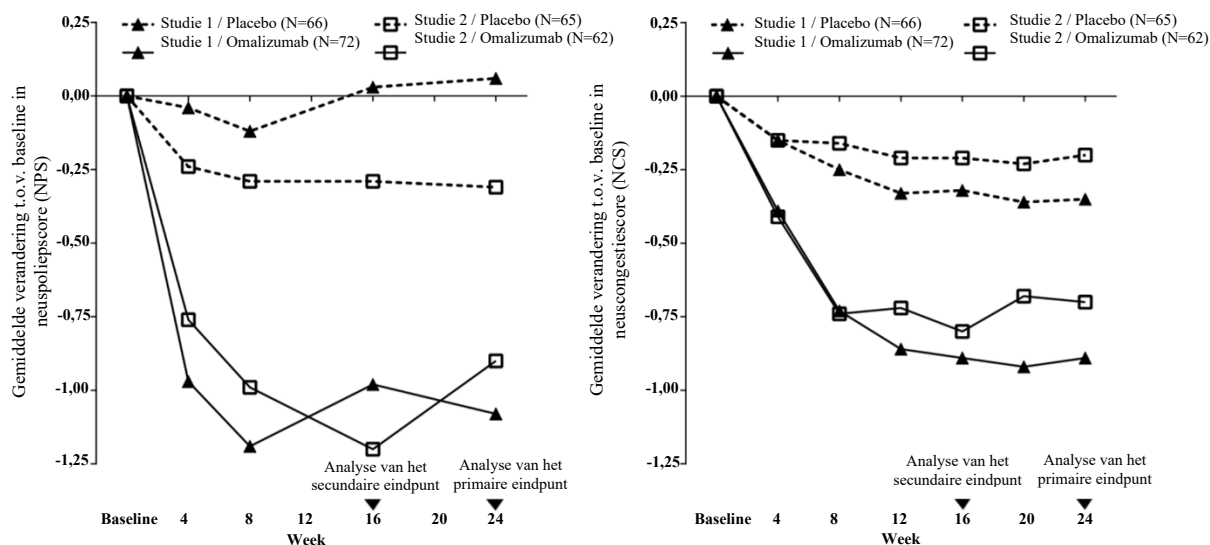
De co-primaire eindpunten waren de bilaterale neuspoliepscore (NPS) en de gemiddelde dagelijkse score voor de neuscongestiescore (NCS) in week 24. In beide neuspolieponderzoeken 1 en 2 hadden patiënten die omalizumab kregen statisch significante grotere verbeteringen van de NPS in week 24 en wekelijkse gemiddelde NCS ten opzichte van baseline dan patiënten die placebo kregen. Resultaten van de neuspolieponderzoeken 1 en 2 zijn weergegeven in tabel 7.

Tabel 7 Verandering ten opzichte van baseline in week 24 in klinische scores van neuspolieponderzoek 1, neuspolieponderzoek 2 en gepoolde gegevens

	Neuspoliep- onderzoek 1		Neuspoliep- onderzoek 2		Neuspoliep gepoolde resultaten	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Neuspoliepscore						
Gemiddelde op baseline	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Verandering van kleinste- kwadratengemiddelde in week 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Verschil (95% BI)	-1,14 (-1,59; -0,69)		-0,59 (-1,05; -0,12)		-0,86 (-1,18; -0,54)	
p-waarde	<0,0001		0,0140		<0,0001	
7-daags gemiddelde van de dagelijkse neuscongestiescore						
Gemiddelde op baseline	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Verandering van kleinste- kwadratengemiddelde in week 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Verschil (95% BI)	-0,55 (-0,84; -0,25)		-0,50 (-0,80; -0,19)		-0,52 (-0,73; -0,31)	
p-waarde	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Gemiddelde op baseline	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Verandering van kleinste- kwadratengemiddelde in week 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Verschil (95% BI)	-1,91 (-2,85; -0,96)		-2,09 (-3,00; -1,18)		-1,98 (-2,63; -1,33)	
p-waarde	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Gemiddelde op baseline	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Verandering van kleinste- kwadratengemiddelde in week 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Verschil (95% BI)	-16,12 (-21,86; -10,38)		-15,04 (-21,26; -8,82)		-15,36 (-19,57; -11,16)	
p-waarde (MID = 8.9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Gemiddelde op baseline	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Verandering van kleinste- kwadratengemiddelde in week 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Verschil (95% BI)	3.81 (1,38; 6,24)		3,86 (1,57; 6,15)		3,84 (2,17; 5,51)	
p-waarde	0,0024		0,0011		<0,0001	

BI = betrouwbaarheidsinterval; TNSS = Totale nasale symptoomscore; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test 22 Vragenlijst; UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test; MID = minimaal belangrijk verschil 'minimal important difference'.

Figuur 1 Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in neuscongestiescore en gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in neuspoliepscore per behandelingsgroep in neuspolieponderzoek 1 en -onderzoek 2



In een vooraf gespecificeerde gepoolde analyse van rescue-behandeling (systemische corticosteroïden gedurende ≥ 3 opeenvolgende dagen of nasale polypectomie) tijdens de behandelingsperiode van 24 weken, was het aantal patiënten dat een rescue-behandeling nodig had lager bij omalizumab vergeleken met placebo (2,3% versus 6,2% respectievelijk). De odds-ratio van een rescue-behandeling bij omalizumab in vergelijking met placebo was 0,38 (95% BI: 0,10; 1,49). In geen van beide onderzoeken werden sinonasale operaties gemeld.

De werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van omalizumab bij patiënten met CRSwNP die hadden deelgenomen aan neuspoliepen-onderzoeken 1 en 2 werden beoordeeld in een open-label extensieonderzoek. Effectiviteitsdata uit dit onderzoek suggereren dat het klinische voordeel dat werd opgeleverd in week 24 aanhield tot week 52. Veiligheidsdata kwamen over het algemeen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van omalizumab.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van omalizumab is onderzocht bij volwassen en adolescente patiënten met allergisch astma en ook bij volwassen patiënten met CRSwNP. De algemene farmacokinetische kenmerken van omalizumab zijn vergelijkbaar bij deze patiëntenpopulaties.

Absorptie

De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van omalizumab na subcutane toediening is 62%. Na een enkelvoudige subcutane dosis aan volwassen en adolescente astmapatiënten werd omalizumab traag geabsorbeerd en werden piekconcentraties in het serum na gemiddeld 7-8 dagen bereikt. De farmacokinetiek van omalizumab neemt evenredig toe bij doses hoger dan 0,5 mg/kg. Na meervoudige doses omalizumab waren de oppervlaktes onder de serumconcentratie-versus-tijd-curve van dag 0 tot dag 14 bij steady state tot 6 maal groter dan die na de eerste dosis.

Toediening van Xolair geproduceerd als een gelyofiliseerde of vloeibare formulering resulteerde in vergelijkbare serumconcentratie-tijdsprofielen van omalizumab.

Distributie

In vitro vormt omalizumab complexen van beperkte omvang met IgE. Neerslaande complexen en complexen groter dan één miljoen Dalton in molecuulgewicht worden *in vitro* of *in vivo* niet

waargenomen. Het schijnbare distributievolume bij patiënten na subcutane toediening was 78 ± 32 ml/kg.

Eliminatie

Bij de klaring van omalizumab zijn zowel IgG-klaringsprocessen betrokken als klaring via specifieke binding en complexvorming met het target-ligand, IgE. Lever eliminatie van IgG omvat afbraak in het reticulo-endotheliaal systeem en endotheelcellen. Intact IgG wordt ook in gal uitgescheiden. Bij astmapatiënten was de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van omalizumab in het serum 26 dagen waarbij de schijnbare klaring gemiddeld $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dag was. Daarnaast leverde verdubbeling van het lichaamsgewicht ongeveer een verdubbeling van de schijnbare klaring op.

Kenmerken van patiëntenpopulaties

Leeftijd, ras/etniciteit, geslacht, Body Mass Index

De populatie farmacokinetiek van omalizumab werd geanalyseerd om de effecten van demografische kenmerken te evalueren. Uit analyse van deze beperkte gegevens blijkt dat er geen dosisaanpassingen nodig zijn in relatie tot leeftijd (6-76 jaar voor patiënten met allergisch astma; 18 tot 75 jaar voor patiënten met CRSwNP), ras/etniciteit, geslacht of Body Mass Index (zie rubriek 4.2).

Nier- en leverinsufficiëntie

Er zijn geen farmacokinetische of farmacodynamische gegevens over patiënten met nier- of leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De veiligheid van omalizumab is bestudeerd in cynomolgus-aper, omdat omalizumab met dezelfde affiniteit bindt aan cynomolgus en menselijk IgE. Er zijn antilichamen voor omalizumab waargenomen bij sommige apen na herhaalde subcutane of intraveneuze toediening. Maar er werd geen duidelijke toxiciteit gezien zoals immuuncomplex-gemedieerde ziekten of complementafhankelijke cytotoxiciteit. Er waren geen aanwijzingen voor een anafylactische reactie als gevolg van mestceldegranulatie bij cynomolgus-aper.

Chronische toediening van omalizumab in doses van maximaal 250 mg/kg (ten minste 14 keer zoveel als de hoogste aanbevolen klinische dosis in mg/kg volgens de tabel met aanbevolen doseringen) werd goed verdragen door niet-humane primaten (zowel volwassen als onvolwassen dieren), met uitzondering van een dosisgerelateerde en leeftijdsafhankelijke afname in bloedplaatjes, waarbij jongere dieren gevoeliger bleken. De serumconcentratie die nodig is om een verlaging van 50% in bloedplaatjes te verkrijgen vanaf aanvangswaarde bij volwassen cynomolgus-aper, was ruwweg 4 tot 20 keer hoger dan de verwachte maximale klinische serumconcentraties. Daarnaast werden bij cynomolgus-aper acute bloedingen en ontstekingen waargenomen op de injectieplaatsen.

Er zijn geen formele carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd met omalizumab.

Bij reproductiestudies bij cynomolgus-aper veroorzaakten subcutane doses tot maximaal 75 mg/kg per week (ten minste 8 keer zoveel als de hoogste aanbevolen klinische dosis in mg/kg gedurende een periode van 4 weken) geen maternale toxiciteit, embryotoxiciteit of teratogeniciteit bij toediening tijdens organogenese en hadden ook geen nadelige invloed op foetale of neonatale groei bij toediening tijdens late zwangerschap, bevalling en borstvoeding.

Omalizumab wordt uitgescheiden in de moedermelk van cynomolgus-aper. Omalizumabspiegels in melk vormden 0,15% van de maternale serumconcentratie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Sucrose
Histidine
Histidinehydrochloridemonohydraat
Polysorbaat 20

Oplosmiddel

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Na oplossen

De chemische en fysische stabiliteit van het gereconstitueerde geneesmiddel zijn aangetoond gedurende 8 uur bij een temperatuur van 2°C tot 8°C en gedurende 4 uur bij een temperatuur van 30°C.

Uit microbiologisch oogpunt dient het geneesmiddel direct na oplossen gebruikt te worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de opslagtijden en -voorwaarden vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dienen deze gewoonlijk niet langer te zijn dan 8 uur bij een temperatuur van 2°C tot 8°C of 2 uur bij 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon met poeder: Heldere, kleurloze type-I glazen injectieflacon met een butyl-rubberen stop en grijs flip-off kapje.

Ampul met oplosmiddel: Heldere, kleurloze type-I glazen ampul met 2 ml water voor injecties.

De verpakking bevat één injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie en één ampul met water voor injecties.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Xolair 75 mg poeder voor oplossing voor injectie wordt geleverd in een wegwerpinjectieflacon.

Uit microbiologisch oogpunt dient het geneesmiddel direct na reconstitutie gebruikt te worden (zie rubriek 6.3).

Het gelyofiliseerde geneesmiddel heeft 15-20 minuten nodig om op te lossen, hoewel het in sommige gevallen langer kan duren. Het volledig gereconstitueerde geneesmiddel zal er helder tot licht opalescent, kleurloos tot licht bruineel uitzien en op de rand van de injectieflacon kunnen een paar kleine luchtbelletjes of schuim achterblijven. Vanwege de viscositeit van het gereconstitueerde geneesmiddel moet zorgvuldigheid worden betracht om al het geneesmiddel uit de injectieflacon te halen, voordat lucht of overtollige oplossing uit de naald wordt gehaald om 0,6 ml te verkrijgen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 oktober 2005
Datum van laatste verlenging: 22 juni 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolair 150 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon bevat 150 mg omalizumab*.

Na oplossen bevat één injectieflacon 125 mg/ml omalizumab (150 mg in 1,2 ml).

*Omalizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam geproduceerd in een zoogdiercellijn van een Chinese hamsterovarium (CHO) met behulp van DNA-recombinatietechniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder: wit tot gebroken wit lyofilisaat

Oplosmiddel: heldere en kleurloze oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Allergisch astma

Xolair is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen (6 tot 12 jaar).

Xolair behandeling dient alleen te worden overwogen voor patiënten met overtuigend IgE (immunoglobuline E)-gemedieerd astma (zie rubriek 4.2).

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)

Xolair is geïndiceerd als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij patiënten met ernstig persistent allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of *in vitro* reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero-allergeen en die een verminderde longfunctie hebben (FEV1 < 80%) alsook overdag regelmatig symptomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroïden, plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist.

Kinderen (6 tot 12 jaar)

Xolair is geïndiceerd als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij patiënten met ernstig persistent allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of *in vitro* reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero-allergeen en overdag regelmatig symptomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroïden, plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen ('Chronic rhinosinusitis with nasal polyps' CRSwNP)

Xolair is geïndiceerd als aanvullende therapie met intranasale corticosteroïden (INC) voor de behandeling van volwassenen (18 jaar en ouder) met ernstige CRSwNP voor wie therapie met INC onvoldoende controle over de ziekte geeft.

Chronische spontane urticaria (CSU)

Xolair is geïndiceerd als aanvullende therapie voor de behandeling van chronische spontane urticaria bij volwassen en adolescente (12 jaar en ouder) patiënten die onvoldoende reageren op behandeling met H1-antihistaminica.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met omalizumab moet worden gestart door artsen die ervaring hebben in het stellen van de diagnose en de behandeling van ernstig persistent astma, ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP) of chronische spontane urticaria.

Dosering

Allergisch astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

De dosering voor allergisch astma en CRSwNP volgt dezelfde doseringsprincipes. De geschikte dosis en frequentie van omalizumab voor deze aandoeningen wordt bepaald aan de hand van de aanvangswaarde van het IgE (IE/ml), die wordt gemeten vóór aanvang van de behandeling, en het lichaamsgewicht (kg). Vóór de toediening van de eerste dosis dient het IgE-gehalte van de patiënten te worden vastgesteld met behulp van een willekeurige commerciële test om het totaal serum-IgE te meten ter bepaling van de dosis. Op basis van deze metingen zou 75 tot 600 mg omalizumab in 1 tot 4 injecties nodig kunnen zijn voor elke toediening.

Bij patiënten met allergisch astma met een IgE op baseline lager dan 76 IE/ml is het minder waarschijnlijk dat zij voordeel ervaren (zie rubriek 5.1). Voorschrijvende artsen moeten zich ervan verzekeren dat volwassenen en adolescenten met een IgE lager dan 76 IE/ml en kinderen (6 tot 12 jaar) met een IgE lager dan 200 IE/ml een onmiskenbare *in vitro* reactiviteit (RAST) hebben op een permanent aanwezig allergeen voordat met de behandeling gestart wordt.

Zie tabel 1 voor een conversie-overzicht en tabellen 2 en 3 voor overzichten van de dosisbepaling.

Patiënten met aanvangswaarden van het IgE-gehalte of een lichaamsgewicht in kilogram, die buiten de limieten van de dosistabel vallen, mogen omalizumab niet krijgen.

De maximaal aanbevolen dosis is 600 mg omalizumab iedere twee weken.

Tabel 1 Conversie van dosis naar aantal injectieflacons, aantal injecties en totaal injectievolume voor iedere toediening

Dosis (mg)	Aantal injectieflacons		Aantal injecties	Totaal injectievolume (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 = maximaal geleverd volume per injectieflacon (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = maximaal geleverd volume per injectieflacon (Xolair 150 mg).

^c of gebruik 0,6 ml uit een injectieflacon van 150 mg.

Tabel 2 TOEDIENING IEDERE 4 WEKEN. Omalizumab-doses (milligrammen per dosis) toegediend via subcutane injectie iedere 4 weken

	Lichaamsgewicht (kg)									
Aanvangs-waarde IgE (IE/ml)	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1.000										
>1.000-1.100										

TOEDIENING IEDERE 2 WEKEN:
ZIE TABEL 3

* Lichaamsgewicht onder 30 kg is niet onderzocht in de hoofdstudies voor CRSwNP.

Tabel 3 TOEDIENING IEDERE 2 WEKEN. Omalizumab-doses (milligrammen per dosis) toegediend via subcutane injectie iedere 2 weken

	Lichaamsgewicht (kg)									
Aanvangs-waarde IgE (IE/ml)	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	TOEDIENING IEDERE 4 WEKEN: ZIE TABEL 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400								450	525	
>400-500						375	375	525	600	
>500-600					375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1.000	225	300	375	450	525	600				
>1.000-1.100	225	300	375	450	600					
>1.100-1.200	300	300	450	525	600	Onvoldoende gegevens beschikbaar voor dosisaanbeveling				
>1.200-1.300	300	375	450	525						
>1.300-1.500	300	375	525	600						

* Lichaamsgewicht onder 30 kg was niet onderzocht in de hoofdstudies voor CRSwNP.

Behandelduur, opvolging en dosisaanpassingen

Allergisch astma

Xolair is bedoeld voor een langetermijnbehandeling. Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat het ten minste 12-16 weken duurt voordat de behandeling met doeltreffend is. 16 weken na starten van een behandeling met Xolair dienen patiënten te worden gecontroleerd door hun arts om de doeltreffendheid van de behandeling vast te stellen voordat volgende injecties worden toegediend. De beslissing om de behandeling voort te zetten, na week 16 of op een later tijdstip, dient te worden gebaseerd op het antwoord op de vraag of er een duidelijke verbetering in de totale astmacontrole te zien is (zie rubriek 5.1, Algemene evaluatie door de arts op doeltreffendheid van de behandeling).

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

In klinische onderzoeken naar CRSwNP werden na 4 weken veranderingen in de neuspoliepscore (NPS) en neuscongestiescore (NCS) waargenomen. De noodzaak om therapie voort te zetten moet periodiek worden herbeoordeeld op basis van de ernst van de ziekte van de patiënt en de mate van symptoomcontrole.

Allergisch astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

Stopzetten van de behandeling zorgt doorgaans opnieuw voor verhoogde vrije IgE-gehalten en daarmee geassocieerde symptomen tot gevolg. Totaal IgE-gehalten zijn gedurende de behandeling verhoogd en blijven verhoogd tot een jaar na stopzetten van de behandeling. Daarom kan het opnieuw bepalen van IgE-gehalten gedurende een behandeling met omalizumab niet worden gebruikt als richtlijn bij de dosisbepaling. De dosisbepaling na onderbrekingen van de behandeling gedurende minder dan een jaar dient te worden gebaseerd op serum-IgE-gehalten, die zijn vastgesteld bij de initiële dosisbepaling. Totaal serum-IgE-gehalten kunnen opnieuw worden bepaald ten behoeve van de dosisbepaling als een behandeling met omalizumab gedurende langer dan een jaar is onderbroken.

Doses dienen te worden aangepast bij significante veranderingen in lichaamsgewicht (zie tabellen 2 en 3).

Chronische spontane urticaria (CSU)

De aanbevolen dosis is 300 mg iedere 4 weken toegediend via subcutane injectie.

Voorschrijvers wordt een periodieke herbeoordeling van de noodzaak om de behandeling voort te zetten geadviseerd.

Klinische studie-ervaring met langetermijnbehandeling in deze indicatie wordt beschreven in rubriek 5.1.

Speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van omalizumab bij patiënten ouder dan 65 jaar, maar er zijn geen aanwijzingen dat oudere patiënten een andere dosis nodig hebben dan jongere volwassen patiënten.

Nier- of leverstoornis

Er zijn geen studies uitgevoerd waarbij het effect van een verminderde nier- of leverfunctie op de farmacokinetiek van omalizumab is bestudeerd. Aangezien het reticulo-endothelieel systeem (RES) de klaring van omalizumab bij klinische doses domineert, is het onwaarschijnlijk dat deze wordt gewijzigd door een nier- of leverstoornis. Hoewel geen specifieke dosisaanpassing wordt aanbevolen bij deze patiënten, dient omalizumab met voorzichtigheid te worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Bij allergisch astma zijn de veiligheid en werkzaamheid van omalizumab bij kinderen jonger dan 6 jaar niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Bij CRSwNP zijn de veiligheid en werkzaamheid van omalizumab bij patiënten jonger dan 18 jaar nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Bij CSU zijn de veiligheid en werkzaamheid van omalizumab bij kinderen jonger dan 12 jaar niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor subcutane toediening. Omalizumab mag niet intraveneus of intramusculair toegediend worden.

Doses van meer dan 150 mg (tabel 1) moeten worden verdeeld over twee of meer injectieplaatsen.

Het toedienen van Xolair poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie is uitsluitend voorbehouden aan een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 en tevens informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemeen

Omalizumab is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute astma-exacerbaties, acute bronchospasmen of status asthmaticus.

Omalizumab is niet onderzocht bij patiënten met hyper-ImmunoglobulineE-syndroom of allergische bronchopulmonaire aspergillose of voor de preventie van anafylactische reacties waaronder die reacties die worden veroorzaakt door voedselallergie, atopische dermatitis of allergische rhinitis. Omalizumab is niet geïndiceerd voor de behandeling van deze aandoeningen.

Behandeling met omalizumab is niet onderzocht bij patiënten met auto-immuunziekten, immuuncomplexafhankelijke aandoeningen of reeds bestaande nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Voorzichtigheid is geboden bij toediening van omalizumab aan deze patiëntenpopulaties.

Abrupte beëindiging van systemische of geïnhaleerde corticosteroïden na de start van de omalizumab behandeling bij allergisch astma of CRSwNP wordt niet aanbevolen. De vermindering van de corticosteroïden moet uitgevoerd worden onder het directe toezicht van een arts en het kan nodig zijn om deze geleidelijk uit te voeren.

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische reacties type I

Type I lokale of systemische allergische reacties, waaronder anafylaxie en anafylactische shock, kunnen voorkomen als omalizumab wordt gebruikt, zelfs na langdurige behandeling. Echter, de meeste van deze reacties traden op binnen twee uur na de eerste en volgende omalizumab injecties, maar sommige begonnen twee uur en zelfs 24 uur na de injectie. De meerderheid van de anafylactische reacties trad op binnen de eerste 3 doses van omalizumab. Een voorgeschiedenis van anafylaxie die niet gerelateerd is aan omalizumab kan een risicofactor zijn voor het optreden van anafylaxie na toediening van omalizumab. Daarom dienen geneesmiddelen voor de behandeling van anafylactische reacties altijd voor onmiddellijk gebruik beschikbaar te zijn na toediening van omalizumab. Als er een anafylactische of andere ernstige allergische reactie optreedt, moet de toediening van omalizumab onmiddellijk worden gestaakt, en een passende behandeling worden gestart. Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat dergelijke reacties mogelijk zijn en dat onmiddellijke medische hulp gezocht dient te worden indien zich allergische reacties voordoen.

In klinische studies zijn antilichamen tegen omalizumab waargenomen bij een klein aantal patiënten (zie rubriek 4.8). De klinische relevantie van anti-omalizumab antilichamen is niet duidelijk.

Serumziekte

Serumziekte en serumziekte-achtige reacties, wat vertraagde allergische type III reacties zijn, zijn waargenomen bij patiënten, die worden behandeld met gehumaniseerde monoklonale antilichamen waaronder omalizumab. Het veronderstelde pathofysiologische mechanisme omvat immuuncomplexvorming en –depositie door de ontwikkeling van antilichamen tegen omalizumab. Kenmerkend verschijnen de eerste symptomen 1-5 dagen na toediening van de eerste of daaropvolgende injecties, ook na langdurige behandeling. Symptomen, die wijzen op serumziekte

omvatten artritis/artralgie, rash (urticaria of andere vormen), koorts en lymfadenopathie. Antihistaminica en corticosteroïden kunnen zinvol zijn bij voorkoming of behandeling van deze aandoening en patiënten dienen geadviseerd te worden ieder verdacht symptoom te melden.

Churg-Strauss syndroom en hypereosinofiel syndroom

Patiënten met ernstig astma vertonen zelden het systemisch hypereosinofiel syndroom of allergische eosinofiele granulomateuze vasculitis (Churg-Strauss syndroom), beide aandoeningen worden gewoonlijk behandeld met systemische corticosteroïden.

In zeldzame gevallen kunnen patiënten die met geneesmiddelen tegen astma, waaronder omalizumab, worden behandeld systemische eosinofilie en vasculitis vertonen of ontwikkelen. Deze gevallen hangen veelal samen met een reductie van orale corticosteroïd therapie.

Bij deze patiënten moeten de artsen alert zijn op het ontwikkelen van uitgesproken eosinofilie, vasculitische rash, verslechtering van pulmonale symptomen, paranasale sinusafwijkingen, cardiale complicaties en/of neuropathie.

Beëindiging van de omalizumab behandeling dient overwogen te worden bij alle ernstige gevallen met de bovengenoemde immuunsysteemafwijkingen.

Parasitaire (worm)infecties

Het is mogelijk dat IgE betrokken is bij de immunologische respons op sommige worminfecties. Bij patiënten met een chronisch hoog risico op worminfecties werd in een placebogecontroleerde studie bij allergische patiënten een geringe toename waargenomen in infectiefrequentie bij gebruik van omalizumab, hoewel het verloop, de ernst en de respons op de behandeling van de infectie ongewijzigd bleven. De worm-infectiefrequentie in het totale klinische programma, dat niet was opgezet om zulke infecties te detecteren, was minder dan 1 op de 1.000 patiënten. Desalniettemin is voorzichtigheid gerechtvaardigd bij patiënten met een hoog risico op worminfecties, vooral wanneer zij naar gebieden reizen waar worminfecties endemisch zijn. Als patiënten niet reageren op de aanbevolen behandeling met anthelminthica, dient stopzetten van omalizumab overwogen te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat IgE betrokken kan zijn bij de immunologische respons tegen sommige worminfecties, kan omalizumab indirect de werkzaamheid van geneesmiddelen voor de behandeling van worminfecties of andere parasitaire infecties verminderen (zie rubriek 4.4).

Cytochroom P450-enzymen, effluxpompen en eiwitbindingsmechanismen zijn niet betrokken bij de klaring van omalizumab; daarom is de kans op interacties gering. Geneesmiddel- of vaccininteractiestudies zijn niet uitgevoerd met omalizumab. Er is geen farmacologische reden om te verwachten dat de gewoonlijk voorgeschreven geneesmiddelen, die gebruikt worden bij de behandeling van astma, CRSwNP of CSU, interacties met omalizumab zullen opleveren.

Allergisch astma

In klinische studies werd omalizumab doorgaans gebruikt in combinatie met inhalatiecorticosteroïden en orale corticosteroïden, kortwerkende en langwerkende inhalatie bèta-agonisten, leukotriënantagonisten, theofylline en orale antihistaminica. Er waren geen aanwijzingen dat de veiligheid van omalizumab veranderd werd door deze andere veelvuldig gebruikte anti-astma geneesmiddelen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van omalizumab in combinatie met specifieke immunotherapie (hyposensibilisatietherapie). In een klinische studie waarin omalizumab samen met immunotherapie was toegediend, waren de veiligheid en werkzaamheid van omalizumab in combinatie met specifieke immunotherapie niet verschillend van die van omalizumab alleen.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

In klinische onderzoeken werd omalizumab volgens protocol gebruikt in combinatie met mometason-neusspray. Andere geneesmiddelen die vaak gelijktijdig werden gebruikt waren andere intranasale corticosteroiden, luchtwegverwijders, antihistaminica, leukotriënenreceptorantagonisten, adrenergica/sympathicomimetica en lokale nasale anesthetica. Er was geen indicatie dat de veiligheid van omalizumab veranderde door het gelijktijdige gebruik van deze veel gebruikte geneesmiddelen.

Chronische spontane urticaria (CSU)

In klinische studies bij CSU werd omalizumab gebruikt in combinatie met antihistaminica (anti-H1, anti-H2) en leukotriënenreceptorantagonisten (LTRA's). Er waren geen aanwijzingen dat de veiligheid van omalizumab bij gebruik met deze geneesmiddelen was veranderd ten opzichte van het bekende veiligheidsprofiel bij allergisch astma. Bovendien was in een populatiefarmacokinetische analyse geen relevant effect van H2-antihistaminica en LTRA's op de farmacokinetiek van omalizumab waargenomen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

In klinische studies bij CSU waren enkele patiënten geïnccludeerd in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar die omalizumab gebruikten in combinatie met antihistaminica (anti-H1, anti-H2) en LTRA's. Er zijn geen studies uitgevoerd bij kinderen jonger dan 12 jaar.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1.000 zwangerschapsuitkomsten), gebaseerd op zwangerschapsregister- en spontane postmarketing meldingen, duidt niet op misvormende of foetale/neonatale toxiciteit. Een prospectief zwangerschapsregisteronderzoek (EXPECT) bij 250 zwangere vrouwen met astma die blootgesteld waren aan omalizumab liet een vergelijkbare prevalentie van ernstige aangeboren afwijkingen zien (8,1% vs. 8,9%) bij EXPECT-patiënten en patiënten met dezelfde aandoening (matige of ernstige astma). Interpretatie van de gegevens wordt bemoeilijkt door methodologische beperkingen van het onderzoek, waaronder het geringe aantal patiënten en de niet-gerandomiseerde opzet.

Omalizumab passeert de placentabarière. De resultaten van dieronderzoek duiden echter niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Omalizumab is in verband gebracht met leeftijdsgebonden vermindering in het aantal trombocyten bij niet-humane primaten, waarbij jongere dieren relatief gevoeliger bleken (zie rubriek 5.3).

Indien klinisch geïndiceerd, kan het gebruik van omalizumab tijdens de zwangerschap worden overwogen.

Borstvoeding

Immunoglobulinen G (IgG's) worden gevonden in moedermelk en daarom wordt verwacht dat omalizumab in de moedermelk aanwezig zal zijn. Uit beschikbare gegevens bij niet-humane primaten blijkt dat omalizumab in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Het EXPECT-onderzoek liet geen nadelige effecten zien bij 154 zuigelingen die blootgesteld waren aan omalizumab tijdens de zwangerschap en via de borstvoeding. Interpretatie van de gegevens wordt bemoeilijkt door methodologische beperkingen van het onderzoek, waaronder het geringe aantal patiënten en de niet-gerandomiseerde opzet.

Na orale inname worden IgG's gemetaboliseerd via proteolyse in de darmen en hebben ze een slechte beschikbaarheid. Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborene/zuigelingen verwacht. Daarom kan het gebruik van omalizumab tijdens borstvoeding worden overwogen, indien klinisch geïndiceerd.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid bij de mens voor omalizumab. In speciaal ontworpen niet-klinische fertiliteitsstudies bij niet-humane primaten, waaronder studies naar het paren, werd er geen verminderde mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen na herhaalde doses met omalizumab bij dosisniveaus tot 75 mg/kg. Verder was er geen genotoxiciteit waargenomen in een afzonderlijke niet-klinische genotoxiciteitsstudie.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Omalizumab heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Allergisch astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens klinische studies bij allergisch astma bij volwassen en adolescentie patiënten van 12 jaar en ouder waren de meest frequent gemelde bijwerkingen hoofdpijn en reacties op de injectieplaats, waaronder pijn op de injectieplaats, zwelling, erytheem en pruritus. In klinische studies bij kinderen van 6 tot 12 jaar waren de meest frequent gemelde bijwerkingen hoofdpijn, koorts en pijn in de bovenbuik. De meeste reacties waren mild of matig qua ernst. In klinische onderzoeken bij patiënten van 18 jaar en ouder met CRSwNP waren de meest gemelde bijwerkingen hoofdpijn, duizeligheid, artralgie, pijn in de bovenbuik en reacties op de injectieplaats.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 4 geeft de bijwerkingen weer, die gerapporteerd zijn in klinische studies, bij patiënten met allergisch astma en CRSwNP, die behandeld zijn met Xolair en van wie veiligheidsgegevens zijn verzameld, ingedeeld naar MedDRA systeem/orgaanklasse en naar frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Bijwerkingen die gemeld zijn in het postmarketing kader zijn vermeld met de frequentie "niet bekend" (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 4 Bijwerkingen bij allergisch astma en CRSwNP

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	Faryngitis
Zelden	Parasitaire infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Niet bekend	Idiopathische trombocytopenie, waaronder ernstige gevallen
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Anafylactische reactie, andere ernstige allergische aandoeningen, ontwikkeling van anti-omalizumab antilichamen
Niet bekend	Serumziekte, met mogelijk koorts en lymfadenopathie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Hoofdpijn*
Soms	Syncope, paresthesie, slaperigheid, duizeligheid [#]
Bloedvataandoeningen	
Soms	Posturale hypotensie, flushing

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Allergische bronchospasme, hoesten
Zelden	Larynxoedeem
Niet bekend	Allergische granulomateuze vasculitis (d.w.z. Churg-Strauss syndroom)
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	Pijn in bovenbuik**,#
Soms	Dyspeptische tekenen en symptomen, diarree, misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Fotosensitiviteit, urticaria, rash, pruritus
Zelden	Angio-oedeem
Niet bekend	Alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Artralgie†
Zelden	Systemische lupus erythematoses (SLE)
Niet bekend	Myalgie, zwelling van gewricht
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Koorts**
Vaak	Reacties op de injectieplaats zoals zwelling, erytheem, pijn, pruritus
Soms	Influenza-achtige ziekte, opgezwollen armen, gewichtstoename, vermoeidheid

*: zeer vaak voorkomend bij kinderen van 6 tot 12 jaar

** : bij kinderen van 6 tot 12 jaar

: Vaak bij onderzoeken bij neuspoliepen

† : Onbekend bij onderzoeken bij allergisch astma

Chronische spontane urticaria (CSU)

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid en verdraagbaarheid van omalizumab zijn onderzocht met doses van 75 mg, 150 mg en 300 mg iedere vier weken bij 975 patiënten, van wie 242 patiënten placebo kregen. In totaal werden 733 patiënten behandeld met omalizumab tot maximaal 12 weken en 490 patiënten tot maximaal 24 weken. Van deze patiënten werden 412 patiënten behandeld tot maximaal 12 weken en 333 patiënten tot maximaal 24 weken met de 300 mg dosis.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Een afzonderlijke tabel (Tabel 5) geeft de bijwerkingen voor de CSU-indicatie weer, voortvloeiend uit verschillen in dosis en behandelde populaties (met significant verschillende risicofactoren, comorbiditeiten, gelijktijdige geneesmiddelen en leeftijden [bijv. studies in astma omvatten kinderen in de leeftijd van 6-12 jaar]).

Tabel 5 geeft de bijwerkingen weer (bijwerkingen die voorkomen bij $\geq 1\%$ van de patiënten in enige behandelingsgroep en bijwerkingen die $\geq 2\%$ vaker voorkomen in enige behandelingsgroep met omalizumab dan met placebo (na medische beoordeling)) die gerapporteerd zijn bij 300 mg in de drie gepoolde fase III-studies. De weergegeven bijwerkingen zijn verdeeld in twee groepen: de bijwerkingen die zijn geïdentificeerd in de behandelingsperiode van 12 weken en die in de behandelingsperiode van 24 weken.

De bijwerkingen zijn ingedeeld naar MedDRA systeem/orgaanklasse. Binnen iedere systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, beginnend met de meest voorkomende bijwerkingen. De overeenkomstige frequentie categorie voor iedere bijwerking is gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 5 Bijwerkingen afkomstig van de gepoolde CSU veiligheidsdatabase (dag 1 tot week 24) bij 300 mg omalizumab

12 Weken	Omalizumabstudies 1, 2 en 3 Gepoold		Frequentie categorie
	Placebo N=242	300 mg N=412	
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Sinusitis	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen			
Hoofdpijn	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Artralgie	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Reactie op de injectieplaats*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Vaak
24 Weken	Omalizumabstudies 1 en 3 Gepoold		Frequentie categorie
	Placebo N=163	300 mg N=333	
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Bovenste luchtweginfectie	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Vaak

* Alhoewel er geen verschil van 2% met placebo was aangetoond, zijn reacties op de injectieplaats wel opgenomen, aangezien alle gevallen zijn beoordeeld als causaal gerelateerd aan de studiebehandeling.

In een 48 weken durende studie ontvingen 81 patiënten met CSU omalizumab 300 mg elke 4 weken (zie rubriek 5.1). Het veiligheidsprofiel van langetermijngebruik was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel zoals waargenomen in 24 weken durende studies bij CSU.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immuunsysteemaandoeningen

Voor verdere informatie, zie rubriek 4.4.

Anafylaxie

Anafylactische reacties waren zeldzaam in klinische studies. Echter, na een cumulatieve zoekopdracht in de veiligheidsdatabank is in postmarketinggegevens een totaal van 898 anafylaxiegevallen gevonden. Gebaseerd op een geschatte blootstelling van 566.923 patiëntenbehandelingsjaren resulteert dit in een meldingspercentage van ongeveer 0,20%.

Arteriële trombo-embolie (ATE)

In gecontroleerde klinische studies en tijdens interimanalyses van een observationele studie werd er een numerieke onevenwichtigheid in gevallen van ATE waargenomen. Het samengestelde eindpunt ATE werd gedefinieerd als beroerte, transient ischaemic attack (TIA), myocardinfarct, instabiele angina pectoris en cardiovasculaire sterfte (waaronder dood door onbekende oorzaak). Bij de uiteindelijke analyse van de observationele studie was de incidentie van ATE per 1.000 patiëntjaren 7,52 (115/15.286 patiëntjaren) voor met Xolair behandelde patiënten en 5,12 (51/9.963 patiëntjaren) voor controlepatiënten. In een multivariate analyse corrigerend voor aanwezige baseline cardiovasculaire risicofactoren was de hazard ratio 1,32 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,91-1,91). Bij een afzonderlijke analyse van samengevoegde klinische studies, die alle gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies die 8 weken of langer duurden omvatte, was de incidentie van ATE per 1.000 patiëntjaren 2,69 (5/1.856 patiëntjaren) voor met Xolair behandelde patiënten en 2,38 (4/1.680 patiëntjaren) voor placebo patiënten (rate ratio 1,13, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,24-5,71).

Trombocyten

In klinische studies hadden enkele patiënten een bloedplaatjestelling onder de ondergrens van het normale laboratoriuminterval. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van idiopathische trombocytopenie, waaronder ernstige gevallen, in het postmarketing kader.

Parasitaire infecties

Bij allergische patiënten met een chronisch hoog risico op worminfecties werd in een placebogecontroleerde studie een geringe toename waargenomen in infectiefrequentie bij gebruik van omalizumab, die statistisch niet significant was. Het verloop, de ernst en de reactie op behandeling van infecties bleven ongewijzigd (zie rubriek 4.4).

Systemische lupus erythematoses

In klinische studies en postmarketing zijn gevallen van systemische lupus erythematoses (SLE) gemeld bij patiënten met matige tot ernstige astma en CSU. De pathogenese van SLE is niet goed bekend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen maximaal verdraagbare dosis van Xolair vastgesteld. Enkelvoudige intraveneuze doses tot maximaal 4.000 mg zijn toegediend aan patiënten zonder aanwijzingen voor dosisbeperkende toxiciteiten. De hoogste cumulatieve dosis aan patiënten toegediend, was 44.000 mg over een periode van 20 weken en deze dosis heeft niet geleid tot ongunstige acute effecten.

Als er vermoeden is van een overdosis, dient de patiënt te worden gecontroleerd op afwijkende tekenen of symptomen. Medische behandeling dient te worden gezocht en op geschikte wijze ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen, andere systemische geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen, ATC-code: R03DX05

Allergisch astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRS_{NP})

Werkingsmechanisme

Omalizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam vervaardigd met behulp van DNA-recombinatietechniek dat selectief bindt aan humaan immuunglobuline-E (IgE) en binding van IgE aan FcεRI (receptor met hoge affiniteit voor IgE) op basofielen en mestcellen voorkomt, waardoor de hoeveelheid vrij IgE, die beschikbaar is om een allergische cascade teweeg te brengen, vermindert. Het is een IgG1-kappa antilichaam dat humane raamwerkregio's (*framework regions*) bevat met complementair-bepalende domeinen van een murine moederantilichaam dat bindt aan IgE.

Behandeling met omalizumab bij atopische proefpersonen leidde tot een duidelijke vermindering van het aantal FcεRI-receptoren op basofielen. Omalizumab remt de IgE-gemedieerde ontsteking, zoals blijkt uit een verminderd aantal bloed- en weefsel-eosinofielen en verminderde ontstekingsmediatoren, waaronder IL-4, IL-5 en IL-13 door aangeboren, adaptieve en niet-immuuncellen.

Farmacodynamische effecten

Allergisch astma

De *in vitro* afgifte van histamine uit basofielen, geïsoleerd uit met omalizumab behandelde proefpersonen, na stimulatie met een allergeen, verminderde met ongeveer 90% in vergelijking tot de waarden voorafgaand aan behandeling.

In klinische studies bij patiënten met allergisch astma werden vrije IgE-serumspiegels op dosisafhankelijke wijze binnen een uur na de eerste dosis verlaagd en tussen doses gehandhaafd. Een jaar na stopzetten van het toedienen van omalizumab zijn de IgE-spiegels teruggekeerd naar het niveau van voor de behandeling, zonder dat rebound in IgE-spiegels werd waargenomen na volledige klaring van het geneesmiddel.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

In klinische onderzoeken bij patiënten met CRSwNP leidde de behandeling met omalizumab tot een verlaging van serumvrij IgE (ongeveer 95%) en een verhoging van totaal IgE in het serum, in dezelfde mate als waargenomen bij patiënten met allergisch astma. De totaal IgE-spiegels in serum stegen als gevolg van de vorming van omalizumab-IgE-complexen die een langzamere eliminatiesnelheid hebben in vergelijking met vrij IgE.

Chronische spontane urticaria (CSU)

Werkingsmechanisme

Omalizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam vervaardigd met behulp van DNA-recombinatietechniek dat selectief bindt aan humaan immuunglobuline-E (IgE) en vrije IgE-spiegels verlaagt. Het is een IgG1-kappa antilichaam dat humane raamwerkregio's (*framework regions*) bevat met complementair-bepalende domeinen van een murien moederantilichaam dat bindt aan IgE, gevolgd door downregulatie van IgE-receptoren (FcεRI) op cellen. Het is niet geheel duidelijk hoe dit leidt tot een verbetering van symptomen van CSU.

Farmacodynamische effecten

In klinische studies bij patiënten met CSU werd maximale onderdrukking van vrij IgE 3 dagen na de eerste subcutane dosis waargenomen. Na herhaalde dosering eens per 4 weken bleven de vrije IgE-serumspiegels vóór doseren stabiel in de periode tussen 12 en 24 weken behandeling. Na stopzetting van omalizumab stegen de vrije IgE-spiegels naar de spiegels van voor de behandeling gedurende een behandelingsvrije follow-upperiode van 16 weken.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Allergisch astma

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

De werkzaamheid en veiligheid van omalizumab werden aangetoond in een 28-weekse dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (studie 1) met 419 personen van 12-79 jaar met ernstig allergisch astma, die een verminderde longfunctie hadden (FEV₁ 40-80% van de voorspelde waarde) en die hun astmasymptomen slecht onder controle hadden ondanks behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroïden en een langwerkende bèta-2-agonist. Patiënten die in aanmerking kwamen, hadden last gehad van meervoudige astma-exacerbaties, waarvoor behandeling met systemische corticosteroïden noodzakelijk was, of waren in het jaar ervoor in het ziekenhuis opgenomen of op de eerstehulpafdeling geweest als gevolg van een ernstige astma-exacerbatie ondanks ononderbroken behandeling met hoge doses corticosteroïden en een langwerkende bèta-2-agonist. Omalizumab of placebo werden subcutaan toegediend als aanvullende therapie naast >1.000 microgram beclometasondipropionaat (of gelijkwaardig) plus een langwerkende bèta-2-agonist. Onderhoudsbehandelingen met orale corticosteroïden, theofylline en leukotriënenantagonisten waren toegestaan (resp. 22%, 27% en 35% van de patiënten).

Het aantal astma-exacerbaties over de behandelingsperiode, waarvoor rescue-behandeling met systemische corticosteroïden noodzakelijk was, vormde het primaire eindpunt. Omalizumab reduceerde het aantal astma-exacerbaties met 19% (p = 0,153). Verdere evaluaties die statistische

significantie ($p < 0,05$) lieten zien in het voordeel van omalizumab omvatten reducties in ernstige exacerbaties (waarbij de longfunctie van de patiënt gereduceerd was tot minder dan 60% van de persoonlijke capaciteit en systemische corticosteroïden nodig waren) en aan astma gerelateerde spoedbezoeken (bestaande uit ziekenhuisopnamen, bezoeken aan eerstehulpafdelingen en niet-geplande doktersbezoeken), en verbeteringen in de algemene evaluatie door de arts op doeltreffendheid van de behandeling, astma gerelateerde kwaliteit van leven (AQL), astmasymptomen en longfunctie.

In een subgroepanalyse was het meer waarschijnlijk dat patiënten met een totaal IgE ≥ 76 IE/ml voor de behandeling een klinisch betekenisvol voordeel van omalizumab ervaarden. Bij deze patiënten in studie 1 reduceerde omalizumab het aantal astma-exacerbaties met 40% ($p = 0,002$). Daarnaast waren er meer patiënten die een klinische betekenisvolle respons hadden in de totaal IgE ≥ 76 IE/ml populatie door het omalizumab ernstig astma programma heen. Tabel 6 omvat de resultaten van de studie 1 populatie.

Tabel 6 Resultaten van studie 1

	Totale studie 1 populatie	
	Omalizumab N=209	Placebo N=210
Astma-exacerbaties		
Aantal per patiënt per 28-weken periode	0,74	0,92
% reductie, p-waarde voor ratio van het aantal per patiënt	19,4%, p = 0,153	
Ernstige astma-exacerbaties		
Aantal per patiënt per 28-weken periode	0,24	0,48
% reductie, p-waarde voor ratio van het aantal per patiënt	50,1%, p = 0,002	
Spoedbezoeken		
Aantal per patiënt per 28-weken periode	0,24	0,43
% reductie, p-waarde voor ratio van het aantal per patiënt	43,9%, p = 0,038	
Algemene evaluatie door de arts		
% responders*	60,5%	42,8%
p-waarde**	<0,001	
AQL verbetering		
% patiënten ≥0,5 verbetering	60,8%	47,8%
p-waarde	0,008	
* duidelijke verbetering of complete controle		
** p-waarde voor de totale verdeling van de beoordeling		

In studie 2 werden de werkzaamheid en veiligheid van omalizumab onderzocht in een populatie met 312 personen met ernstig allergisch astma, die overeenkwam met de populatie in studie 1. Behandeling met omalizumab in deze open-label studie leidde tot een vermindering van 61% van het aantal klinisch significante astma-exacerbaties in vergelijking met de huidige astma-behandeling alleen.

In vier bijkomende grote placebogecontroleerde ondersteunende studies van 28 tot 52 weken met 1.722 volwassenen en adolescenten (studies 3, 4, 5 en 6) werden de werkzaamheid en veiligheid van omalizumab bij patiënten met ernstig persistent astma onderzocht. De meeste patiënten waren niet

goed onder controle, maar kregen minder gelijktijdige astmamedicatie dan patiënten in studies 1 of 2. In studies 3-5 vormden exacerbaties het primaire eindpunt, terwijl in studie 6 hoofdzakelijk besparing van inhalatiecorticosteroïden werd onderzocht.

In studie 3, 4 en 5 hadden patiënten behandeld met omalizumab reducties van het aantal astma-exacerbaties van respectievelijk 37,5% ($p=0,027$), 40,3% ($p<0,001$) en 57,6% ($p<0,001$) in vergelijking met placebo.

In studie 6 waren significant meer ernstige allergische astmapatiënten op omalizumab in staat om hun fluticasondosis te verlagen tot ≤ 500 microgram per dag zonder verslechtering van de astmacontrole (60,3%) vergeleken met de placebogroep (45,8%, $p<0,05$).

Scores voor kwaliteit van leven werden gemeten met behulp van de Juniper's astma gerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst. Voor alle zes studies was er een statistisch significante verbetering in de scores voor kwaliteit van leven vanaf de aanvang voor de omalizumab patiënten in vergelijking met de placebo- of controlegroep.

Algemene evaluatie door de arts op doeltreffendheid van de behandeling:

In vijf van de hierboven beschreven studies werd de algemene evaluatie door de arts gemeten als een brede maat voor astmacontrole uitgevoerd door de behandelende arts. De arts kon rekening houden met PEF (expiratoire piekstroom), symptomen overdag en 's nachts, gebruik van "rescue"-geneesmiddel, spirometrie en exacerbaties. In alle vijf studies oordeelde men dat een statistisch significant groter aantal van de patiënten op omalizumab ofwel een duidelijke verbetering van hun astma bereikt hadden of hun astma volledig onder controle hadden ten opzichte van placebo.

Kinderen van 6 tot 12 jaar

De primaire onderbouwing voor veiligheid en werkzaamheid van omalizumab in de leeftijdsgroep 6 tot 12 jaar is afkomstig van één gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter studie (studie 7).

Studie 7 was een placebogecontroleerde studie met een specifieke patiëntensubgroep ($N=235$), zoals gedefinieerd in de huidige indicatie, die werden behandeld met hoge dosis inhalatiecorticosteroïden (≥ 500 µg/dag fluticason-equivalent) plus langwerkend bèta-agonist.

Een klinisch significante exacerbatie werd gedefinieerd als een verslechtering van de astmasymptomen naar het klinische oordeel van de onderzoeker, waarvoor een verdubbeling van de uitgangsdosering van inhalatiecorticosteroïden voor ten minste 3 dagen en/of behandeling met systemische (oraal of intraveneus) "rescue"-corticosteroïden voor ten minste 3 dagen vereist is.

In de specifieke patiëntensubgroep op hoge dosis inhalatiecorticosteroïden, had de omalizumab-groep een statistisch significant lager aantal klinisch relevante astma-exacerbaties in vergelijking met de placebogroep. Na 24 weken gaf het verschil in aantal tussen de behandelgroepen een verlaging van 34% (ratio van het aantal 0,662, $p = 0,047$) weer voor omalizumab-patiënten ten opzichte van placebo. In de tweede dubbelblinde 28 weken durende behandelingsperiode gaf het verschil in aantal tussen de behandelgroepen een verlaging van 63% (ratio van het aantal 0,37, $p<0,001$) weer voor omalizumab-patiënten ten opzichte van placebo.

Tijdens de 52-weeken durende dubbelblinde behandelingsperiode (met inbegrip van de 24 weken durende fase van corticosteroïden in vaste dosis en de 28 weken durende corticosteroïd aanpassingsfase) gaven de verschillen in aantallen tussen de behandelgroepen een relatieve verlaging van 50% (ratio van het aantal 0,504, $p<0,001$) in exacerbaties voor omalizumab-patiënten.

De omalizumab-groep had meer afnames in gebruik van bèta-agonist "rescue"-geneesmiddel in vergelijking met de placebogroep aan het einde van de 52 weken durende behandelingsperiode, hoewel het verschil tussen de behandelingsgroepen niet statistisch significant was. Voor de totale evaluatie van behandelingsdoeltreffendheid aan het einde van de 52 weken durende dubbelblinde behandelingsperiode in de subgroep van ernstige patiënten op hoge dosis inhalatiecorticosteroïden plus

langwerkende bèta-agonisten, was het patiëntenaandeel met een “uitstekende” behandelingsdoeltreffendheid groter, en de patiëntenaandelen met “matige” of “slechte” behandelingsdoeltreffendheid waren kleiner in de omalizumab-groep dan in de placebogroep, het verschil tussen de groepen was statistisch significant ($p < 0,001$), terwijl er geen verschillen waren in de subjectieve scores voor kwaliteit van leven tussen de omalizumab- en placebogroepen.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

De veiligheid en werkzaamheid van omalizumab werden onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met CRSwNP (tabel 8). Patiënten kregen subcutaan elke 2 of 4 weken omalizumab of placebo (zie rubriek 4.2). Alle patiënten kregen gedurende de hele studie intranasale mometasantherapie. Eerdere sino-nasale chirurgie of eerder gebruik van systemische corticosteroïden waren niet vereist voor inclusie in de onderzoeken. Patiënten kregen gedurende 24 weken omalizumab of placebo, gevolgd door een follow-upperiode van 4 weken. Demografische gegevens en baseline-kenmerken, inclusief allergische comorbiditeiten, worden beschreven in tabel 7.

Tabel 7 Demografische gegevens en baseline-kenmerken van onderzoeken bij neuspoliepen

Parameter	Neuspolieponderzoek 1 N=138	Neuspolieponderzoek 2 N=127
Gemiddelde leeftijd (jaren) (SD)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% Man	63,8	65,4
Patiënten die het afgelopen jaar systemische corticosteroïden hebben gebruikt (%)	18,8	26,0
Bilaterale endoscopische neuspoliepscore ('nasal polyp score' NPS): gemiddelde (SD), bereik 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Neuscongestiescore (NCS): gemiddelde (SD), bereik 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Score van reukzin: gemiddelde (SD), bereik 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
SNOT-22 totale score: gemiddelde (SD) bereik 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Bloed eosinofielen (cellen/ μ l): gemiddelde (SD)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Totaal IgE IE/ml: gemiddelde (SD)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Astma (%)	53,6	60,6
Mild (%)	37,8	32,5
Matig (%)	58,1	58,4
Ernstig (%)	4,1	9,1
Door aspirine verergerde respiratoire aandoening (AERD) (%)	19,6	35,4
Allergische rhinitis	43,5	42,5

AERD = Aspirin Exacerbated Respiratory Disease; SD = standaarddeviatie; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test 22 Vragenlijst; IgE = Immunoglobuline E; IE = internationale eenheden. Voor NPS, NCS, en SNOT-22 duiden hogere scores op een grotere ernst van de ziekte.

De co-primaire eindpunten waren de bilaterale de neuspoliepscore (NPS) en de gemiddelde dagelijkse score voor de neuscongestiescore (NCS) in week 24. In beide neuspolieponderzoeken 1 en 2 hadden patiënten die omalizumab kregen statisch significante grotere verbeteringen van de NPS in week 24 en

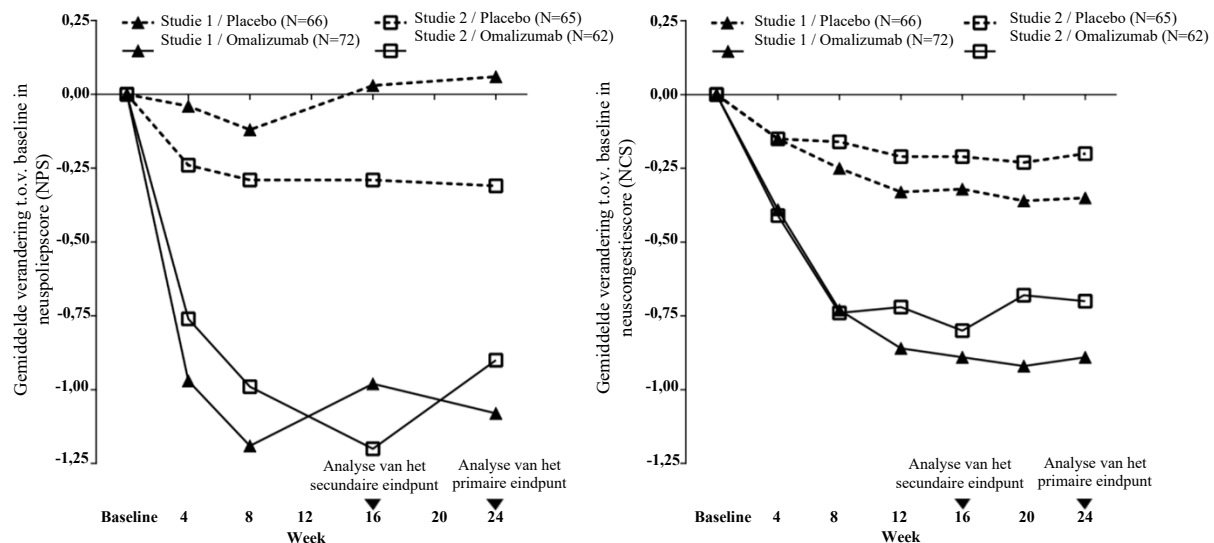
wekelijkse gemiddelde NCS ten opzichte van baseline dan patiënten die placebo kregen. Resultaten van de neuspoliep onderzoeken 1 en 2 zijn weergegeven in tabel 8.

Tabel 8 Verandering ten opzichte van baseline in week 24 in klinische scores van neuspoliep onderzoek 1, neuspoliep onderzoek 2 en gepoolde gegevens

	Neuspoliep- onderzoek 1		Neuspoliep- onderzoek 2		Neuspoliep gepoolde resultaten	
	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo	Omalizumab
N	66	72	65	62	131	134
Neuspoliepscore						
Gemiddelde op baseline	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
Verandering van kleinste-kwadratengemiddelde in week 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Verschil (95% BI)	-1,14 (-1,59; -0,69)		-0,59 (-1,05; -0,12)		-0,86 (-1,18; -0,54)	
p-waarde	<0,0001		0,0140		<0,0001	
7-daags gemiddelde van de dagelijkse neuscongestiescore						
Gemiddelde op baseline	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Verandering van kleinste-kwadratengemiddelde in week 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Verschil (95% BI)	-0,55 (-0,84; -0,25)		-0,50 (-0,80; -0,19)		-0,52 (-0,73; -0,31)	
p-waarde	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Gemiddelde op baseline	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Verandering van kleinste-kwadratengemiddelde in week 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Verschil (95% BI)	-1,91 (-2,85; -0,96)		-2,09 (-3,00; -1,18)		-1,98 (-2,63; -1,33)	
p-waarde	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Gemiddelde op baseline	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Verandering van kleinste-kwadratengemiddelde in week 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Verschil (95% BI)	-16,12 (-21,86; -10,38)		-15,04 (-21,26; -8,82)		-15,36 (-19,57; -11,16)	
p-waarde (MID = 8.9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Gemiddelde op baseline	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Verandering van kleinste-kwadratengemiddelde in week 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Verschil (95% BI)	3.81 (1,38; 6,24)		3,86 (1,57; 6,15)		3,84 (2,17; 5,51)	
p-waarde	0.0024		0.0011		<0,0001	

BI = betrouwbaarheidsinterval; TNSS = Totale nasale symptoomscore; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test 22 Vragenlijst; UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test; MID = minimaal belangrijk verschil 'minimal important difference'.

Figuur 1 Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in neuscongestiescore en gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in neuspoliepscore per behandelingsgroep in neuspolieponderzoek 1 en onderzoek 2



In een vooraf gespecificeerde gepoolde analyse van rescue-behandeling (systemische corticosteroïden gedurende ≥ 3 opeenvolgende dagen of nasale polypectomie) tijdens de behandelingsperiode van 24 weken, was het aantal patiënten dat een rescue-behandeling nodig had lager bij omalizumab vergeleken met placebo (2,3% versus 6,2% respectievelijk). De odds-ratio van een rescue-behandeling bij omalizumab in vergelijking met placebo was 0,38 (95% BI: 0,10; 1,49). In geen van beide onderzoeken werden sinonasale operaties gemeld.

De werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van omalizumab bij patiënten met CRSwNP die hadden deelgenomen aan neuspoliepen-onderzoeken 1 en 2 werden beoordeeld in een open-label extensieonderzoek. Effectiviteitsdata uit dit onderzoek suggereren dat het klinische voordeel dat werd opgeleverd in week 24 aanhield tot week 52. Veiligheidsdata kwamen over het algemeen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van omalizumab.

Chronische spontane urticaria (CSU)

De werkzaamheid en veiligheid van omalizumab werden aangetoond in twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III-studies (studie 1 en 2) bij patiënten met CSU die symptomatisch bleven ondanks behandeling met H1-antihistaminica met de goedgekeurde dosering. In een derde studie (studie 3) werd primair de veiligheid van omalizumab onderzocht bij patiënten met CSU die symptomatisch bleven ondanks behandeling met H1-antihistaminica tot maximaal vier maal de goedgekeurde dosering en H2-antihistaminica en/of behandeling met LTRA. De drie studies includeerden 975 patiënten in de leeftijd tussen 12 en 75 jaar (gemiddelde leeftijd 42,3 jaar; 39 patiënten 12-17 jaar, 54 patiënten ≥ 65 jaar; 259 mannen en 716 vrouwen). Bij alle patiënten moest de controle van de symptomen onvoldoende zijn, zoals vastgesteld middels een dagelijkse Urticaria Activiteit Score gedurende een week (UAS7, schaal 0-42) van ≥ 16 en een weekscore voor de ernst van de jeuk (wat een onderdeel is van de UAS7; schaal 0-21) van ≥ 8 in de 7 dagen voorafgaand aan randomisatie, ondanks het voorafgaand gebruik van een antihistaminicum gedurende ten minste 2 weken.

In studies 1 en 2 hadden de patiënten een gemiddelde weekscore voor de ernst van de jeuk tussen 13,7 en 14,5 als uitgangswaarde en een gemiddelde UAS7 score van respectievelijk 29,5 en 31,7. De patiënten in veiligheidsstudie 3 hadden een gemiddelde weekscore voor de ernst van de jeuk van 13,8 en een gemiddelde UAS7 score van 31,2 als uitgangswaarde. In alle drie de studies gebruikten de patiënten gemiddeld 4 tot 6 geneesmiddelen (waaronder H1-antihistaminica) voor symptomen van CSU voorafgaand aan studie-inclusie. Patiënten kregen 75 mg, 150 mg of 300 mg omalizumab of

placebo middels subcutane injectie iedere 4 weken gedurende 24 en 12 weken in respectievelijk studie 1 en studie 2 en 300 mg of placebo middels subcutane injectie iedere 4 weken gedurende 24 weken in studie 3. Alle studies hadden een behandelingsvrije follow-upperiode van 16 weken.

Het primaire eindpunt was het verschil tussen de uitgangswaarde en week 12 in de weekscore voor de ernst van de jeuk. Bij 300 mg omalizumab nam de weekscore voor de ernst van de jeuk af met 8,55 tot 9,77 ($p < 0.0001$) vergeleken met een afname van 3,63 tot 5,14 bij placebo (zie Tabel 9). Statistisch significante resultaten werden verder gevonden in de responspercentages voor UAS7 $\leq$ 6 (op week 12), die hoger waren voor de 300 mg behandelingsgroepen, variërend van 52-66% ($p < 0.0001$) vergeleken met 11-19% voor de placebogroepen, en een complete respons (UAS7=0) werd bereikt bij 34-44% ($p < 0.0001$) van de patiënten behandeld met 300 mg vergeleken met 5-9% van de patiënten in de placebogroepen. Patiënten in de 300 mg behandelingsgroepen bereikten het hoogste gemiddelde percentage dagen zonder angio-oedeem van week 4 tot week 12 (91,0-96,1%; $p < 0.001$) vergeleken met de placebogroepen (88,1-89,2%). Het gemiddelde verschil tussen de uitgangswaarde en week 12 in de totale DLQI was groter ($p < 0.001$) voor de 300 mg behandelingsgroepen dan voor placebo, waarbij de verbetering varieerde van 9,7-10,3 punten vergeleken met 5,1-6,1 punten voor de bijbehorende placebogroepen.

Tabel 9 Verschil tussen de uitgangswaarde en week 12 in de weekscore voor de ernst van de jeuk, studies 1, 2 en 3 (mITT populatie*)

	Placebo	Omalizumab 300 mg
Studie 1		
N	80	81
Gemiddelde (SD)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Vershil in LS gemiddelden vs. placebo ¹	-	-5,80
95% BI voor het verschil	-	-7,49, -4,10
P-waarde vs. placebo ²	-	<0,0001
Studie 2		
N	79	79
Gemiddelde (SD)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Vershil in LS gemiddelden vs. placebo ¹	-	-4,81
95% BI voor het verschil	-	-6,49, -3,13
P-waarde vs. placebo ²	-	<0,0001
Studie 3		
N	83	252
Gemiddelde (SD)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Vershil in LS gemiddelden vs. placebo ¹	-	-4,52
95% BI voor het verschil	-	-5,97, -3,08
P-waarde vs. placebo ²	-	<0,0001

*Gemodificeerde intent-to-treat (mITT) populatie: omvatte alle patiënten die waren gerandomiseerd en die ten minste één dosis studiegeneesmiddel kregen.

BOCF (Baseline Observation Carried Forward) werd gebruikt om ontbrekende gegevens aan te vullen.

¹ Het kleinste kwadraten (LS) gemiddelde werd geschat middels een ANCOVA model. De strata waren de uitgangswaarde van de weekscore voor de ernst van de jeuk (<13 vs. $\geq$ 13) en het gewicht bij aanvang (<80 kg vs. $\geq$ 80 kg).

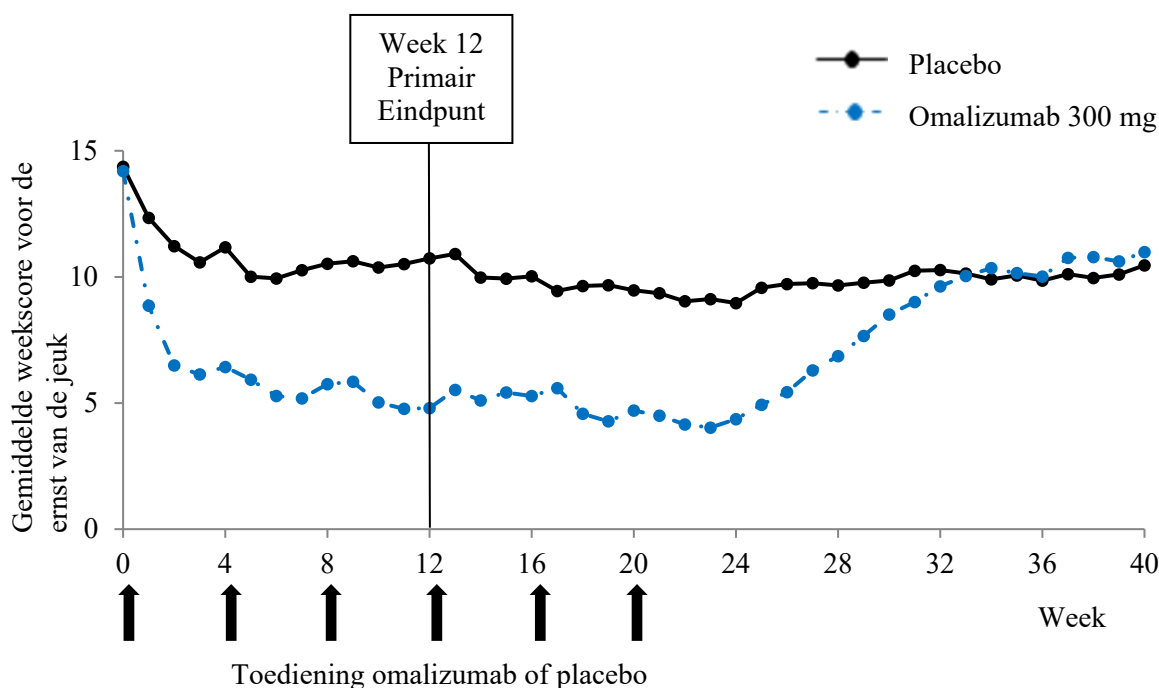
² p-waarde is verkregen uit de ANCOVA t-test.

Figuur 2 geeft de gemiddelde weekscore voor de ernst van de jeuk in de tijd weer van studie 1. De gemiddelde weekscores voor de ernst van de jeuk waren significant afgenomen met een maximaal

effect rond week 12 dat aanhield gedurende de behandelingsperiode van 24 weken. De resultaten waren vergelijkbaar in studie 3.

In alle drie de studies nam de gemiddelde weekscore voor de ernst van de jeuk geleidelijk toe tijdens de behandelingsvrije follow-upperiode van 16 weken, wat in overeenstemming was met het terugkomen van de symptomen. De gemiddelde waarden aan het eind van de follow-upperiode waren gelijk aan de placebogroep, maar waren lager dan de respectievelijke gemiddelde uitgangswaarden.

Figuur 2 Gemiddelde weekscore voor de ernst van de jeuk in de tijd, studie 1 (mITT populatie)



BOCF=baseline observation carried forward; mITT=gemodificeerde intention-to-treat populatie

De mate van werkzaamheid waargenomen na 24 weken behandeling was vergelijkbaar met die waargenomen na 12 weken:

In de studies 1 en 3 was bij 300 mg de gemiddelde afname van de weekscore voor de ernst van de jeuk ten opzichte van de uitgangswaarde respectievelijk 9,8 en 8,6, het percentage patiënten met $UAS7 \leq 6$ respectievelijk 61,7% en 55,6%, en het percentage patiënten met een complete respons ($UAS7=0$) respectievelijk 48,1% en 42,5% (alle $p < 0,0001$ vergeleken met placebo).

Gegevens uit klinische studies bij adolescenten (12 tot en met 17 jaar) omvatte in totaal 39 patiënten, van wie 11 patiënten de 300 mg dosis kregen. Resultaten met de 300 mg dosis zijn beschikbaar voor 9 patiënten op week 12 en 6 patiënten op week 24 en laten een vergelijkbare hoge mate van respons op de behandeling met omalizumab zien vergeleken met de volwassen populatie. Het gemiddelde verschil ten opzichte van de uitgangswaarde in de weekscore voor de ernst van de jeuk nam af met 8,25 op week 12 en met 8,95 op week 24. De responspercentages waren 33% op week 12 en 67% op week 24 voor $UAS7=0$, en 56% op week 12 en 67% op week 24 voor $UAS7 \leq 6$.

In een 48 weken durende studie werden 206 patiënten tussen 12 en 75 jaar geïnccludeerd in een 24 weken durende open-label behandelingsperiode van omalizumab 300 mg elke 4 weken. Patiënten die in deze open-label periode op de behandeling reageerden, werden vervolgens gerandomiseerd om aanvullend elke 4 weken omalizumab 300 mg (81 patiënten) of placebo (53 patiënten) te krijgen gedurende 24 weken.

Van de patiënten die de behandeling met omalizumab gedurende 48 weken bleven ontvangen, ervoer 21% klinische verslechtering ($UAS7$ -score ≥ 12 gedurende ten minste 2 opeenvolgende weken na

randomisatie tussen week 24 en 48), versus 60,4% van degenen die in week 48 met placebo werden behandeld (verschil -39,4%, $p < 0,0001$, 95% BI: -54,5%, -22,5%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van omalizumab is onderzocht bij volwassen en adolescente patiënten met allergisch astma alsook bij volwassen patiënten met CRSwNP, en volwassen en adolescente patiënten met CSU. De algemene farmacokinetische kenmerken van omalizumab zijn vergelijkbaar in beide patiëntenpopulaties.

Absorptie

De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van omalizumab na subcutane toediening is 62%. Na een enkelvoudige subcutane dosis aan volwassen en adolescente patiënten met astma of CSU werd omalizumab traag geabsorbeerd en werden piekconcentraties in het serum na gemiddeld 6-8 dagen bereikt. Na meervoudige doses omalizumab waren de oppervlaktes onder de serumconcentratie-versus-tijd-curve van dag 0 tot dag 14 bij steady state tot 6 maal groter dan die na de eerste dosis bij patiënten met astma.

De farmacokinetiek van omalizumab is lineair bij doses hoger dan 0,5 mg/kg. Na doses van 75 mg, 150 mg of 300 mg iedere 4 weken bij patiënten met CSU stegen de dalserumconcentraties van omalizumab evenredig met de hoogte van de dosis.

Toediening van Xolair geproduceerd als een gelyofiliseerde of vloeibare formulering resulteerde in vergelijkbare serumconcentratie-tijdsprofielen van omalizumab.

Distributie

In vitro vormt omalizumab complexen van beperkte omvang met IgE. Neerslaande complexen en complexen groter dan één miljoen Dalton in molecuulgewicht worden *in vitro* of *in vivo* niet waargenomen. Op basis van populatiefarmacokinetiek was de distributie van omalizumab vergelijkbaar bij patiënten met allergisch astma en patiënten met CSU. Het schijnbare distributievolume bij patiënten met astma na subcutane toediening was 78 ± 32 ml/kg.

Eliminatie

Bij de klaring van omalizumab zijn zowel IgG-klaringsprocessen betrokken als klaring via specifieke binding en complexvorming met het target-ligand, IgE. Lever eliminatie van IgG omvat afbraak in het reticulo-endotheliaal systeem en endotheelcellen. Intact IgG wordt ook in gal uitgescheiden. Bij astmapatiënten was de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van omalizumab in het serum 26 dagen waarbij de schijnbare klaring gemiddeld $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dag was. Verdubbeling van het lichaamsgewicht leverde ongeveer een verdubbeling van de schijnbare klaring op. Gebaseerd op populatiefarmacokinetieksimulaties bij patiënten met CSU was de eliminatiehalfwaardetijd van omalizumab in het serum bij steady state gemiddeld 24 dagen en de schijnbare klaring bij steady state was 3,0 ml/kg/dag voor een patiënt met een gewicht van 80 kg.

Kenmerken van patiëntenpopulaties

Leeftijd, ras/etniciteit, geslacht, Body Mass Index

Patiënten met allergisch astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

De populatie farmacokinetiek van omalizumab werd geanalyseerd om de effecten van demografische kenmerken te evalueren. Uit analyse van deze beperkte gegevens blijkt dat er geen dosisaanpassingen nodig zijn in relatie tot leeftijd (6-76 jaar voor patiënten met allergisch astma; 18 tot 75 jaar voor patiënten met CRSwNP), ras/etniciteit, geslacht of body mass index (zie rubriek 4.2).

Patiënten met CSU

De effecten van demografische kenmerken en andere factoren op de blootstelling aan omalizumab werden onderzocht op basis van populatiefarmacokinetiek. Daarnaast werden covariabele effecten beoordeeld door de relatie te analyseren tussen omalizumabconcentraties en klinische responsen. Deze analyses suggereren dat er geen dosisaanpassingen nodig zijn bij patiënten met CSU in relatie tot leeftijd (12-75 jaar), ras/etniciteit, geslacht, lichaamsgewicht, body mass index, de IgE-uitgangswaarde, anti-FcεRI autoantilichamen of gelijktijdig gebruik van H2-antihistaminica of LTRA's.

Nier- en leverinsufficiëntie

Er zijn geen farmacokinetische of farmacodynamische gegevens over patiënten met allergisch astma of CSU met nier- of leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De veiligheid van omalizumab is bestudeerd in cynomolgus-aper, omdat omalizumab met dezelfde affiniteit bindt aan cynomolgus en menselijk IgE. Er zijn antilichamen voor omalizumab waargenomen bij sommige apen na herhaalde subcutane of intraveneuze toediening. Maar er werd geen duidelijke toxiciteit gezien zoals immuuncomplex-gemedieerde ziekten of complementafhankelijke cytotoxiciteit. Er waren geen aanwijzingen voor een anafylactische reactie als gevolg van mestceldegranulatie bij cynomolgus-aper.

Chronische toediening van omalizumab in doses van maximaal 250 mg/kg (ten minste 14 keer zoveel als de hoogste aanbevolen klinische dosis in mg/kg volgens de tabel met aanbevolen doseringen) werd goed verdragen door niet-humane primaten (zowel volwassen als onvolwassen dieren), met uitzondering van een dosisgerelateerde en leeftijdsafhankelijke afname in bloedplaatjes, waarbij jongere dieren gevoeliger bleken. De serumconcentratie die nodig is om een verlaging van 50% in bloedplaatjes te verkrijgen vanaf aanvangswaarde bij volwassen cynomolgus-aper, was ruwweg 4 tot 20 keer hoger dan de verwachte maximale klinische serumconcentraties. Daarnaast werden bij cynomolgus-aper acute bloedingen en ontstekingen waargenomen op de injectieplaatsen.

Er zijn geen formele carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd met omalizumab.

Bij reproductiestudies bij cynomolgus-aper veroorzaakten subcutane doses tot maximaal 75 mg/kg per week (ten minste 8 keer zoveel als de hoogste aanbevolen klinische dosis in mg/kg gedurende een periode van 4 weken) geen maternale toxiciteit, embryotoxiciteit of teratogeniciteit bij toediening tijdens organogenese en hadden ook geen nadelige invloed op foetale of neonatale groei bij toediening tijdens late zwangerschap, bevalling en borstvoeding.

Omalizumab wordt uitgescheiden in de moedermelk van cynomolgus-aper. Omalizumabspiegels in melk vormden 0,15% van de maternale serumconcentratie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Sucrose
Histidine
Histidinehydrochloridemonohydraat
Polysorbaat 20

Oplosmiddel

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Na oplossen

De chemische en fysische stabiliteit van het gereconstitueerde geneesmiddel zijn aangetoond gedurende 8 uur bij een temperatuur van 2°C tot 8°C en gedurende 4 uur bij een temperatuur van 30°C.

Uit microbiologisch oogpunt dient het geneesmiddel direct na oplossen gebruikt te worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de opslagtijden en -voorwaarden vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dienen deze gewoonlijk niet langer te zijn dan 8 uur bij een temperatuur van 2°C tot 8°C of 2 uur bij 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon met poeder: Heldere, kleurloze type-I glazen injectieflacon met een butyl-rubberen stop en blauw flip-off kapje.

Ampul met oplosmiddel: Heldere, kleurloze type-I glazen ampul met 2 ml water voor injecties.

Een verpakking bevat 1 injectieflacon met poeder en 1 ampul met water voor injecties, en multiverpakkingen bevatten 4 (4 x 1) injectieflacons met poeder en 4 (4 x 1) ampullen met water voor injecties of 10 (10 x 1) injectieflacons met poeder en 10 (10 x 1) ampullen met water voor injecties.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Xolair 150 mg poeder voor oplossing voor injectie wordt geleverd in een wegwerpinjectieflacon.

Uit microbiologisch oogpunt dient het geneesmiddel direct na reconstitutie gebruikt te worden (zie rubriek 6.3).

Het gelyofiliseerde geneesmiddel heeft 15-20 minuten nodig om op te lossen, hoewel het in sommige gevallen langer kan duren. Het volledig gereconstitueerde geneesmiddel zal er helder tot licht opalescent, kleurloos tot licht bruingeel uitzien en op de rand van de injectieflacon kunnen een paar kleine luchtbelletjes of schuim achterblijven. Vanwege de viscositeit van het gereconstitueerde geneesmiddel moet zorgvuldigheid worden betracht om al het geneesmiddel uit de injectieflacon te halen, voordat lucht of overtollige oplossing uit de naald wordt gehaald om 1,2 ml te verkrijgen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 oktober 2005
Datum van laatste verlenging: 22 juni 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

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

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit met 26-gauge gefixeerde naald

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit met 27-gauge gefixeerde naald

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Oostenrijk

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenië

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
omalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 75 mg omalizumab in 0,5 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/005	75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 26-gauge gefixeerde naald, blauwe spuitbeschermer)
EU/1/05/319/018	75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 27-gauge gefixeerde naald, blauwe zuiger, in een blisterverpakking)
EU/1/05/319/031	75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 27-gauge gefixeerde naald, blauwe zuiger, in een kartonnen inleg)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xolair 75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD BUITENVERPAKKING VOOR MULTIVERPAKKINGEN (INCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
omalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)
--

Elke voorgevulde spuit bevat 75 mg omalizumab in 0,5 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Multiverpakking: 3 (3 x 1) voorgevulde spuiten.

Multiverpakking: 4 (4 x 1) voorgevulde spuiten.

Multiverpakking: 6 (6 x 1) voorgevulde spuiten.

Multiverpakking: 10 (10 x 1) voorgevulde spuiten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN
--

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG
--

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/006	75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 26-gauge gefixeerde naald, blauwe spuitbeschermer) (4 x 1)
EU/1/05/319/007	75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 26-gauge gefixeerde naald, blauwe spuitbeschermer) (10 x 1)
EU/1/05/319/019	75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 27-gauge gefixeerde naald, blauwe zuiger, in een blisterverpakking) (3 x 1)
EU/1/05/319/020	75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 27-gauge gefixeerde naald, blauwe zuiger, in een blisterverpakking) (6 x 1)
EU/1/05/319/032	75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 27-gauge gefixeerde naald, blauwe zuiger, in een kartonnen inleg) (3 x 1)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xolair 75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENDOOS VOOR MULTIVERPAKKINGEN (EXCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
omalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 75 mg omalizumab in 0,5 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/006	75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 26-gauge gefixeerde naald, blauwe spuitbeschermer) (4 x 1)
EU/1/05/319/007	75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 26-gauge gefixeerde naald, blauwe spuitbeschermer) (10 x 1)
EU/1/05/319/019	75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 27-gauge gefixeerde naald, blauwe zuiger, in een blisterverpakking) (3 x 1)
EU/1/05/319/020	75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 27-gauge gefixeerde naald, blauwe zuiger, in een blisterverpakking) (6 x 1)
EU/1/05/319/032	75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 27-gauge gefixeerde naald, blauwe zuiger, in een kartonnen inleg) (3 x 1)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xolair 75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VAN VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
omalizumab

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Subcutaan gebruik.
Eenmalig gebruik.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Xolair 75 mg injectievloeistof
omalizumab
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
omalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen bevat 75 mg omalizumab in 0,5 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

1 voorgevulde pen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/021 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xolair 75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BUITENVERPAKKING VOOR MULTIVERPAKKINGEN (INCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
omalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen bevat 75 mg omalizumab in 0,5 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Multiverpakking: 3 (3 x 1) voorgevulde pennen.

Multiverpakking: 6 (6 x 1) voorgevulde pennen.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/022	75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (3 x 1)
EU/1/05/319/023	75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (6 x 1)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xolair 75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENDOOS VOOR MULTIVERPAKKINGEN (EXCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
omalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen bevat 75 mg omalizumab in 0,5 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

1 voorgevulde pen. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/022	75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (3 x 1)
EU/1/05/319/023	75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (6 x 1)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xolair 75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR VOORGEVULDE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Xolair 75 mg injectievloeistof
omalizumab
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
omalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit van bevat 150 mg omalizumab in 1 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/008	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 26-gauge gefixeerde naald, paarse spuitbeschermer)
EU/1/05/319/024	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 27-gauge gefixeerde naald, paarse zuiger, in een blisterverpakking)
EU/1/05/319/033	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 27-gauge gefixeerde naald, paarse zuiger, in een kartonnen inleg)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD BUITENVERPAKKING VOOR MULTIVERPAKKINGEN (INCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
omalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)
--

Elke voorgevulde spuit 150 mg omalizumab in 1 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Multiverpakking: 3 (3 x 1) voorgevulde spuiten.

Multiverpakking: 4 (4 x 1) voorgevulde spuiten.

Multiverpakking: 6 (6 x 1) voorgevulde spuiten.

Multiverpakking: 10 (10 x 1) voorgevulde spuiten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN
--

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG
--

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/009	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 26-gauge gefixeerde naald, paarse spuitbeschermer) (4 x 1)
EU/1/05/319/010	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 26-gauge gefixeerde naald, paarse spuitbeschermer) (10 x 1)
EU/1/05/319/011	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 26-gauge gefixeerde naald, paarse spuitbeschermer) (6 x 1)
EU/1/05/319/025	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 27-gauge gefixeerde naald, paarse zuiger, in een blisterverpakking) (3 x 1)
EU/1/05/319/026	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 27-gauge gefixeerde naald, paarse zuiger, in een blisterverpakking) (6 x 1)
EU/1/05/319/034	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 27-gauge gefixeerde naald, paarse zuiger, in een kartonnen inleg) (3 x 1)
EU/1/05/319/035	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 27-gauge gefixeerde naald, paarse zuiger, in een kartonnen inleg) (6 x 1)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
--

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENDOOS VOOR MULTIVERPAKKINGEN (EXCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
omalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg omalizumab in 1 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/009	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 26-gauge gefixeerde naald, paarse spuitbeschermer) (4 x 1)
EU/1/05/319/010	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 26-gauge gefixeerde naald, paarse spuitbeschermer) (10 x 1)
EU/1/05/319/011	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 26-gauge gefixeerde naald, paarse spuitbeschermer) (6 x 1)
EU/1/05/319/025	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 27-gauge gefixeerde naald, paarse zuiger, in een blisterverpakking) (3 x 1)
EU/1/05/319/026	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 27-gauge gefixeerde naald, paarse zuiger, in een blisterverpakking) (6 x 1)
EU/1/05/319/034	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 27-gauge gefixeerde naald, paarse zuiger, in een kartonnen inleg) (3 x 1)
EU/1/05/319/035	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (met 27-gauge gefixeerde naald, paarse zuiger, in een kartonnen inleg) (6 x 1)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
--

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VAN VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
omalizumab

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Subcutaan gebruik
Eenmalig gebruik.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Xolair 150 mg injectievloeistof
omalizumab
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xolair 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
omalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit van bevat 300 mg omalizumab in 2 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/012	300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit in een blisterverpakking
EU/1/05/319/036	300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit in een kartonnen inleg

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xolair 300 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD BUITENVERPAKKING VOOR MULTIVERPAKKINGEN (INCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolair 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
omalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)
--

Elke voorgevulde spuit 300 mg omalizumab in 2 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Multiverpakking: 3 (3 x 1) voorgevulde spuiten

Multiverpakking: 6 (6 x 1) voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN
--

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG
--

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/013	300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit in een blisterverpakking (3 x 1)
EU/1/05/319/014	300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit in een blisterverpakking (6 x 1)
EU/1/05/319/037	300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit in een kartonnen inleg (3 x 1)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xolair 300 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENDOOS VOOR MULTIVERPAKKINGEN (EXCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolair 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
omalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 300 mg omalizumab in 2 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/013	300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit in een blisterverpakking (3 x 1)
EU/1/05/319/014	300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit in een blisterverpakking (6 x 1)
EU/1/05/319/037	300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit in een kartonnen inleg (3 x 1)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xolair 300 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VAN VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolair 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
omalizumab

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Subcutaan gebruik
Eenmalig gebruik

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Xolair 300 mg injectievloeistof
omalizumab
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
omalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen bevat 150 mg omalizumab in 1 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

1 voorgevulde pen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/027 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD BUITENVERPAKKING VOOR MULTIVERPAKKINGEN (INCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
omalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)
--

Elke voorgevulde pen bevat 150 mg omalizumab in 1 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Multiverpakking: 3 (3 x 1) voorgevulde pennen.

Multiverpakking: 6 (6 x 1) voorgevulde pennen.

Multiverpakking: 10 (10 x 1) voorgevulde pennen.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN
--

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG
--

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/028	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (3 x 1)
EU/1/05/319/029	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (6 x 1)
EU/1/05/319/030	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (10 x 1)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENDOOS VOOR MULTIVERPAKKINGEN (EXCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
omalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen bevat 150 mg omalizumab in 1 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

1 voorgevulde pen. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/028	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (3 x 1)
EU/1/05/319/029	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (6 x 1)
EU/1/05/319/030	150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (10 x 1)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR VOORGEVULDE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Xolair 150 mg injectievloeistof
omalizumab
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xolair 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
omalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen bevat 300 mg omalizumab in 2 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

1 voorgevulde pen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/015 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xolair 300 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD BUITENVERPAKKING VOOR MULTIVERPAKKINGEN (INCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolair 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
omalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)
--

Elke voorgevulde pen bevat 300 mg omalizumab in 2 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Multiverpakking: 3 (3 x 1) voorgevulde pennen.

Multiverpakking: 6 (6 x 1) voorgevulde pennen.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN
--

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG
--

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/016	300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (3 x 1)
EU/1/05/319/017	300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (6 x 1)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xolair 300 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENDOOS VOOR MULTIVERPAKKINGEN (EXCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolair 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
omalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen bevat 300 mg omalizumab in 2 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

1 voorgevulde pen. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/016	300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (3 x 1)
EU/1/05/319/017	300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (6 x 1)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xolair 300 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR VOORGEVULDE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Xolair 300 mg injectievloeistof
omalizumab
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xolair 75 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
omalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon bevat 75 mg omalizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: sucrose, histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 20.
Oplosmiddel: water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 x 75 mg injectieflacon
1 x 2 ml ampul oplosmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Onmiddellijk na reconstitutie gebruiken (mag tot maximaal 8 uur bewaard worden bij een temperatuur van 2°C – 8°C of bij 25°C gedurende 2 uur).

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xolair 75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Xolair 75 mg poeder voor oplossing voor injectie
omalizumab
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

75 mg

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE AMPUL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor Xolair
Water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Gebruik 0,9 ml en gooi de rest weg.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS DIE 1 INJECTIEFLACON EN 1 AMPUL ALS EENHEIDSVERPACKEING BEVAT (INCLUSIEF BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xolair 150 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
omalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon bevat 150 mg omalizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: sucrose, histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 20.
Oplosmiddel: water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 x 150 mg injectieflacon
1 x 2 ml ampul oplosmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Onmiddellijk na reconstitutie gebruiken (mag tot maximaal 8 uur bewaard worden bij een temperatuur van 2°C – 8°C of bij 25°C gedurende 2 uur).

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS VOOR INTERMEDIAIRE VERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)
VAN MULTIVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xolair 150 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
omalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon bevat 150 mg omalizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: sucrose, histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 20.
Oplosmiddel: water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 x 150 mg injectieflacon
1 x 2 ml ampul oplosmiddel
1 injectieflacon en 1 ampul. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Onmiddellijk na reconstitutie gebruiken (mag tot maximaal 8 uur bewaard worden bij een temperatuur van 2°C – 8°C of bij 25°C gedurende 2 uur).

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/003 Multiverpakking bestaande uit 4 verpakkingen
EU/1/05/319/004 Multiverpakking bestaande uit 10 verpakkingen

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR OP DE WIKKEL VAN DE MULTIVERPAKKINGEN OMWIKKELD MET FOLIE (INCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolair 150 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
omalizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon bevat 150 mg omalizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: sucrose, histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 20.
Oplosmiddel: water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Multiverpakking: 4 (4 x 1) injectieflacons en 4 (4 x 1) ampullen.
Multiverpakking: 10 (10 x 1) injectieflacons en 10 (10 x 1) ampullen.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Onmiddellijk na reconstitutie gebruiken (mag tot maximaal 8 uur bewaard worden bij een temperatuur van 2°C – 8°C of bij 25°C gedurende 2 uur).

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/319/003 Multiverpakking bestaande uit 4 verpakkingen
EU/1/05/319/004 Multiverpakking bestaande uit 10 verpakkingen

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xolair 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Xolair 150 mg poeder voor oplossing voor injectie
omalizumab
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

150 mg

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE AMPUL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor Xolair

Water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Gebruik 1,4 ml en gooi de rest weg.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (voorgevulde spuit met 26-gauge gefixeerde naald, blauwe spuitbeschermer) omalizumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Xolair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Xolair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Xolair bevat de werkzame stof omalizumab. Omalizumab is een gesynthetiseerd eiwit dat vergelijkbaar is met natuurlijke eiwitten die worden aangemaakt door het lichaam. Het behoort tot een klasse van geneesmiddelen die monoklonale antilichamen wordt genoemd.

Xolair wordt gebruikt voor de behandeling van:

- allergisch astma
- chronische rinosinusitis (ontsteking in de neus en bijholten) met neuspoliepen

Allergisch astma

Dit geneesmiddel wordt gebruikt om te voorkomen dat de astma verergert door de klachten van ernstig allergisch astma onder controle te houden bij volwassenen, jongeren en kinderen (6 jaar en ouder), die reeds astmamedicatie gebruiken, maar bij wie de astmaklachten niet goed onder controle worden gebracht met geneesmiddelen zoals inhalatoren met hoge doses steroïden en inhalatoren met bèta-agonisten.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van chronische rinosinusitis met neuspoliepen bij volwassenen (18 jaar en ouder) die al intranasale corticosteroïden krijgen (neusspray met corticosteroïden), maar bij wie de klachten niet goed onder controle zijn met deze geneesmiddelen. Neuspoliepen zijn kleine gezwellen aan de binnenkant van de neus. Xolair helpt de grootte van de poliepen te verminderen en vermindert de klachten, waaronder verstopte neus, verlies van reukvermogen, slijm achter in de keel en loopneus.

Xolair werkt door het blokkeren van een stof, de zogenaamde immuunglobuline-E (IgE), die door het lichaam wordt geproduceerd. IgE draagt bij aan een type ontsteking dat een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van allergisch astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u denkt dat u allergisch bent voor een van de bestanddelen, informeer dan uw arts, aangezien u dan geen Xolair mag gebruiken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u nier- of leverproblemen heeft;
- als u een aandoening heeft waarbij uw eigen immuunsysteem delen van uw eigen lichaam aanvalt (auto-immuunziekte);
- als u reist naar een regio waar infecties veroorzaakt door parasieten vaak voorkomen. Xolair kan uw weerstand tegen dergelijke infecties verzwakken;
- als u eerder een ernstige allergische reactie (anafylaxie) heeft gehad, door bijvoorbeeld een geneesmiddel, insectenbeet of voedsel;
- als u ooit een allergische reactie op latex heeft gehad. De naalddop van de spuit kan droog rubber (latex) bevatten.

Xolair is niet bestemd voor de behandeling van acute astmaklachten, zoals een plotselinge astma-aanval. Xolair mag daarom niet worden gebruikt om dergelijke klachten te behandelen.

Xolair is niet bestemd voor de preventie of behandeling van andere allergische aandoeningen zoals plotselinge allergische reacties, hyper-IgE-syndroom (een erfelijke immuunziekte), aspergillose (een schimmel gerelateerde longziekte), voedselallergie, eczeem of hooikoorts omdat Xolair niet onderzocht is bij deze aandoeningen.

Wees alert op verschijnselen van allergische reacties en andere ernstige bijwerkingen

Xolair kan mogelijk ernstige bijwerkingen veroorzaken. U moet op tekenen van deze aandoeningen letten tijdens het gebruik van Xolair. Zoek onmiddellijk medische hulp als u verschijnselen opmerkt die duiden op een ernstige allergische reactie of andere ernstige bijwerkingen. Dergelijke verschijnselen staan vermeld onder "Ernstige bijwerkingen" in rubriek 4.

Het is belangrijk dat u van uw arts een training krijgt om vroegtijdige verschijnselen van ernstige allergische reacties te herkennen en hoe u deze reacties kunt behandelen als ze optreden, voordat u Xolair zelf injecteert of voordat een niet-professionele zorgverlener u een Xolair-injectie geeft (zie rubriek 3, "Hoe gebruikt u dit middel"). De meerderheid van ernstige allergische reacties treedt op binnen de eerste 3 doses Xolair.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Allergisch astma

Xolair wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 jaar. Het gebruik ervan bij kinderen onder de 6 jaar is niet onderzocht.

Chronische rinosinitis met neuspoliepen

Xolair wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het gebruik ervan bij patiënten onder de 18 jaar is niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Xolair nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Dit is in het bijzonder van belang als u het volgende gebruikt:

- geneesmiddelen voor de behandeling van een infectie veroorzaakt door een parasiet, aangezien Xolair de werking van uw geneesmiddelen kan verminderen,

- inhalatiecorticosteroiden en andere geneesmiddelen voor allergisch astma.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal de voordelen en mogelijke risico's van het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap met u bespreken.

Informeer uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt tijdens behandeling met Xolair.

Xolair kan in de moedermelk terechtkomen. Als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat Xolair uw vermogen om te rijden en machines te bedienen zal beïnvloeden.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoe wordt Xolair gebruikt?

Xolair wordt toegediend als een injectie onder de huid (ook wel subcutane injectie genoemd).

Xolair injecteren

- U beslist gezamenlijk met uw arts of u Xolair zelf kunt injecteren. De eerste 3 doses worden altijd gegeven door of onder supervisie van een zorgprofessional (zie rubriek 2).
- Het is belangrijk om goed getraind te zijn in het injecteren van het geneesmiddel voordat u uzelf injecteert.
- Een verzorger (bijvoorbeeld een ouder) mag u ook uw Xolair-injectie geven nadat hij of zij goed getraind is.

Voor een gedetailleerde instructie met betrekking tot het injecteren van Xolair, zie "Instructies voor gebruik van de Xolair voorgevulde spuit" aan het einde van deze bijsluiter.

Training om ernstige allergische reacties te herkennen

Het is ook belangrijk dat u Xolair niet zelf injecteert totdat u bent getraind door uw arts of verpleegkundige op:

- het herkennen van vroege verschijnselen en klachten van ernstige allergische reacties;
- wat te doen als deze klachten zich voordoen.

Voor meer informatie over de vroege verschijnselen en klachten van een ernstige allergische reactie, zie rubriek 4.

Hoeveel Xolair gaat u gebruiken?

Uw arts zal beslissen hoeveel Xolair u nodig heeft en hoe vaak u het nodig heeft. Dit hangt af van uw lichaamsgewicht en de resultaten van een bloedtest die uitgevoerd wordt vóór de start van de behandeling om de hoeveelheid IgE in uw bloed te meten.

U heeft elke twee of elke vier weken een injectie nodig. U heeft per keer 1 tot 4 injecties nodig.

Blijf uw huidige astmamedicatie en/of medicatie voor neuspoliepen gebruiken tijdens de behandeling met Xolair. Stop het gebruik van astmamedicatie en/of medicatie voor neuspoliepen niet zonder met uw arts te overleggen.

Het kan zijn dat u geen onmiddellijke verbetering ziet in het begin van de behandeling met Xolair. Bij patiënten met neuspoliepen zijn 4 weken na het begin van de behandeling effecten gezien. Bij patiënten met astma duurt het doorgaans 12 tot 16 weken voordat het volledig werkt.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Allergisch astma

Xolair kan worden gebruikt bij kinderen en jongeren van 6 jaar en ouder, die al astmageneesmiddelen krijgen, maar bij wie de astmaklachten niet goed onder controle worden gebracht door geneesmiddelen, zoals inhalatoren met hoge doses steroïden en inhalatoren met bèta-agonisten. Uw arts zal uitrekenen hoeveel Xolair uw kind nodig heeft en hoe vaak het moet worden toegediend. Dit hangt af van het gewicht van uw kind en de uitslag van een bloedtest die wordt uitgevoerd vóór de start van de behandeling, om de hoeveelheid IgE in het bloed te meten.

Van kinderen (6 tot 11 jaar oud) wordt niet verwacht dat zij Xolair zelf toedienen. Echter, indien de arts dit wenselijk acht, kan een verzorger na een juiste training hun Xolair-injectie geven.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Xolair mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Wanneer een dosis Xolair wordt gemist

Als u een afspraak hebt gemist, neem dan zo spoedig mogelijk contact op met uw arts of ziekenhuis om een nieuwe afspraak te maken

Als u vergeten bent uzelf een dosis Xolair te geven, injecteer de dosis dan zodra u eraan denkt. Bespreek vervolgens met uw arts wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

Als u stopt met de behandeling met Xolair

Stop niet met de behandeling van Xolair, tenzij uw arts dit zegt. Door onderbreking of beëindiging van de behandeling met Xolair kunnen uw klachten terugkomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bijwerkingen van Xolair zijn doorgaans mild tot matig van aard, maar kunnen af en toe ernstig zijn.

Ernstige bijwerkingen:

Zoek onmiddellijk medische hulp als u verschijnselen opmerkt die wijzen op een van de volgende bijwerkingen:

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Ernstige allergische reacties (inclusief anafylaxie). Klachten kunnen zijn: uitslag, jeuk of netelroos (galbulten) op de huid, zwelling van het gezicht, de lippen, tong, strottenhoofd, luchtpijp of andere lichaamsdelen, snelle hartslag, duizeligheid en lichtheid in het hoofd, verwardheid, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen, blauwe huid of lippen, ineenzakken of verlies van bewustzijn. Als u in het verleden ernstige allergische reacties heeft gehad (anafylaxie) die niet samenhangen met Xolair, dan kunt u een groter risico hebben om ernstige allergische reacties te krijgen na gebruik van Xolair.
- Systemische lupus erythematoses (SLE). Klachten kunnen bestaan uit spierpijn, pijn en zwelling van de gewrichten, huiduitslag, koorts, gewichtsverlies en vermoeidheid.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Het syndroom van Churg-Strauss of hypereosinofiel syndroom. Een of meer van de volgende klachten kunnen voorkomen: zwelling, pijn of uitslag rond bloed- of lymfevaten, hoog gehalte van een specifiek type van witte bloedcellen (uitgesproken eosinofilie), verergerende ademhalingsproblemen, neusverstopping, hartproblemen, pijn, gevoelloosheid en tinteling in armen en benen.

- Lage bloedplaatjestelling met klachten als sneller dan normaal optreden van bloedingen of blauwe plekken.
- Serumziekte. Een of meer van de volgende klachten kunnen voorkomen: gewrichtspijn met of zonder zwelling of stijfheid, uitslag, koorts, gezwollen lymfeklieren, spierpijn.

Andere bijwerkingen omvatten:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- koorts (bij kinderen)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- reacties op de injectieplaats waaronder pijn, zwelling, jeuk en roodheid
- pijn in het bovenste deel van de buik
- hoofdpijn (zeer vaak bij kinderen)
- duizeligheid
- gewrichtspijn (artralgie)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- slaperigheid of vermoeidheid
- tintelingen of gevoelloosheid van handen of voeten
- flauwvallen, lage bloeddruk bij zitten of staan (posturale hypotensie), blozen
- keelpijn, hoesten, acute ademhalingsproblemen
- misselijkheid (nausea), diarree, maag- en darmstoornissen
- jeuk, netelroos, uitslag, verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon
- gewichtstoename
- griepachtige klachten
- zwelling van armen

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- parasitaire infectie

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- spierpijn en zwelling van gewrichten
- haarverlies

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. De verpakking met de voorgevulde spuit kan voor gebruik voor een totale tijd van 48 uur bij kamertemperatuur (25°C) worden bewaard.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
- Gebruik geen verpakking die beschadigd is of tekenen van misbruik vertoont.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is omalizumab. Eén spuit met 0,5 ml oplossing bevat 75 mg omalizumab.
- De andere stoffen in dit middel zijn argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20 en water voor injecties.
- De naalddop van de spuit kan droog rubber (latex) bevatten.

Hoe ziet Xolair eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xolair oplossing voor injectie wordt geleverd als een heldere tot licht opalescent, kleurloos tot licht bruingele oplossing in een voorgevulde spuit.

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit met 26-gauge gefixeerde naald en blauwe spuitbeschermer is beschikbaar in verpakkingen met 1 voorgevulde spuit en in multiverpakkingen met 4 (4 x 1) of 10 (10 x 1) voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

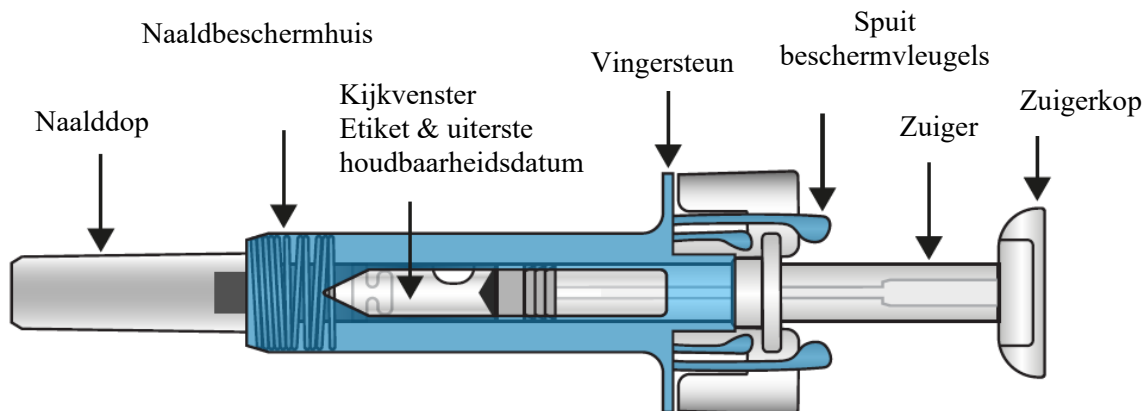
Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK VAN DE XOLAIR VOORGEVULDE SPIJT

Lees vóór het injecteren deze instructies VOLLEDIG door. Als uw arts besluit dat u of een verzorger uw injecties met Xolair thuis mag geven, moet u worden getraind door uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u uzelf of anderen injecteert. Van kinderen (6 tot jonger dan 12 jaar) wordt niet verwacht dat zij zelf Xolair injecteren, maar als hun arts dat wenselijk acht, kan een verzorger na een goede training hun Xolair-injectie geven. De doos bevat de Xolair voorgevulde spuit (en), afzonderlijk verzegeld in een plastic bakje

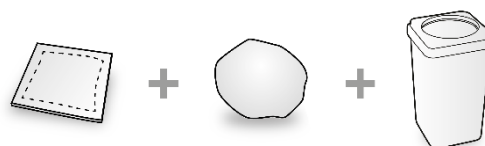
Uw Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit



Nadat het geneesmiddel is geïnjecteerd, wordt de naaldbeschermer geactiveerd om de naald af te dekken. Dit is bedoeld om te beschermen tegen onbedoelde prikaccidenten.

Ander materiaal dat u nodig heeft voor uw injectie:

- Alcoholdoekje.
- Wattenbolletje of gaasje.
- Naaldencontainer.



Belangrijke veiligheidsinformatie

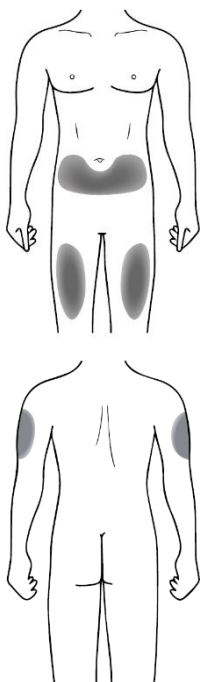
Let op: houd de spuit buiten het zicht en bereik van kinderen.

- De naalddop van de spuit kan droog rubber (latex) bevatten en mag niet door personen met een overgevoeligheid voor deze stof gehanteerd worden.
- Open de verzegelde buitenverpakking pas als u klaar bent om dit geneesmiddel te gaan gebruiken.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als de verzegeling van de buitenverpakking of van het plastic bakje verbroken is, omdat het misschien niet veilig voor u is om te gebruiken.
- Gebruik de spuit niet indien deze op een hard oppervlak is gevallen of is gevallen na het verwijderen van de naalddop.
- Laat de spuit nooit ergens liggen waar anderen eraan kunnen zitten.
- Schud de spuit niet.
- Let op dat u de beschermvleugels van de spuit niet aanraakt vóór gebruik. Als de vleugels worden aangeraakt, kan de naaldbeschermer te vroeg worden geactiveerd.
- Verwijder de naalddop pas vlak voordat u de injectie toedient.
- De spuit kan niet opnieuw worden gebruikt. Gooi de gebruikte spuit direct na gebruik weg in een naaldencontainer.

Bewaren van Xolair oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

- Bewaar dit geneesmiddel verzegeld in zijn buitenverpakking ter bescherming tegen licht. Bewaren in de koelkast tussen 2°C en 8°C. NIET IN DE VRIEZER BEWAREN.
- Vergeet niet om de spuit uit de koelkast te halen en hem op kamertemperatuur (25°C) te laten komen voordat u hem klaarmaakt voor injectie (dit duurt ongeveer 30 minuten). Laat de spuit in de doos zitten ter bescherming tegen licht. De totale tijd dat de spuit voor gebruik op kamertemperatuur (25°C) bewaard wordt, mag niet meer dan 48 uur zijn.
- Gebruik de spuit niet na de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de buitenverpakking en op het etiket van de spuit. Als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken, breng dan het hele pakket terug naar de apotheek.

De injectieplaats



De injectieplaats is de plaats op het lichaam waar u de spuit gaat gebruiken.

- De aanbevolen plaats is de voorzijde van de bovenbenen. U kunt ook de onderbuik gebruiken, maar **niet** het gebied van 5 centimeter rond de navel.
- Als u voor de volledige dosis meer dan één injectie moet geven, kies dan elke keer als u injecteert een andere injectieplaats.
- Injecteer niet in gebieden waar de huid gevoelig, gekneusd, rood of hard is. Vermijd gebieden met littekens of striae.

Als een verzorger de injectie geeft, kan ook de buitenkant van de bovenarmen worden gebruikt.

Xolair oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit klaarmaken voor gebruik

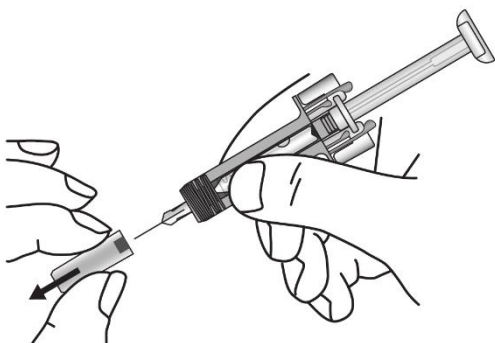
Let op: afhankelijk van de dosis die uw arts u heeft voorgeschreven, moet u mogelijk een of meer voorgevulde spuiten voorbereiden en de gehele inhoud ervan injecteren. De volgende tabel geeft voorbeelden van hoeveel injecties van elke dosisssterkte u nodig heeft voor een bepaalde dosis:

Dosis	Sputen nodig voor de dosis			
75 mg	1 blauw (75 mg)			
150 mg		1 paars (150 mg)		
225 mg	1 blauw (75 mg)	+	1 paars (150 mg)	 
300 mg			2 paars (150 mg)	
375 mg	1 blauw (75 mg)	+	2 paars (150 mg)	 
450 mg			3 paars (150 mg)	
525 mg	1 blauw (75 mg)	+	3 paars (150 mg)	 
600 mg			4 paars (150 mg)	

1. Neem de verpakking met de spuit uit de koelkast en laat hem **ongeopend** ongeveer 30 minuten liggen zodat hij op kamertemperatuur komt (laat de spuit in de verpakking ter bescherming tegen licht).
2. Was uw handen zorgvuldig met water en zeep zodra u klaar bent om de spuit te gaan gebruiken.
3. Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje.
4. Haal het plastic bakje uit de verpakking, verwijder de papieren afdekking. Pak het midden van de blauwe spuitbeschermer vast en haal de spuit eruit.
5. Controleer de spuit. De vloeistof moet helder tot licht troebel zijn. De kleur kan variëren van kleurloos tot licht bruineel. Mogelijk ziet u een luchtbel, dit is normaal. **NIET GEBRUIKEN** als de spuit kapot is of als de vloeistof duidelijk troebel of duidelijk bruin lijkt of deeltjes bevat. In al deze gevallen de gehele verpakking inleveren bij de apotheek.
6. Houd de spuit horizontaal en kijk in het kijkvenster om de houdbaarheidsdatum te controleren die op het etiket staat. Let op: het is mogelijk om het binnenste gedeelte van de spuit te draaien zodat het etiket in het kijkvenster kan worden gelezen. **NIET GEBRUIKEN** als de uiterste houdbaarheidsdatum van het product verstreken is. Als de uiterste houdbaarheidsdatum verstreken is, breng dan het hele pakket terug naar de apotheek.

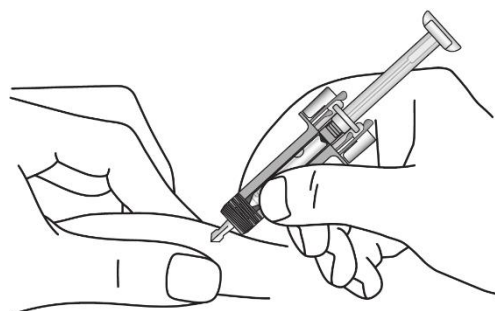
Hoe Xolair oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit moet worden gebruikt

1



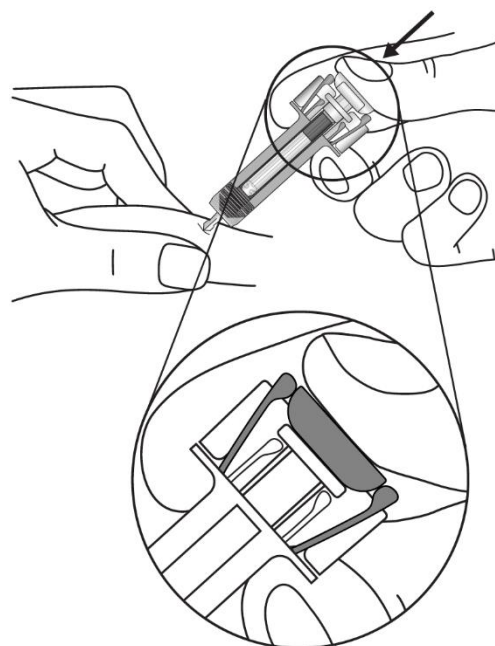
Verwijder voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi de naalddop weg. Er kan op de punt van de naald een druppeltje vloeistof zichtbaar zijn. Dit is normaal.

2



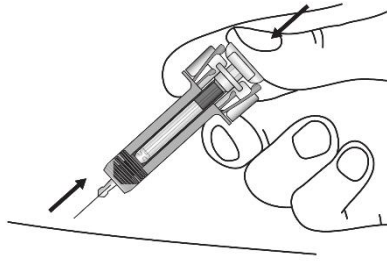
Knijp de huid op de injectieplaats voorzichtig samen en breng de naald in zoals afgebeeld. Duw de naald helemaal in om ervoor te zorgen dat het geneesmiddel volledig kan worden toegediend.

3



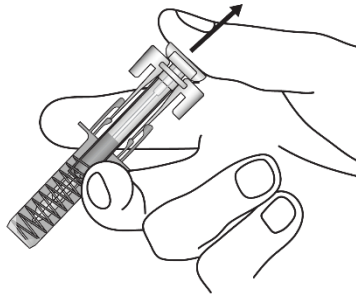
Houd de spuit vast zoals afgebeeld. Duw de zuiger **langzaam zo ver mogelijk omlaag**, zodat de zuigerkop zich volledig tussen de spuitbeschermvleugels bevindt.

4



Houd de zuiger volledig ingedrukt terwijl u voorzichtig de naald recht uit de injectieplaats trekt.

5



Laat de zuiger langzaam los en laat de veiligheidsbescherming van de naald automatisch de blootliggende naald bedekken.

Er kan een kleine hoeveelheid bloed op de injectieplaats aanwezig zijn. U kunt gedurende 30 seconden een wattenbolletje of gaasje op de injectieplaats drukken. Niet over de injectieplaats wrijven. Indien nodig kunt u de injectieplaats afdekken met een kleine pleister.

Instructies voor verwijderen



Gooi de gebruikte spuit onmiddellijk weg in een naaldencontainer (afsluitbare, prikbestendige container). Voor de veiligheid en gezondheid van u en anderen **mogen** naalden en gebruikte spuiten **nooit** opnieuw worden gebruikt. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (voorgevulde spuit met 27-gauge gefixeerde naald, blauwe zuiger)

omalizumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Xolair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Xolair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Xolair bevat de werkzame stof omalizumab. Omalizumab is een gesynthetiseerd eiwit dat vergelijkbaar is met natuurlijke eiwitten die worden aangemaakt door het lichaam. Het behoort tot een klasse van geneesmiddelen die monoklonale antilichamen wordt genoemd.

Xolair wordt gebruikt voor de behandeling van:

- allergisch astma
- chronische rinosinusitis (ontsteking in de neus en bijholten) met neuspoliepen

Allergisch astma

Dit geneesmiddel wordt gebruikt om te voorkomen dat de astma verergert door de klachten van ernstig allergisch astma onder controle te houden bij volwassenen, jongeren en kinderen (6 jaar en ouder), die reeds astmamedicatie gebruiken, maar bij wie de astmaklachten niet goed onder controle worden gebracht met geneesmiddelen zoals inhalatoren met hoge doses steroïden en inhalatoren met bèta-agonisten.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van chronische rinosinusitis met neuspoliepen bij volwassenen (18 jaar en ouder) die al intranasale corticosteroïden krijgen (neusspray met corticosteroïden), maar bij wie de klachten niet goed onder controle zijn met deze geneesmiddelen. Neuspoliepen zijn kleine gezwellen aan de binnenkant van de neus. Xolair helpt de grootte van de poliepen te verminderen en vermindert de klachten, waaronder verstopte neus, verlies van reukvermogen, slijm achter in de keel en loopneus.

Xolair werkt door het blokkeren van een stof, de zogenaamde immuunglobuline-E (IgE), die door het lichaam wordt geproduceerd. IgE draagt bij aan een type ontsteking dat een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van allergisch astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u denkt dat u allergisch bent voor een van de bestanddelen, informeer dan uw arts, aangezien u dan geen Xolair mag gebruiken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u nier- of leverproblemen heeft;
- als u een aandoening heeft waarbij uw eigen immuunsysteem delen van uw eigen lichaam aanvalt (auto-immuunziekte);
- als u reist naar een regio waar infecties veroorzaakt door parasieten vaak voorkomen. Xolair kan uw weerstand tegen dergelijke infecties verzwakken;
- als u eerder een ernstige allergische reactie (anafylaxie) heeft gehad, door bijvoorbeeld een geneesmiddel, insectenbeet of voedsel.

Xolair is niet bestemd voor de behandeling van acute astmaklachten, zoals een plotselinge astma-aanval. Xolair mag daarom niet worden gebruikt om dergelijke klachten te behandelen.

Xolair is niet bestemd voor de preventie of behandeling van andere allergische aandoeningen zoals plotselinge allergische reacties, hyper-IgE-syndroom (een erfelijke immuunziekte), aspergillose (een schimmel gerelateerde longziekte), voedselallergie, eczeem of hooikoorts omdat Xolair niet onderzocht is bij deze aandoeningen.

Wees alert op verschijnselen van allergische reacties en andere ernstige bijwerkingen

Xolair kan mogelijk ernstige bijwerkingen veroorzaken. U moet op tekenen van deze aandoeningen letten tijdens het gebruik van Xolair. Zoek onmiddellijk medische hulp als u verschijnselen opmerkt die duiden op een ernstige allergische reactie of andere ernstige bijwerkingen. Dergelijke verschijnselen staan vermeld onder "Ernstige bijwerkingen" in rubriek 4.

Het is belangrijk dat u van uw arts een training krijgt om vroegtijdige verschijnselen van ernstige allergische reacties te herkennen en hoe u deze reacties kunt behandelen als ze optreden, voordat u Xolair zelf injecteert of voordat een niet-professionele zorgverlener u een Xolair-injectie geeft (zie rubriek 3, "Hoe gebruikt u dit middel"). De meerderheid van ernstige allergische reacties treedt op binnen de eerste 3 doses Xolair.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Allergisch astma

Xolair wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 jaar. Het gebruik ervan bij kinderen onder de 6 jaar is niet onderzocht.

Chronische rinosinuititis met neuspoliepen

Xolair wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het gebruik ervan bij patiënten onder de 18 jaar is niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Xolair nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Dit is in het bijzonder van belang als u het volgende gebruikt:

- geneesmiddelen voor de behandeling van een infectie veroorzaakt door een parasiet, aangezien Xolair de werking van uw geneesmiddelen kan verminderen,
- inhalatiecorticosteroïden en andere geneesmiddelen voor allergisch astma.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal de voordelen en mogelijke risico's van het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap met u bespreken.

Informeer uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt tijdens behandeling met Xolair.

Xolair kan in de moedermelk terechtkomen. Als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat Xolair uw vermogen om te rijden en machines te bedienen zal beïnvloeden.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoe wordt Xolair gebruikt?

Xolair wordt toegediend als een injectie onder de huid (ook wel subcutane injectie genoemd).

Xolair injecteren

- U beslist gezamenlijk met uw arts of u Xolair zelf kunt injecteren. De eerste 3 doses worden altijd gegeven door of onder supervisie van een zorgprofessional (zie rubriek 2).
- Het is belangrijk om goed getraind te zijn in het injecteren van het geneesmiddel voordat u uzelf injecteert.
- Een verzorger (bijvoorbeeld een ouder) mag u ook uw Xolair-injectie geven nadat hij of zij goed getraind is.

Voor een gedetailleerde instructie met betrekking tot het injecteren van Xolair, zie "Instructies voor gebruik van de Xolair voorgevulde spuit" aan het einde van deze bijsluiter.

Training om ernstige allergische reacties te herkennen

Het is ook belangrijk dat u Xolair niet zelf injecteert totdat u bent getraind door uw arts of verpleegkundige op:

- het herkennen van vroege verschijnselen en klachten van ernstige allergische reacties;
- wat te doen als deze klachten zich voordoen.

Voor meer informatie over de vroege verschijnselen en klachten van een ernstige allergische reactie, zie rubriek 4.

Hoeveel Xolair gaat u gebruiken?

Uw arts zal beslissen hoeveel Xolair u nodig heeft en hoe vaak u het nodig heeft. Dit hangt af van uw lichaamsgewicht en de resultaten van een bloedtest die uitgevoerd wordt vóór de start van de behandeling om de hoeveelheid IgE in uw bloed te meten.

U heeft elke twee of elke vier weken een injectie nodig. U heeft per keer 1 tot 4 injecties nodig.

Blijf uw huidige astmamedicatie en/of medicatie voor neuspoliepen gebruiken tijdens de behandeling met Xolair. Stop het gebruik van astmamedicatie en/of medicatie voor neuspoliepen niet zonder met uw arts te overleggen.

Het kan zijn dat u geen onmiddellijke verbetering ziet in het begin van de behandeling met Xolair. Bij patiënten met neuspoliepen zijn 4 weken na het begin van de behandeling effecten gezien. Bij patiënten met astma duurt het doorgaans 12 tot 16 weken voordat het volledig werkt.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Allergisch astma

Xolair kan worden gebruikt bij kinderen en jongeren van 6 jaar en ouder, die al astmageneesmiddelen krijgen, maar bij wie de astmaklachten niet goed onder controle worden gebracht door geneesmiddelen, zoals inhalatoren met hoge doses steroïden en inhalatoren met bèta-agonisten. Uw arts zal uitrekenen hoeveel Xolair uw kind nodig heeft en hoe vaak het moet worden toegediend. Dit hangt af van het gewicht van uw kind en de uitslag van een bloedtest die wordt uitgevoerd vóór de start van de behandeling, om de hoeveelheid IgE in het bloed te meten.

Van kinderen (6 tot 11 jaar oud) wordt niet verwacht dat zij Xolair zelf toedienen. Echter, indien de arts dit wenselijk acht, kan een verzorger na een juiste training hun Xolair-injectie geven.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Xolair mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Wanneer een dosis Xolair wordt gemist

Als u een afspraak hebt gemist, neem dan zo spoedig mogelijk contact op met uw arts of ziekenhuis om een nieuwe afspraak te maken

Als u vergeten bent uzelf een dosis Xolair te geven, injecteer de dosis dan zodra u eraan denkt. Bespreek vervolgens met uw arts wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

Als u stopt met de behandeling met Xolair

Stop niet met de behandeling van Xolair, tenzij uw arts dit zegt. Door onderbreking of beëindiging van de behandeling met Xolair kunnen uw klachten terugkomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bijwerkingen van Xolair zijn doorgaans mild tot matig van aard, maar kunnen af en toe ernstig zijn.

Ernstige bijwerkingen:

Zoek onmiddellijk medische hulp als u verschijnselen opmerkt die wijzen op een van de volgende bijwerkingen:

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Ernstige allergische reacties (inclusief anafylaxie). Klachten kunnen zijn: uitslag, jeuk of netelroos (galbulten) op de huid, zwelling van het gezicht, de lippen, tong, strottenhoofd, luchtpijp of andere lichaamsdelen, snelle hartslag, duizeligheid en lichtheid in het hoofd, verwardheid, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen, blauwe huid of lippen, ineenzakken of verlies van bewustzijn. Als u in het verleden ernstige allergische reacties heeft gehad (anafylaxie) die niet samenhangen met Xolair, dan kunt u een groter risico hebben om ernstige allergische reacties te krijgen na gebruik van Xolair.
- Systemische lupus erythematoses (SLE). Klachten kunnen bestaan uit spierpijn, pijn en zwelling van de gewrichten, huiduitslag, koorts, gewichtsverlies en vermoeidheid.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Het syndroom van Churg-Strauss of hypereosinofiel syndroom. Een of meer van de volgende klachten kunnen voorkomen: zwelling, pijn of uitslag rond bloed- of lymfevaten, hoog gehalte van een specifiek type van witte bloedcellen (uitgesproken eosinofilie), verergerende ademhalingsproblemen, neusverstopping, hartproblemen, pijn, gevoelloosheid en tinteling in armen en benen.

- Lage bloedplaatjestelling met klachten als sneller dan normaal optreden van bloedingen of blauwe plekken.
- Serumziekte. Een of meer van de volgende klachten kunnen voorkomen: gewrichtspijn met of zonder zwelling of stijfheid, uitslag, koorts, gezwollen lymfeklieren, spierpijn.

Andere bijwerkingen omvatten:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- koorts (bij kinderen)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- reacties op de injectieplaats waaronder pijn, zwelling, jeuk en roodheid
- pijn in het bovenste deel van de buik
- hoofdpijn (zeer vaak bij kinderen)
- duizeligheid
- gewrichtspijn (artralgie)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- slaperigheid of vermoeidheid
- tintelingen of gevoelloosheid van handen of voeten
- flauwvallen, lage bloeddruk bij zitten of staan (posturale hypotensie), blozen
- keelpijn, hoesten, acute ademhalingsproblemen
- misselijkheid (nausea), diarree, maag- en darmstoornissen
- jeuk, netelroos, uitslag, verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon
- gewichtstoename
- griepachtige klachten
- zwelling van armen

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- parasitaire infectie

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- spierpijn en zwelling van gewrichten
- haarverlies

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. De verpakking met de voorgevulde spuit kan voor gebruik voor een totale tijd van 48 uur bij kamertemperatuur (25°C) worden bewaard.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
- Gebruik geen verpakking die beschadigd is of tekenen van misbruik vertoont.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is omalizumab. Eén spuit met 0,5 ml oplossing bevat 75 mg omalizumab.
- De andere stoffen in dit middel zijn argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20 en water voor injecties.

Hoe ziet Xolair eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xolair oplossing voor injectie wordt geleverd als een heldere tot licht opalescent, kleurloos tot licht bruingele oplossing in een voorgevulde spuit.

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit met 27-gauge gefixeerde naald en blauwe zuiger is beschikbaar in verpakkingen met 1 voorgevulde spuit en in multiverpakkingen met 3 (3 x 1) of 6 (6 x 1) voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Oostenrijk

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenië

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

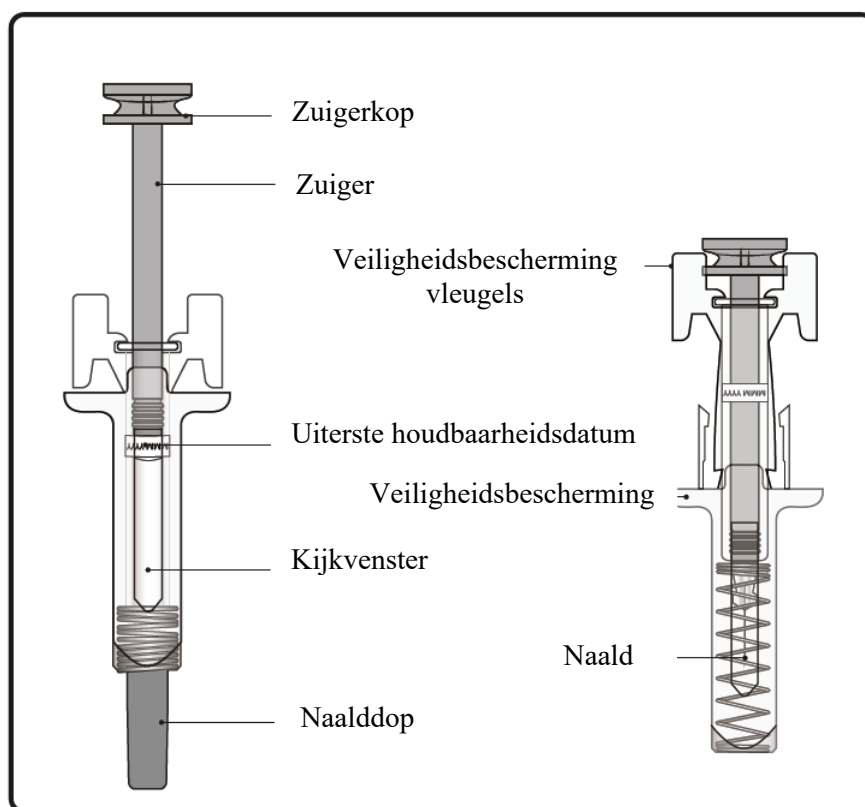
INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK VAN DE XOLAIR VOORGEVULDE SPIJT

Deze “Instructies voor gebruik” bevatten informatie over hoe Xolair te injecteren.

Als uw arts besluit dat u of uw verzorger uw injecties met Xolair thuis kunt geven, zorg er dan voor dat uw arts of verpleegkundige aan u of uw verzorger laat zien hoe de Xolair voorgevulde spuit klaargemaakt en geïnjecteerd moet worden voordat u deze voor de eerste keer gebruikt.

Van kinderen jonger dan 12 jaar wordt niet verwacht dat zij zelf Xolair injecteren, maar als hun arts dat wenselijk acht, kan een verzorger na een goede training hun Xolair-injectie geven.

Zorg ervoor dat u deze “Instructies voor gebruik” leest en begrijpt voordat u injecteert met de Xolair voorgevulde spuit. Praat met uw arts als u nog vragen heeft.



Belangrijke informatie die u moet weten voordat u Xolair injecteert

- Xolair is alleen bedoeld voor injectie direct onder de huid (subcutaan) (injecteer direct in de vetlaag onder de huid).
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als de verzegeling van de buitenverpakking is verbroken. Als de voorgevulde spuit wordt geleverd in een plastic bakje, gebruik de voorgevulde spuit **niet** als het deksel van het plastic bakje niet intact is.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als deze op een hard oppervlak is gevallen of is gevallen na het verwijderen van de naalddop.
- Injecteer **niet** als de voorgevulde spuit in totaal meer dan 48 uur buiten de koelkast is geweest. Gooi de spuit weg (zie stap 12) en gebruik een nieuwe voorgevulde spuit voor uw injectie.
- De voorgevulde spuit heeft een veiligheidsbescherming die geactiveerd zal worden om de naald af te dekken nadat de injectie is voltooid. De veiligheidsbescherming zal helpen om prikaccidenten te voorkomen bij iedereen die met de voorgevulde spuit omgaat na injectie.
- Probeer de voorgevulde spuit **niet** opnieuw te gebruiken of uit elkaar te halen.
- Trek de zuiger **niet** terug.

Xolair bewaren

- Bewaren in een koelkast (2°C tot 8°C). De verpakking met de voorgevulde spuit kan voor gebruik voor een totale tijd van 48 uur bij kamertemperatuur (25°C) worden bewaard.
- **Niet** in de vriezer bewaren.
- Bewaar de voorgevulde spuit in de oorspronkelijke verpakking tot deze klaar is voor gebruik ter bescherming tegen licht.
- Bewaar de voorgevulde spuit buiten het zicht en bereik van kinderen.

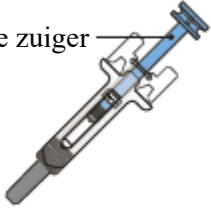
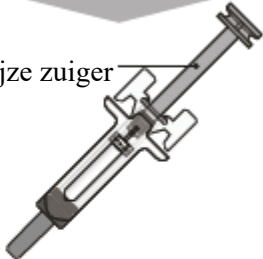
DOSISTABEL

Xolair voorgevulde spuiten zijn beschikbaar in 3 dosissterktes (één voorgevulde spuit in elke verpakking). Deze instructies moeten gebruikt worden bij alle 3 de dosissterktes.

Afhankelijk van de dosis die aan u is voorgeschreven door uw arts, kan het nodig zijn dat u één of meerdere voorgevulde spuiten moet kiezen en de gehele inhoud ervan moet injecteren om uw volledige dosis toe te dienen. De Dosistabel hieronder laat de combinatie van voorgevulde spuiten zien die nodig is om uw volledige dosis toe te dienen.

	Belangrijk: Als de dosis voor een kind jonger dan 12 jaar is, wordt het aanbevolen alleen de blauwe (75 mg) en paarse (150 mg) voorgevulde spuiten te gebruiken. Gebruik de Dosistabel hieronder voor de aanbevolen combinaties van voorgevulde spuiten voor kinderen jonger dan 12 jaar.
---	--

Neem contact op met uw arts als u vragen heeft over de Dosistabel.

Xolair 75 mg voorgevulde spuit met een blauwe zuiger		Xolair 150 mg voorgevulde spuit met een paarse zuiger		Xolair 300 mg voorgevulde spuit met een grijze zuiger
Blaauwe zuiger 		Paarse zuiger 		Grijze zuiger 
DOSIS	Voorgevulde spuiten nodig voor dosis	Blaauw 75 mg	Paars 150 mg	Grijs 300 mg
75 mg	1 blauw			
150 mg	1 paars			
225 mg	1 blauw + 1 paars			
300 mg (12 jaar en ouder)	1 grijs			
300 mg (kinderen onder 12 jaar)	2 paars			
375 mg (12 jaar en ouder)	1 blauw + 1 grijs			
375 mg (kinderen onder 12 jaar)	1 blauw + 2 paars			
450 mg (12 jaar en ouder)	1 paars + 1 grijs			
450 mg (kinderen onder 12 jaar)	3 paars			
525 mg (12 jaar en ouder)	1 blauw + 1 paars + 1 grijs			
525 mg (kinderen onder 12 jaar)	1 blauw + 3 paars			
600 mg (12 jaar en ouder)	2 grijs			
600 mg (kinderen onder 12 jaar)	4 paars			

De Xolair injectie klaarmaken

Stap 1. Op kamertemperatuur brengen

Neem de verpakking met de voorgevulde spuit uit de koelkast **en laat hem ongeopend liggen zodat hij op kamertemperatuur kan komen (minimaal 30 minuten).**

Let op: Als u meer dan één voorgevulde spuit nodig heeft (één voorgevulde spuit per verpakking) om uw volledige dosis toe te dienen (zie Dosistabel), neem dan alle verpakkingen op hetzelfde moment uit de koelkast.

Stap 2. Materialen klaarleggen

U heeft de volgende materialen nodig (niet inbegrepen in de verpakking):

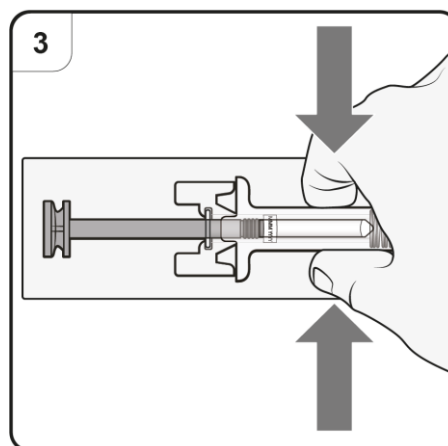
- Alcoholdoekje
- Wattenbolletje of gaasje
- Naaldencontainer
- Pleister

Stap 3. Uitpakken

Als de voorgevulde spuit wordt geleverd in een plastic bakje, open het plastic bakje door de afdekking weg te trekken.

Verwijder de voorgevulde spuit uit de verpakking door deze in het midden vast te houden zoals afgebeeld.

Verwijder de naalddop **niet** voordat u klaar bent om te injecteren.

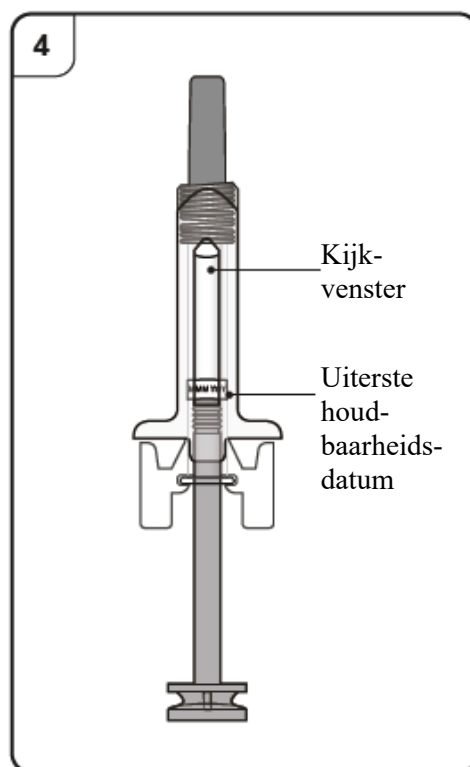


Stap 4. De voorgevulde spuit controleren

Kijk door het kijkvenster van de voorgevulde spuit. De vloeistof binnenin moet helder tot licht troebel zijn. De kleur kan variëren van kleurloos tot licht bruingeel. Mogelijk ziet uw luchtbelletjes in de vloeistof, dit is normaal. Probeer de lucht **niet** te verwijderen.

- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als de vloeistof deeltjes bevat of als de vloeistof duidelijk troebel of bruin lijkt.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als deze er beschadigd uitziet of als deze heeft gelekt.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** na de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) die is geprint op het etiket van de voorgevulde spuit en de verpakking.

In al deze gevallen, contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

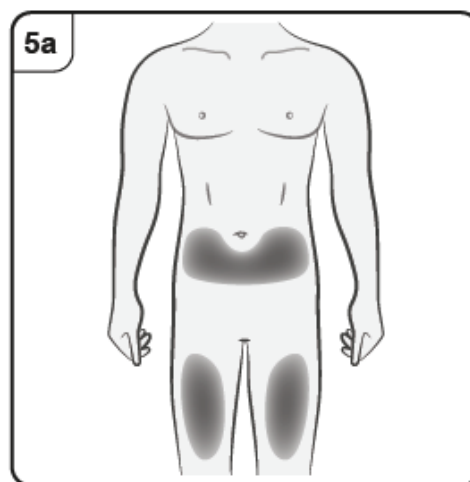


Stap 5. De injectieplaats kiezen

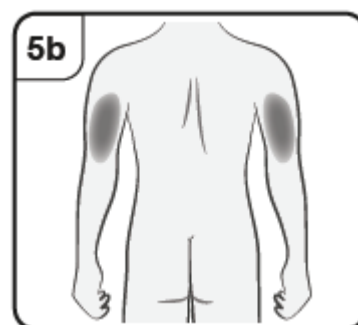
U moet in de voorzijde van de bovenbenen of de onderbuik injecteren, maar niet het gebied van 5 cm rond de navel.

Injecteer **niet** in huid die gevoelig is, gekneusd, rood, schilferig of hard of in gebieden met littekens of striae.

Let op: Als u meer dan één voorgevulde spuit nodig heeft om uw volledige dosis toe te dienen, let er dan op dat uw injecties tenminste 2 cm uit elkaar zitten.



Als uw verzorger, arts of verpleegkundige u de injectie geeft, kunnen zij ook in de buitenkant van de bovenarm injecteren.



Xolair injecteren

Stap 6. De injectieplaats reinigen

Was uw handen.

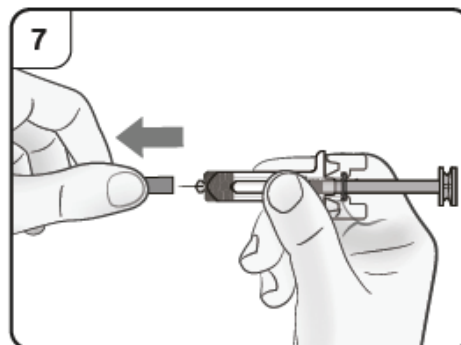
Reinig de gekozen injectieplaats met een alcoholdoekje. Laat het opdrogen vóór het injecteren.

Raak de gereinigde huid **niet** aan of blaas **niet** op de gereinigde huid vóór het injecteren.

Stap 7. De naalddop verwijderen

Trek stevig recht om de naalddop van de voorgevulde spuit te verwijderen. Er kan op de punt van de naald een druppeltje vloeistof zichtbaar zijn. Dit is normaal.

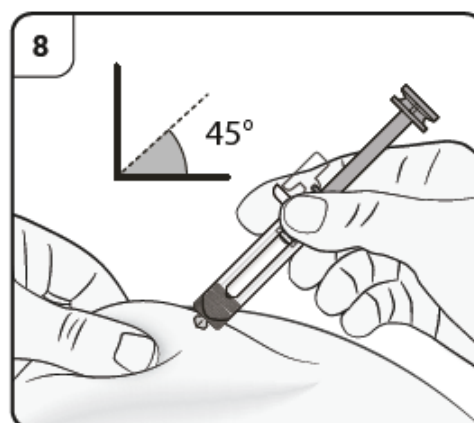
Zet de naalddop **niet** terug. Gooi de naalddop weg.



Stap 8. De naald inbrengen

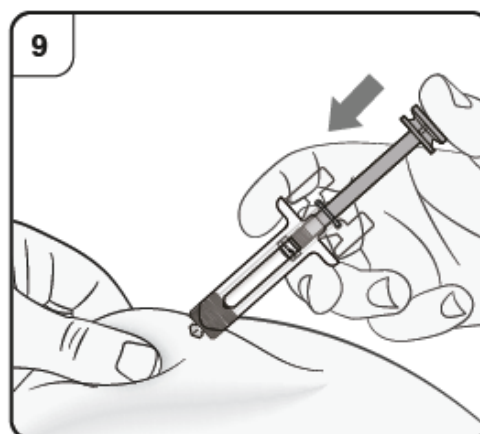
Knijp de huid op de injectieplaats voorzichtig samen en houd deze samengeknepen tijdens de injectie. Breng met de andere hand de naald in de huid onder een hoek van ongeveer 45 graden zoals afgebeeld.

Druk de zuiger **niet** in tijdens het inbrengen van de naald.



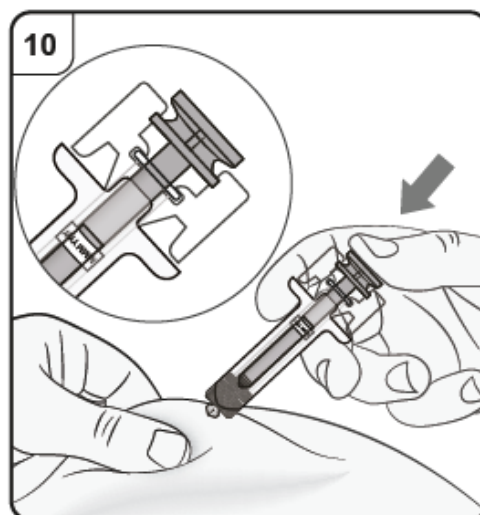
Stap 9. De injectie starten

Houd de huid samengeknepen. Druk de zuiger langzaam **zo ver mogelijk** in. Dit zal ervoor zorgen dat een volledige dosis wordt geïnjecteerd.



Stap 10. De injectie afronden

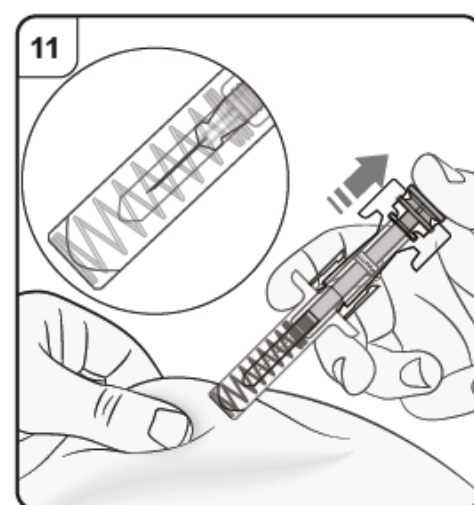
Waarborg dat de zuigerknop zich tussen de vleugels van de veiligheidsbescherming bevindt zoals afgebeeld. Dit zal ervoor zorgen dat de veiligheidsbescherming wordt geactiveerd en de naald zal bedekken nadat de injectie is afgerond.



Stap 11. De zuiger loslaten

Terwijl u de voorgevulde spuit op de injectieplaats houdt, laat u de zuiger langzaam los totdat de naald automatisch wordt bedekt door de veiligheidsbescherming. Verwijder de voorgevulde spuit van de injectieplaats en stop met het samenknijpen van de huid.

Er kan een kleine hoeveelheid bloed op de injectieplaats aanwezig zijn. U kunt een wattenbolletje of gaasje op de injectieplaats drukken totdat het bloeden stopt. **Niet** over de injectieplaats wrijven. Indien nodig kunt u de injectieplaats afdekken met een kleine pleister.



Let op: Als u meer dan één voorgevulde spuit nodig heeft om uw volledige dosis toe te dienen, gooi dan de gebruikte voorgevulde spuit weg zoals beschreven in Stap 12.

Herhaal Stap 2 tot Stap 12 voor alle voorgevulde spuiten die nodig zijn om uw volledige dosis toe te dienen.

Voer de injecties direct achter elkaar uit.

Let erop dat de injecties tenminste 2 cm uit elkaar zitten.

Na de injectie

Stap 12. De voorgevulde spuit weggoaien

Doe de voorgevulde spuit na gebruik onmiddellijk in een naaldencontainer (dit is een prikbestendige, afsluitbare container, of iets vergelijkbaars).

Probeer **niet** om de naalddop terug te plaatsen op de spuit.

Overleg met uw arts of apotheker over het juist weggoaien van de naaldencontainer. Er kunnen hiervoor lokale regels zijn.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen omalizumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Xolair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Xolair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Xolair bevat de werkzame stof omalizumab. Omalizumab is een gesynthetiseerd eiwit dat vergelijkbaar is met natuurlijke eiwitten die worden aangemaakt door het lichaam. Het behoort tot een klasse van geneesmiddelen die monoklonale antilichamen wordt genoemd.

Xolair wordt gebruikt voor de behandeling van:

- allergisch astma
- chronische rinosinusitis (ontsteking in de neus en bijholten) met neuspoliepen

Allergisch astma

Dit geneesmiddel wordt gebruikt om te voorkomen dat de astma verergert door de klachten van ernstig allergisch astma onder controle te houden bij volwassenen, jongeren en kinderen (6 jaar en ouder), die reeds astmamedicatie gebruiken, maar bij wie de astmaklachten niet goed onder controle worden gebracht met geneesmiddelen zoals inhalatoren met hoge doses steroïden en inhalatoren met bèta-agonisten.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van chronische rinosinusitis met neuspoliepen bij volwassenen (18 jaar en ouder) die al intranasale corticosteroïden krijgen (neusspray met corticosteroïden), maar bij wie de klachten niet goed onder controle zijn met deze geneesmiddelen. Neuspoliepen zijn kleine gezwellen aan de binnenkant van de neus. Xolair helpt de grootte van de poliepen te verminderen en vermindert de klachten, waaronder verstopte neus, verlies van reukvermogen, slijm achter in de keel en loopneus.

Xolair werkt door het blokkeren van een stof, de zogenaamde immuunglobuline-E (IgE), die door het lichaam wordt geproduceerd. IgE draagt bij aan een type ontsteking dat een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van allergisch astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u denkt dat u allergisch bent voor een van de bestanddelen, informeer dan uw arts, aangezien u dan geen Xolair mag gebruiken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u nier- of leverproblemen heeft;
- als u een aandoening heeft waarbij uw eigen immuunsysteem delen van uw eigen lichaam aanvalt (auto-immuunziekte);
- als u reist naar een regio waar infecties veroorzaakt door parasieten vaak voorkomen. Xolair kan uw weerstand tegen dergelijke infecties verzwakken;
- als u eerder een ernstige allergische reactie (anafylaxie) heeft gehad, door bijvoorbeeld een geneesmiddel, insectenbeet of voedsel.

Xolair is niet bestemd voor de behandeling van acute astmaklachten, zoals een plotselinge astma-aanval. Xolair mag daarom niet worden gebruikt om dergelijke klachten te behandelen.

Xolair is niet bestemd voor de preventie of behandeling van andere allergische aandoeningen zoals plotselinge allergische reacties, hyper-IgE-syndroom (een erfelijke immuunziekte), aspergillose (een schimmel gerelateerde longziekte), voedselallergie, eczeem of hooikoorts omdat Xolair niet onderzocht is bij deze aandoeningen.

Wees alert op verschijnselen van allergische reacties en andere ernstige bijwerkingen

Xolair kan mogelijk ernstige bijwerkingen veroorzaken. U moet op tekenen van deze aandoeningen letten tijdens het gebruik van Xolair. Zoek onmiddellijk medische hulp als u verschijnselen opmerkt die duiden op een ernstige allergische reactie of andere ernstige bijwerkingen. Dergelijke verschijnselen staan vermeld onder "Ernstige bijwerkingen" in rubriek 4.

Het is belangrijk dat u van uw arts een training krijgt om vroegtijdige verschijnselen van ernstige allergische reacties te herkennen en hoe u deze reacties kunt behandelen als ze optreden, voordat u Xolair zelf injecteert of voordat een niet-professionele zorgverlener u een Xolair-injectie geeft (zie rubriek 3, "Hoe gebruikt u dit middel"). De meerderheid van ernstige allergische reacties treedt op binnen de eerste 3 doses Xolair.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Allergisch astma

Xolair wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 jaar. Het gebruik ervan bij kinderen onder de 6 jaar is niet onderzocht.

Chronische rinosinuititis met neuspoliepen

Xolair wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het gebruik ervan bij patiënten onder de 18 jaar is niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Xolair nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Dit is in het bijzonder van belang als u het volgende gebruikt:

- geneesmiddelen voor de behandeling van een infectie veroorzaakt door een parasiet, aangezien Xolair de werking van uw geneesmiddelen kan verminderen,
- inhalatiecorticosteroïden en andere geneesmiddelen voor allergisch astma.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal de voordelen en mogelijke risico's van het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap met u bespreken.

Informeer uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt tijdens behandeling met Xolair.

Xolair kan in de moedermelk terechtkomen. Als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat Xolair uw vermogen om te rijden en machines te bedienen zal beïnvloeden.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoe wordt Xolair gebruikt?

Xolair wordt toegediend als een injectie onder de huid (ook wel subcutane injectie genoemd).

Xolair injecteren

- U beslist gezamenlijk met uw arts of u Xolair zelf kunt injecteren. De eerste 3 doses worden altijd gegeven door of onder supervisie van een zorgprofessional (zie rubriek 2).
- Het is belangrijk om goed getraind te zijn in het injecteren van het geneesmiddel voordat u uzelf injecteert.
- Een verzorger (bijvoorbeeld een ouder) mag u ook uw Xolair-injectie geven nadat hij of zij goed getraind is.

Voor een gedetailleerde instructie met betrekking tot het injecteren van Xolair, zie "Instructies voor gebruik van de Xolair voorgevulde pen" aan het einde van deze bijsluiter.

Training om ernstige allergische reacties te herkennen

Het is ook belangrijk dat u Xolair niet zelf injecteert totdat u bent getraind door uw arts of verpleegkundige op:

- het herkennen van vroege verschijnselen en klachten van ernstige allergische reacties;
- wat te doen als deze klachten zich voordoen.

Voor meer informatie over de vroege verschijnselen en klachten van een ernstige allergische reactie, zie rubriek 4.

Hoeveel Xolair gaat u gebruiken?

Uw arts zal beslissen hoeveel Xolair u nodig heeft en hoe vaak u het nodig heeft. Dit hangt af van uw lichaamsgewicht en de resultaten van een bloedtest die uitgevoerd wordt vóór de start van de behandeling om de hoeveelheid IgE in uw bloed te meten.

U heeft elke twee of elke vier weken een injectie nodig. U heeft per keer 1 tot 4 injecties nodig.

Blijf uw huidige astmamedicatie en/of medicatie voor neuspoliepen gebruiken tijdens de behandeling met Xolair. Stop het gebruik van astmamedicatie en/of medicatie voor neuspoliepen niet zonder met uw arts te overleggen.

Het kan zijn dat u geen onmiddellijke verbetering ziet in het begin van de behandeling met Xolair. Bij patiënten met neuspoliepen zijn 4 weken na het begin van de behandeling effecten gezien. Bij patiënten met astma duurt het doorgaans 12 tot 16 weken voordat het volledig werkt.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Allergisch astma

Xolair kan worden gebruikt bij kinderen en jongeren van 6 jaar en ouder, die al astmageneesmiddelen krijgen, maar bij wie de astmaklachten niet goed onder controle worden gebracht door geneesmiddelen, zoals inhalatoren met hoge doses steroïden en inhalatoren met bèta-agonisten. Uw arts zal uitrekenen hoeveel Xolair uw kind nodig heeft en hoe vaak het moet worden toegediend. Dit hangt af van het gewicht van uw kind en de uitslag van een bloedtest die wordt uitgevoerd vóór de start van de behandeling, om de hoeveelheid IgE in het bloed te meten.

Van kinderen (6 tot 11 jaar oud) wordt niet verwacht dat zij Xolair zelf toedienen. Echter, indien de arts dit wenselijk acht, kan een verzorger na een juiste training hun Xolair-injectie geven.

Xolair voorgevulde pennen zijn niet bedoeld voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. Xolair 75 mg in een voorgevulde spuit en Xolair 150 mg in een voorgevulde spuit of Xolair poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie kunnen worden gebruikt bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar met allergisch astma.

Chronische rinosinitis met neuspoliepen

Xolair mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Wanneer een dosis Xolair wordt gemist

Als u een afspraak hebt gemist, neem dan zo spoedig mogelijk contact op met uw arts of ziekenhuis om een nieuwe afspraak te maken

Als u vergeten bent uzelf een dosis Xolair te geven, injecteer de dosis dan zodra u eraan denkt. Bespreek vervolgens met uw arts wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

Als u stopt met de behandeling met Xolair

Stop niet met de behandeling van Xolair, tenzij uw arts dit zegt. Door onderbreking of beëindiging van de behandeling met Xolair kunnen uw klachten terugkomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bijwerkingen van Xolair zijn doorgaans mild tot matig van aard, maar kunnen af en toe ernstig zijn.

Ernstige bijwerkingen:

Zoek onmiddellijk medische hulp als u verschijnselen opmerkt die wijzen op een van de volgende bijwerkingen:

Zelden (komen voor bij minder 1 op de 1.000 gebruikers)

- Ernstige allergische reacties (inclusief anafylaxie). Klachten kunnen zijn: uitslag, jeuk of netelroos (galbulten) op de huid, zwelling van het gezicht, de lippen, tong, strottenhoofd, luchtpijp of andere lichaamsdelen, snelle hartslag, duizeligheid en lichtheid in het hoofd, verwardheid, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen, blauwe huid of lippen, ineenzakken of verlies van bewustzijn. Als u in het verleden ernstige allergische reacties heeft gehad (anafylaxie) die niet samenhangen met Xolair, dan kunt u een groter risico hebben om ernstige allergische reacties te krijgen na gebruik van Xolair.
- Systemische lupus erythematoses (SLE). Klachten kunnen bestaan uit spierpijn, pijn en zwelling van de gewrichten, huiduitslag, koorts, gewichtsverlies en vermoeidheid.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Het syndroom van Churg-Strauss of hypereosinofiel syndroom. Een of meer van de volgende klachten kunnen voorkomen: zwelling, pijn of uitslag rond bloed- of lymfevaten, hoog gehalte van een specifiek type van witte bloedcellen (uitgesproken eosinofilie), verergerende ademhalingsproblemen, neusverstopping, hartproblemen, pijn, gevoelloosheid en tinteling in armen en benen.
- Lage bloedplaatjestelling met klachten als sneller dan normaal optreden van bloedingen of blauwe plekken.
- Serumziekte. Een of meer van de volgende klachten kunnen voorkomen: gewrichtspijn met of zonder zwelling of stijfheid, uitslag, koorts, gezwollen lymfeklieren, spierpijn.

Andere bijwerkingen omvatten:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- koorts (bij kinderen)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- reacties op de injectieplaats waaronder pijn, zwelling, jeuk en roodheid
- pijn in het bovenste deel van de buik
- hoofdpijn (zeer vaak bij kinderen)
- duizeligheid
- gewrichtspijn (artralgie)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- slaperigheid of vermoeidheid
- tintelingen of gevoelloosheid van handen of voeten
- flauwvallen, lage bloeddruk bij zitten of staan (posturale hypotensie), blozen
- keelpijn, hoesten, acute ademhalingsproblemen
- misselijkheid (nausea), diarree, maag- en darmstoornissen
- jeuk, netelroos, uitslag, verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon
- gewichtstoename
- griepachtige klachten
- zwelling van armen

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- parasitaire infectie

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- spierpijn en zwelling van gewrichten
- haarverlies

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. De verpakking met de voorgevulde spuit kan voor gebruik voor een totale tijd van 48 uur bij kamertemperatuur (25°C) worden bewaard.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
- Gebruik geen verpakking die beschadigd is of tekenen van misbruik vertoont.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is omalizumab. Eén pen met 0,5 ml oplossing bevat 75 mg omalizumab.
- De andere stoffen in dit middel zijn argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20 en water voor injecties.

Hoe ziet Xolair eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xolair oplossing voor injectie wordt geleverd als een heldere tot licht opalescent, kleurloos tot licht bruine oplossing in een voorgevulde pen.

Xolair 75 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen is beschikbaar in verpakkingen met 1 voorgevulde pen en in multiverpakkingen met 3 (3 x 1) of 6 (6 x 1) voorgevulde pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

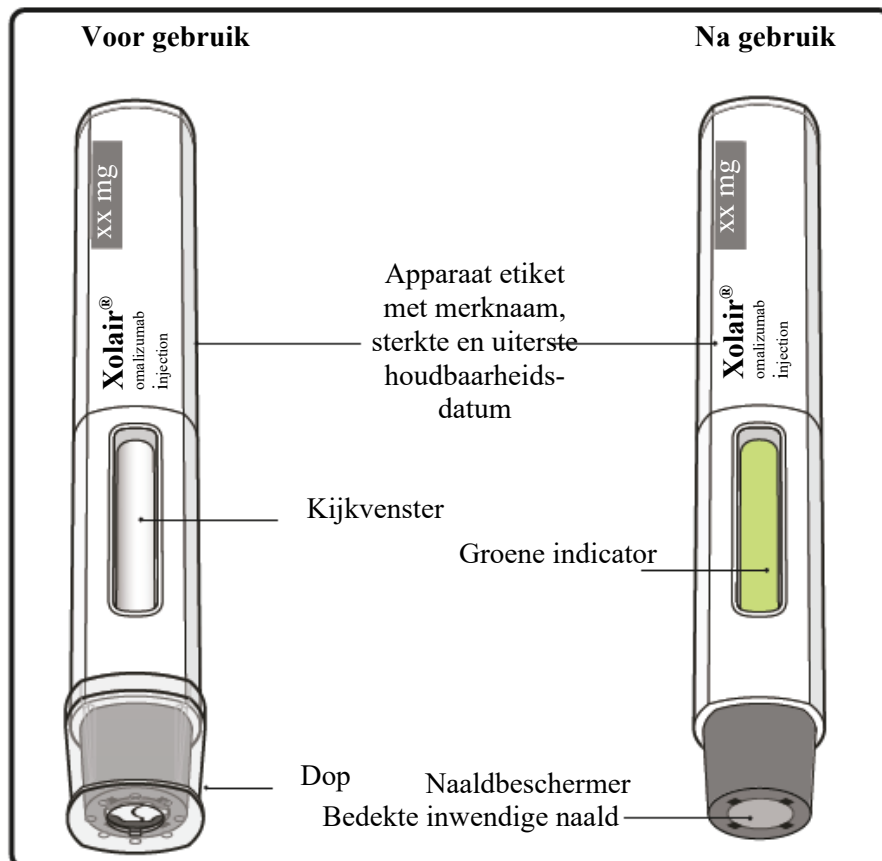
INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK VAN DE XOLAIR VOORGEVULDE PEN

Deze “Instructies voor gebruik” bevatten informatie over hoe Xolair te injecteren.

Als uw arts besluit dat u of uw verzorger uw injecties met Xolair thuis kunt geven, zorg er dan voor dat uw arts of verpleegkundige aan u of uw verzorger laat zien hoe de Xolair pen klaargemaakt en geïnjecteerd moet worden voordat u deze voor de eerste keer gebruikt.

Deze Xolair pen is bedoeld voor gebruik bij patiënten van 12 jaar en ouder.

Zorg ervoor dat u deze “Instructies voor gebruik” leest en begrijpt voordat u injecteert met de Xolair pen. Praat met uw arts als u nog vragen heeft.



Belangrijke informatie die u moet weten voordat u Xolair injecteert

- Xolair is alleen bedoeld voor injectie direct onder de huid (subcutaan) (injecteer direct in de vetlaag onder de huid).
- Gebruik de pen **niet** als de verzegeling van de buitenverpakking verbroken is.
- Gebruik de pen **niet** als deze is gevallen na het verwijderen van de dop.
- Injecteer **niet** als de pen in totaal meer dan 48 uur buiten de koelkast is geweest. Gooi de pen weg (zie Stap 13) en gebruik een nieuwe pen voor uw injectie.
- Raak de naaldbeschermer **niet** aan of duw er **niet** tegen omdat u gewond kunt raken. Aanraken of duwen op de naaldbeschermer kan leiden tot een prikaccident.
- Probeer de pen **niet** opnieuw te gebruiken of uit elkaar te halen.
- Probeer de dop **niet** weer terug te plaatsen nadat deze er is afgehaald.

Xolair bewaren

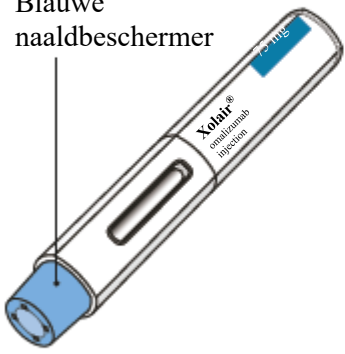
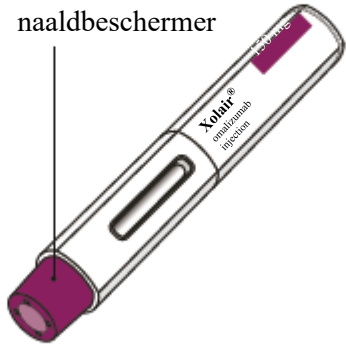
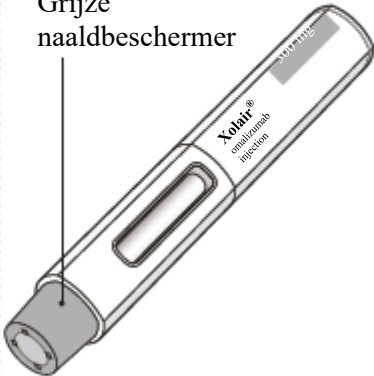
- Bewaren in een koelkast (2°C tot 8°C). De verpakking met de pen kan voor gebruik voor een totale tijd van 48 uur bij kamertemperatuur (25°C) worden bewaard.
- **Niet** in de vriezer bewaren.
- Bewaar de pen in de oorspronkelijke verpakking tot deze klaar is voor gebruik ter bescherming tegen licht.
- Bewaar de pen buiten het zicht en bereik van kinderen.

DOSISTABEL

Xolair pennen zijn beschikbaar in 3 dosissterktes (één pen in elke verpakking). Deze instructies moeten gebruikt worden bij alle 3 de dosissterktes.

Afhankelijk van de dosis die aan u is voorgeschreven door uw arts, kan het nodig zijn dat u één of meerdere pennen moet kiezen en de gehele inhoud ervan moet injecteren om uw volledige dosis toe te dienen. De Dosistabel hieronder laat de combinatie van pennen zien die nodig is om uw volledige dosis toe te dienen.

Neem contact op met uw arts als u vragen heeft over de Dosistabel.

Xolair 75 mg pen met blauwe naaldbeschermer		Xolair 150 mg pen met paarse naaldbeschermer		Xolair 300 mg pen met grijze naaldbeschermer	
Blauwe naaldbeschermer 		Paarse naaldbeschermer 		Grijze naaldbeschermer 	
Dosis	Aantal pennen nodig voor de dosis	Blaauw 75 mg	Paars 150 mg	Grijs 300 mg	
75 mg	1 blauw				
150 mg	1 paars				
225 mg	1 blauw + 1 paars				
300 mg	1 grijs				
375 mg	1 blauw + 1 grijs				
450 mg	1 paars + 1 grijs				
525 mg	1 blauw + 1 paars + 1 grijs				
600 mg	1 grijs + 1 grijs				

De Xolair injectie klaarmaken

Stap 1. Op kamertemperatuur brengen

Neem de verpakking met de pen uit de koelkast **en laat hem ongeopend liggen zodat hij op kamertemperatuur kan komen (minimaal 30 minuten).**

Let op: Als u meer dan één pen nodig heeft (één pen in elke verpakking) om uw volledige dosis toe te dienen (zie Dosistabel), neem dan alle verpakkingen op hetzelfde moment uit de koelkast.

Stap 2. Materialen klaarleggen

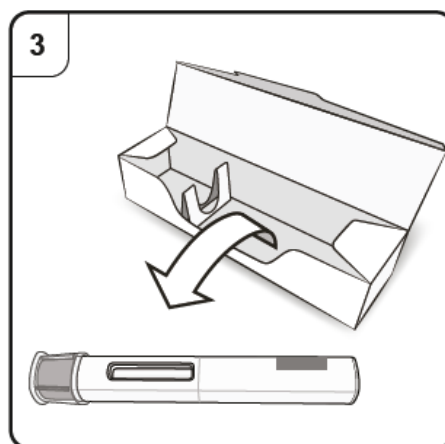
U heeft de volgende materialen nodig (niet inbegrepen in de verpakking):

- Alcoheldoekje
- Wattenbolletje of gaasje
- Naaldencontainer
- Pleister

Stap 3. Uitpakken

Pak de pen uit de buitenste verpakking.

Verwijder de dop **niet** voordat u klaar bent om te injecteren.

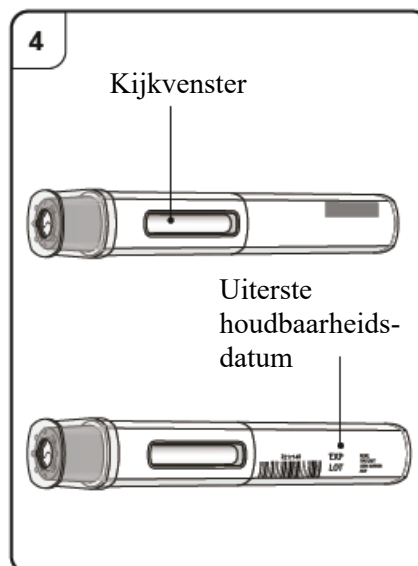


Stap 4. De pen controleren

Kijk door het kijkvenster van de pen. De vloeistof binnenin moet helder tot licht troebel zijn. De kleur kan variëren van kleurloos tot licht bruingeel. Mogelijk ziet u luchtbellen in de vloeistof, dit is normaal.

- Gebruik de pen **niet** als de vloeistof deeltjes bevat of als de vloeistof duidelijk troebel of bruin lijkt.
- Gebruik de pen **niet** als deze er beschadigd uit ziet.
- Gebruik de pen **niet** na de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) die is geprint op het etiket van de pen en de verpakking.

In al deze gevallen, contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

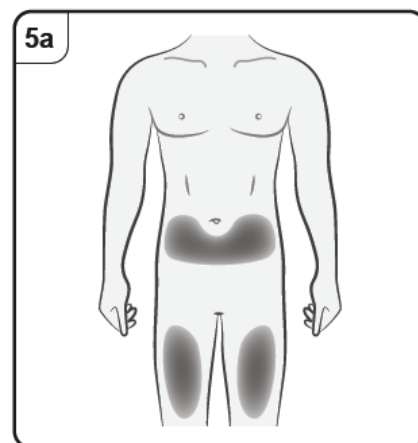


Stap 5. De injectieplaats kiezen

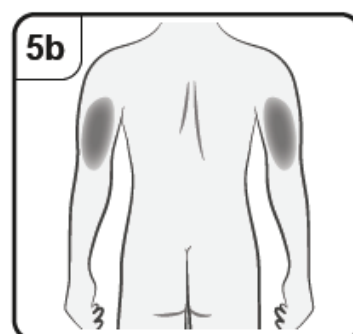
U moet in de voorzijde van de bovenbenen of de onderbuik injecteren, maar niet het gebied van 5 cm rond de navel.

Injecteer **niet** in huid die gevoelig is, gekneusd, rood, schilferig of hard of in gebieden met littekens of striae.

Let op: Als u meer dan één voorgevulde pen nodig heeft om uw volledige dosis toe te dienen, let er dan op dat uw injecties tenminste 2 cm uit elkaar zitten.



Als een verzorger, arts of verpleegkundige de injectie geeft, kunnen zij ook in de buitenkant van de bovenarm injecteren.



Xolair injecteren

Stap 6. De injectieplaats reinigen

Was uw handen.

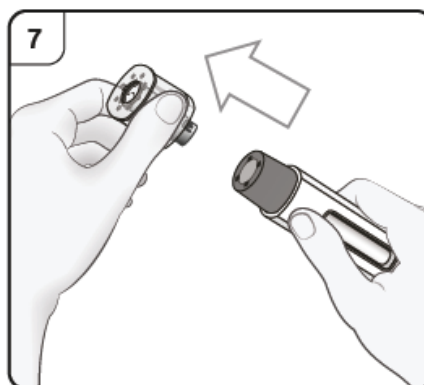
Reinig de gekozen injectieplaats met een alcoholdoekje. Laat het opdrogen vóór het injecteren.

Raak de gereinigde huid **niet** aan of blaas **niet** op de gereinigde huid vóór het injecteren.

Stap 7. De dop verwijderen

Trek de dop er recht af in de richting van de pijl.

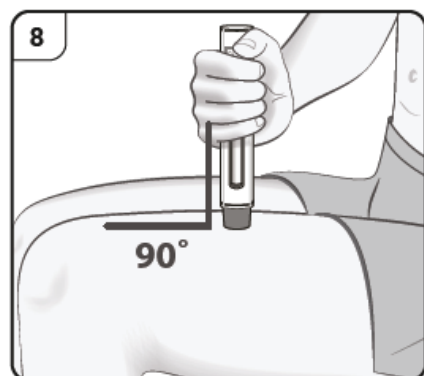
Zet de dop **niet** terug. Gooi de dop weg.



Stap 8. De pen plaatsen

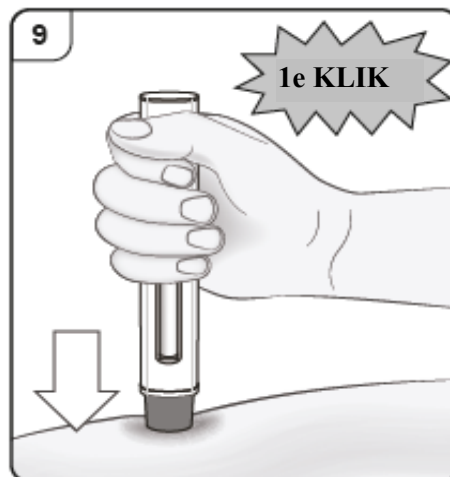
Houd de pen comfortabel vast **met de naaldbeschermer direct tegen de huid**.

De pen moet in een hoek van 90 graden ten opzichte van de huid staan zoals afgebeeld.



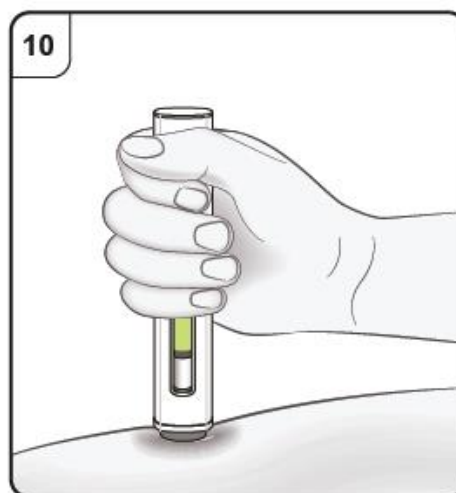
Stap 9. De injectie starten

Druk en houd de pen stevig tegen de huid. Luister naar de **1e klik** die aangeeft dat de injectie is begonnen.



Stap 10. De injectie monitoren

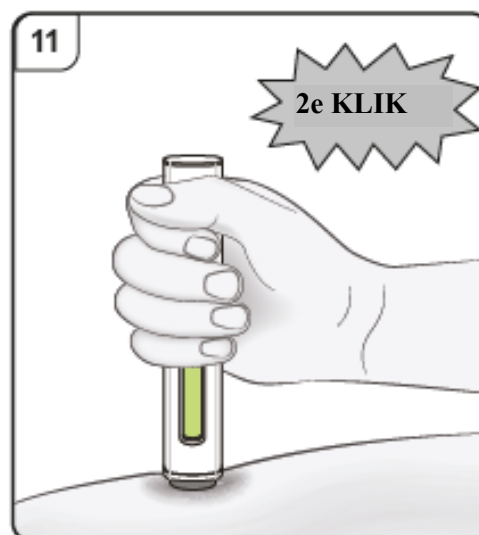
Houd de pen stevig omlaag tegen de huid. De groene indicator laat de voortgang van de injectie zien.



Stap 11. De injectie afronden

Luister naar de **2e klik**. Deze geeft aan dat de injectie **bijna** klaar is.

Houd de pen op dezelfde plaats totdat de groene indicator niet meer beweegt om ervoor te zorgen dat de injectie klaar is. Verwijder de pen van de huid. De naald wordt automatisch bedekt door de naaldbeschermers. De injectie is nu klaar.



Na de injectie

Stap 12. De groene indicator controleren

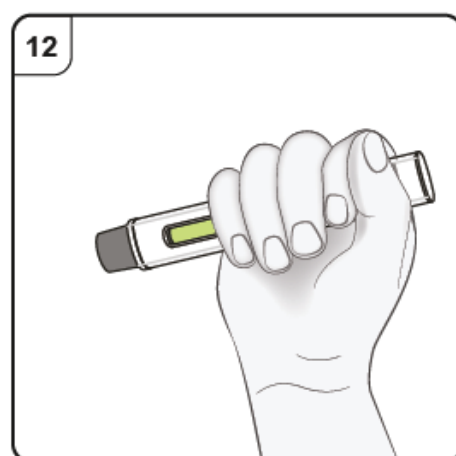
Als de groene indicator het kijkvenster niet volledig heeft gevuld, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Er kan een kleine hoeveelheid bloed op de injectieplaats aanwezig zijn.

U kunt een wattenbolletje of gaasje op de injectieplaats drukken totdat het bloeden stopt.

Niet over de injectieplaats wrijven. Indien nodig kunt u de injectieplaats afdekken met een kleine pleister.

Let op: Als u meer dan één pen nodig heeft om uw volledige dosis toe te dienen, gooi dan de gebruikte pen weg zoals beschreven in Stap 13.



Herhaal Stap 2 tot Stap 13 voor al de pennen die nodig zijn om uw volledige dosis toe te dienen.

Voer de injecties direct achter elkaar uit.

Let erop dat de injecties tenminste 2 cm uit elkaar zitten.

Stap 13. De pen weggooien

Doe de pen na gebruik onmiddellijk in een naaldencontainer (dit is een prikbestendige, afsluitbare container, of iets vergelijkbaars).

Overleg met uw arts of apotheker over het juist weggooien van de naaldencontainer. Er kunnen hiervoor lokale regels zijn.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (voorgevulde spuit met 26-gauge gefixeerde naald, paarse spuitbeschermer) omalizumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Xolair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Xolair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Xolair bevat de werkzame stof omalizumab. Omalizumab is een gesynthetiseerd eiwit dat vergelijkbaar is met natuurlijke eiwitten die worden aangemaakt door het lichaam. Het behoort tot een klasse van geneesmiddelen die monoklonale antilichamen wordt genoemd.

Xolair wordt gebruikt bij de behandeling van:

- allergisch astma
- chronische rinosinusitis (ontsteking in de neus en bijholten) met neuspoliepen
- chronische spontane urticaria (CSU)

Allergisch astma

Dit geneesmiddel wordt gebruikt om te voorkomen dat de astma verergert door de klachten van ernstig allergisch astma onder controle te houden bij volwassenen, jongeren en kinderen (6 jaar en ouder) die reeds astmamedicatie gebruiken, maar bij wie de astmaklachten niet goed onder controle worden gebracht met geneesmiddelen zoals inhalatoren met hoge doses steroïden en inhalatoren met bèta-agonisten.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van chronische rinosinusitis met neuspoliepen bij volwassenen (18 jaar en ouder) die al intranasale corticosteroïden krijgen (neusspray met corticosteroïden), maar bij wie de klachten niet goed onder controle zijn met deze geneesmiddelen. Neuspoliepen zijn kleine gezwollen aan de binnenkant van de neus. Xolair helpt de grootte van de poliepen te verminderen en vermindert de klachten, waaronder verstopte neus, verlies van reukvermogen, slijm achter in de keel en loopneus.

Chronische spontane urticaria (CSU)

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van chronische spontane urticaria bij volwassenen en kinderen (12 jaar en ouder) die al antihistaminica gebruiken, maar bij wie de klachten van CSU niet goed onder controle worden gebracht met deze geneesmiddelen.

Xolair werkt door het blokkeren van een stof, de zogenaamde immuunglobuline-E (IgE), die door het lichaam wordt geproduceerd. IgE draagt bij aan een type ontsteking dat een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van allergisch astma, chronische rinosinusitis met neuspoliepen en CSU.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u denkt dat u allergisch bent voor een van de bestanddelen, informeer dan uw arts, aangezien u dan geen Xolair mag gebruiken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u nier- of leverproblemen heeft;
- als u een aandoening heeft waarbij uw eigen immuunsysteem delen van uw eigen lichaam aanvalt (auto-immuunziekte);
- als u reist naar een regio waar infecties veroorzaakt door parasieten vaak voorkomen. Xolair kan uw weerstand tegen dergelijke infecties verzwakken;
- als u eerder een ernstige allergische reactie (anafylaxie) heeft gehad, door bijvoorbeeld een geneesmiddel, insectenbeet of voedsel;
- als u ooit een allergische reactie op latex heeft gehad. De naalddop van de spuit kan droog rubber (latex) bevatten.

Xolair is niet bestemd voor de behandeling van acute astmaklachten, zoals een plotselinge astma-aanval. Xolair mag daarom niet worden gebruikt om dergelijke klachten te behandelen.

Xolair is niet bestemd voor de preventie of behandeling van andere allergische aandoeningen zoals plotselinge allergische reacties, hyper-IgE-syndroom (een erfelijke immuunziekte), aspergillose (een schimmel gerelateerde longziekte), voedselallergie, eczeem of hooikoorts omdat Xolair niet onderzocht is bij deze aandoeningen.

Wees alert op verschijnselen van allergische reacties en andere ernstige bijwerkingen

Xolair kan mogelijk ernstige bijwerkingen veroorzaken. U moet op tekenen van deze aandoeningen letten tijdens het gebruik van Xolair. Zoek onmiddellijk medische hulp als u verschijnselen opmerkt die duiden op een ernstige allergische reactie of andere ernstige bijwerking. Dergelijke verschijnselen staan vermeld onder "Ernstige bijwerkingen" in rubriek 4.

Het is belangrijk dat u van uw arts een training krijgt om vroegtijdige verschijnselen van ernstige allergische reacties te herkennen en hoe u deze reacties kunt behandelen als ze optreden, voordat u Xolair zelf injecteert of voordat een niet-professionele zorgverlener u een Xolair-injectie geeft (zie rubriek 3, "Hoe gebruikt u dit middel"). De meerderheid van ernstige allergische reacties treedt op binnen de eerste 3 doses Xolair.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Allergisch astma

Xolair wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 jaar. Het gebruik ervan bij kinderen onder de 6 jaar is niet onderzocht.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Xolair wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het gebruik ervan bij patiënten onder de 18 jaar is niet onderzocht.

Chronische spontane urticaria (CSU)

Xolair wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar. Het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar is niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Xolair nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Dit is in het bijzonder van belang als u het volgende gebruikt:

- geneesmiddelen voor de behandeling van een infectie veroorzaakt door een parasiet, aangezien Xolair de werking van uw geneesmiddelen kan verminderen,
- inhalatiecorticosteroiden en andere geneesmiddelen voor allergisch astma.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal de voordelen en mogelijke risico's van het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap met u bespreken.

Informeer uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt tijdens behandeling met Xolair.

Xolair kan in de moedermelk terechtkomen. Als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat Xolair uw vermogen om te rijden en machines te bedienen zal beïnvloeden.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoe wordt Xolair gebruikt?

Xolair wordt toegediend als een injectie onder de huid (ook wel subcutane injectie genoemd).

Xolair injecteren

- U beslist gezamenlijk met uw arts of u Xolair zelf kunt injecteren. De eerste 3 doses worden altijd gegeven door of onder supervisie van een zorgprofessional (zie rubriek 2).
- Het is belangrijk om goed getraind te zijn in het injecteren van het geneesmiddel voordat u uzelf injecteert.
- Een verzorger (bijvoorbeeld een ouder) mag u ook uw Xolair-injectie geven nadat hij of zij goed getraind is.

Voor een gedetailleerde instructie met betrekking tot het injecteren van Xolair, zie "Instructies voor gebruik van de Xolair voorgevulde spuit" aan het einde van deze bijsluiter.

Training om ernstige allergische reacties te herkennen

Het is ook belangrijk dat u Xolair niet zelf injecteert totdat u bent getraind door uw arts of verpleegkundige op:

- het herkennen van vroege verschijnselen en klachten van ernstige allergische reacties;
- wat te doen als deze klachten zich voordoen.

Voor meer informatie over de vroege verschijnselen en klachten van een ernstige allergische reactie, zie rubriek 4.

Hoeveel Xolair gaat u gebruiken?

Allergisch astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Uw arts zal beslissen hoeveel Xolair u nodig heeft en hoe vaak u het zult moeten gebruiken. Dit is afhankelijk van uw lichaamsgewicht en de resultaten van een bloedtest die uitgevoerd wordt vóór de start van de behandeling om de hoeveelheid IgE in uw bloed te meten.

U heeft elke twee of elke vier weken een injectie nodig. U heeft per keer 1 tot 4 injecties nodig.

Blijf uw huidige astmamedicatie en/of medicatie voor neuspoliepen gebruiken tijdens de behandeling met Xolair. Stop het gebruik van astmamedicatie en/of medicatie voor neuspoliepen niet zonder met uw arts te overleggen.

Het kan zijn dat u geen onmiddellijke verbetering ziet in het begin van de behandeling met Xolair. Bij patiënten met neuspoliepen zijn 4 weken na het begin van de behandeling effecten gezien. Bij patiënten met astma duurt het doorgaans 12 tot 16 weken voordat het volledig werkt.

Chronische spontane urticaria (CSU)

U heeft elke vier weken twee injecties van 150 mg per keer nodig.

Blijf uw huidige medicatie voor CSU gebruiken tijdens de behandeling met Xolair. Stop niet met het gebruik van een geneesmiddel zonder eerst met uw arts te overleggen.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Allergisch astma

Xolair kan worden gebruikt bij kinderen en jongeren van 6 jaar en ouder die al astmageneesmiddelen krijgen, maar bij wie de astmaklachten niet goed onder controle worden gebracht door geneesmiddelen, zoals inhalatoren met hoge doses steroïden en inhalatoren met bèta-agonisten. Uw arts zal uitrekenen hoeveel Xolair uw kind nodig heeft en hoe vaak het moet worden toegediend. Dit hangt af van het gewicht van uw kind en de uitslag van een bloedtest die wordt uitgevoerd vóór de start van de behandeling, om de hoeveelheid IgE in het bloed te meten.

Van kinderen (6 tot 11 jaar oud) wordt niet verwacht dat zij Xolair zelf toedienen. Echter, indien de arts dit wenselijk acht, kan een verzorger na een juiste training hun Xolair-injectie geven.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Xolair mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Chronische spontane urticaria (CSU)

Xolair mag worden gebruikt bij jongeren van 12 jaar en ouder die al antihistaminica gebruiken, maar bij wie de klachten van CSU niet goed onder controle worden gebracht met deze geneesmiddelen. De dosis voor jongeren van 12 jaar en ouder is dezelfde als voor volwassenen.

Wanneer een dosis Xolair wordt gemist

Als u een afspraak hebt gemist, neem dan zo spoedig mogelijk contact op met uw arts of ziekenhuis om een nieuwe afspraak te maken.

Als u vergeten bent uzelf een dosis Xolair te geven, injecteer de dosis dan zodra u eraan denkt. Bespreek vervolgens met uw arts wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

Als u stopt met de behandeling met Xolair

Stop niet met de behandeling van Xolair, tenzij uw arts dit zegt. Door onderbreking of beëindiging van de behandeling met Xolair kunnen klachten terugkomen.

Wanneer u echter wordt behandeld voor CSU, kan uw arts zo nu en dan de behandeling met Xolair stoppen om uw klachten te kunnen beoordelen. Volg de instructies van uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bijwerkingen van Xolair zijn doorgaans mild tot matig van aard, maar kunnen af en toe ernstig zijn.

Ernstige bijwerkingen:

Zoek onmiddellijk medische hulp als u verschijnselen opmerkt die wijzen op een van de volgende bijwerkingen:

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Ernstige allergische reacties (inclusief anafylaxie). Klachten kunnen zijn: uitslag, jeuk of netelroos (galbulten) op de huid, zwelling van het gezicht, de lippen, tong, strottenhoofd, luchtpijp of andere lichaamsdelen, snelle hartslag, duizeligheid en lichtheid in het hoofd, verwardheid, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen, blauwe huid of lippen, ineenzakken of verlies van bewustzijn. Als u in het verleden ernstige allergische reacties heeft gehad (anafylaxie) die niet samenhangen met Xolair, dan kunt u een groter risico hebben om ernstige allergische reacties te krijgen na gebruik van Xolair.
- Systemische lupus erythematosus (SLE). Klachten kunnen bestaan uit spierpijn, pijn en zwelling van de gewrichten, huiduitslag, koorts, gewichtsverlies en vermoeidheid.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Het syndroom van Churg-Strauss of hypereosinofiel syndroom. Een of meer van de volgende klachten kunnen voorkomen: zwelling, pijn of uitslag rond bloed- of lymfevaten, hoog gehalte van een specifiek type van witte bloedcellen (uitgesproken eosinofilie), verergerende ademhalingsproblemen, neusverstopping, hartproblemen, pijn, gevoelloosheid en tinteling in armen en benen.
- Lage bloedplaatjestelling met klachten als sneller dan normaal optreden van bloedingen of blauwe plekken.
- Serumziekte. Een of meer van de volgende klachten kunnen voorkomen: gewrichtspijn met of zonder zwelling of stijfheid, uitslag, koorts, gezwollen lymfeklieren, spierpijn.

Andere bijwerkingen omvatten:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- koorts (bij kinderen)

Vaak (komen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- reacties op de injectieplaats waaronder pijn, zwelling, jeuk en roodheid
- pijn in het bovenste deel van de buik
- hoofdpijn (zeer vaak bij kinderen)
- bovenste luchtweginfectie, zoals ontsteking van de keel en verkoudheid
- gevoel van druk of pijn in de wangen/onder de ogen en in het voorhoofd (bijholte-ontsteking, bijholte-hoofdpijn)
- pijn in de gewrichten (gewrichtspijn)
- duizeligheid

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- slaperigheid of vermoeidheid
- tinteling of gevoelloosheid van handen of voeten
- flauwvallen, lage bloeddruk bij zitten of staan (posturale hypotensie), blozen
- keelpijn, hoesten, acute ademhalingsproblemen
- misselijkheid (nausea), diarree, maag- en darmstoornissen
- jeuk, netelroos, uitslag, verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon
- gewichtstoename
- griepachtige klachten
- zwelling van armen

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- parasitaire infectie

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- spierpijn en zwelling van gewrichten
- haarverlies

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. De verpakking met de voorgevulde spuit kan voor gebruik voor een totale tijd van 48 uur bij kamertemperatuur (25°C) worden bewaard.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
- Gebruik geen verpakking die beschadigd is of tekenen van misbruik vertoont.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is omalizumab. Eén spuit met 1 ml oplossing bevat 150 mg omalizumab.
- De andere stoffen in dit middel zijn argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20 en water voor injecties.
- De naalddop van de spuit kan droog rubber (latex) bevatten.

Hoe ziet Xolair eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xolair oplossing voor injectie wordt geleverd als een heldere tot licht opalescent, kleurloos tot licht bruine oplossing in een voorgevulde spuit.

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit met 26-gauge gefixeerde naald en paarse spuitbeschermer is beschikbaar in verpakkingen met 1 voorgevulde spuit en in multiverpakkingen met 4 (4 x 1), 6 (6 x 1) of 10 (10 x 1) voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

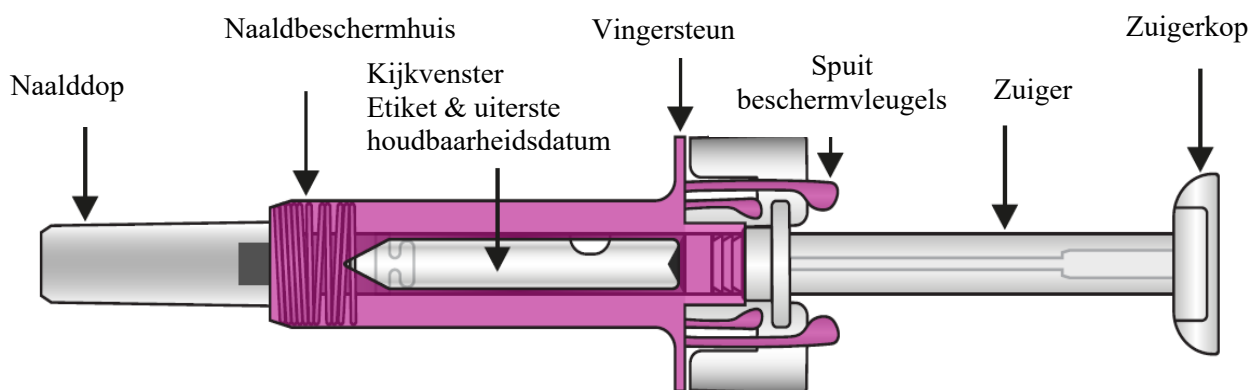
Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK VAN DE XOLAIR VOORGEVULDE SPUIT

Lees vóór het injecteren deze instructies VOLLEDIG door. Als uw arts besluit dat u of een verzorger uw injecties met Xolair thuis mag geven, moet u worden getraind door uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u uzelf of anderen injecteert. Van kinderen (6 tot jonger dan 12 jaar) wordt niet verwacht dat zij zelf Xolair injecteren, maar als hun arts dat wenselijk acht, kan een verzorger na een goede training hun Xolair-injectie geven. De doos bevat de voorgevulde Xolair spuit (en), afzonderlijk verzegeld in een plastic bakje

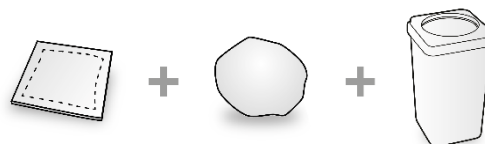
Uw Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit



Nadat het geneesmiddel is geïnjecteerd, wordt de naaldbeschermer geactiveerd om de naald af te dekken. Dit is bedoeld om te beschermen tegen onbedoelde prikaccidenten.

Ander materiaal dat u nodig heeft voor uw injectie:

- Alcoheldoekje.
- Wattenbolletje of gaasje.
- Naaldencontainer.



Belangrijke veiligheidsinformatie

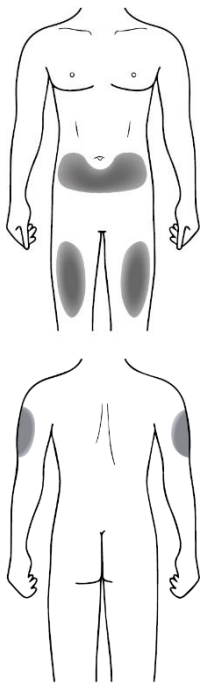
Let op: houd de spuit buiten het zicht en bereik van kinderen.

- De naalddop van de spuit kan droog rubber (latex) bevatten, en mag niet door personen met een overgevoeligheid voor deze stof gehanteerd worden.
- Open de verzegelde buitenverpakking pas als u klaar bent om dit geneesmiddel te gaan gebruiken.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als de verzegeling van de buitenverpakking of van het plastic bakje verbroken is, omdat het misschien niet veilig voor u is om te gebruiken.
- Gebruik de spuit niet indien deze op een hard oppervlak is gevallen of is gevallen na het verwijderen van de naalddop.
- Laat de spuit nooit ergens liggen waar anderen eraan kunnen zitten.
- Schud de spuit niet.
- Let op dat u de beschermvleugels van de spuit niet aanraakt vóór gebruik. Als de vleugels worden aangeraakt, kan de naaldbeschermer te vroeg worden geactiveerd.
- Verwijder de naalddop pas vlak voordat u de injectie toedient.
- De spuit kan niet opnieuw worden gebruikt. Gooi de gebruikte spuit direct na gebruik weg in een naaldencontainer.

Bewaren van de Xolair voorgevulde spuit

- Bewaar dit geneesmiddel verzegeld in zijn buitenverpakking ter bescherming tegen licht. Bewaren in de koelkast tussen 2°C en 8°C. NIET IN DE VRIEZER BEWAREN.
- Vergeet niet om de spuit uit de koelkast te halen en hem op kamertemperatuur (25°C) te laten komen voordat u hem klaarmaakt voor injectie (dit duurt ongeveer 30 minuten). Laat de spuit in de doos zitten ter bescherming tegen licht. De totale tijd dat de spuit voor gebruik op kamertemperatuur (25°C) bewaard wordt, mag niet meer dan 48 uur zijn.
- Gebruik de spuit niet na de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de buitenverpakking en op het etiket van de spuit. Als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken, breng dan het hele pakket terug naar de apotheek.

De injectieplaats



De injectieplaats is de plaats op het lichaam waar u de spuit gaat gebruiken.

- De aanbevolen plaats is de voorzijde van de bovenbenen. U kunt ook de onderbuik gebruiken, maar **niet** het gebied van 5 centimeter rond de navel.
- Als u voor de volledige dosis meer dan één injectie moet geven, kies dan elke keer als u injecteert een andere injectieplaats.
- Injecteer niet in gebieden waar de huid gevoelig, gekneusd, rood of hard is. Vermijd gebieden met littekens of striae.

Als een verzorger de injectie geeft, kan ook de buitenkant van de bovenarmen worden gebruikt.

Xolair oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit klaarmaken voor gebruik

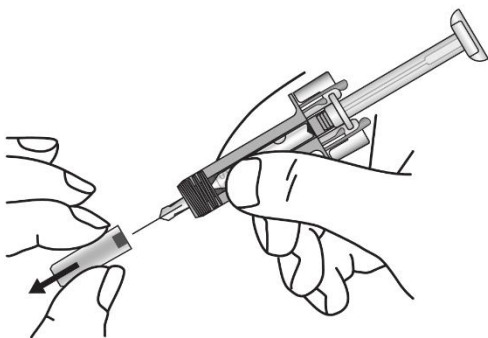
Let op: afhankelijk van de dosis die uw arts u heeft voorgeschreven, moet u mogelijk een of meer voorgevulde spuiten voorbereiden en de gehele inhoud ervan injecteren. De volgende tabel geeft voorbeelden van hoeveel injecties van elke dosisssterkte u nodig heeft voor een bepaalde dosis:

Dosis	Spuiten nodig voor de dosis			
75 mg	1 blauw (75 mg)			
150 mg			1 paars (150 mg)	
225 mg	1 blauw (75 mg)	+	1 paars (150 mg)	 
300 mg			2 paars (150 mg)	
375 mg	1 blauw (75 mg)	+	2 paars (150 mg)	 
450 mg			3 paars (150 mg)	
525 mg	1 blauw (75 mg)	+	3 paars (150 mg)	 
600 mg			4 paars (150 mg)	

1. Neem de verpakking met de spuit uit de koelkast en laat hem **ongeopend** ongeveer 30 minuten liggen zodat hij op kamertemperatuur komt (laat de spuit in de verpakking ter bescherming tegen licht).
2. Was uw handen zorgvuldig met water en zeep, zodra u klaar bent om de spuit te gaan gebruiken.
3. Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje.
4. Haal het plastic bakje uit de verpakking, verwijder de papieren afdekking. Pak het midden van de blauwe spuitbeschermer vast en haal de spuit eruit.
5. Controleer de spuit. De vloeistof moet helder tot licht troebel zijn. De kleur kan variëren van kleurloos tot licht bruingeel. Mogelijk ziet u een luchtbel, dit is normaal. **NIET GEBRUIKEN** als de spuit kapot is of als de vloeistof duidelijk troebel of duidelijk bruin lijkt of deeltjes bevat. In al deze gevallen de gehele verpakking inleveren bij de apotheek.
6. Houd de spuit horizontaal en kijk in het kijkvenster om de houdbaarheidsdatum te controleren die op het etiket staat. Let op: het is mogelijk om het binnenste gedeelte van de spuit te draaien zodat het etiket in het kijkvenster kan worden gelezen. **NIET GEBRUIKEN** als de uiterste houdbaarheidsdatum van het product verstreken is. Als de uiterste houdbaarheidsdatum verstreken is, breng dan het hele pakket terug naar de apotheek.

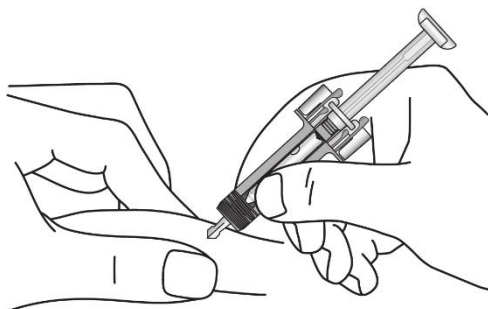
Hoe Xolair oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit moet worden gebruikt

1



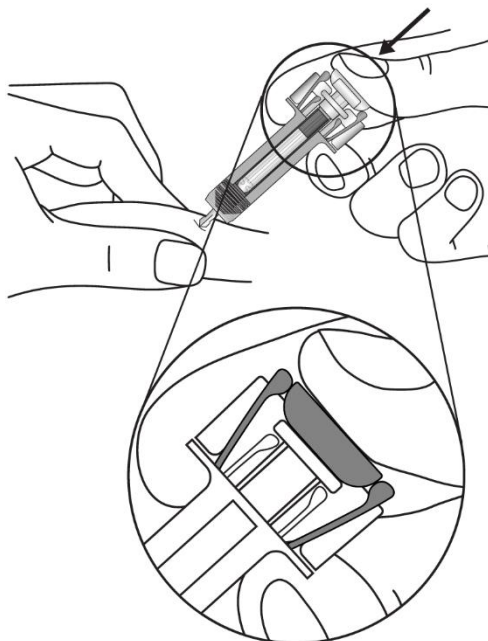
Verwijder voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi de naalddop weg. Er kan op de punt van de naald een druppeltje vloeistof zichtbaar zijn. Dit is normaal.

2



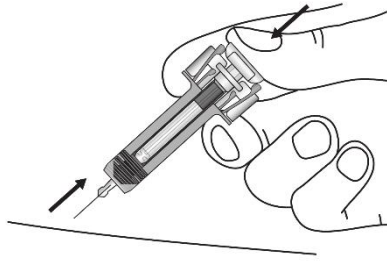
Knijp de huid op de injectieplaats voorzichtig samen en breng de naald in zoals afgebeeld. Duw de naald helemaal in om ervoor te zorgen dat het geneesmiddel volledig kan worden toegediend.

3



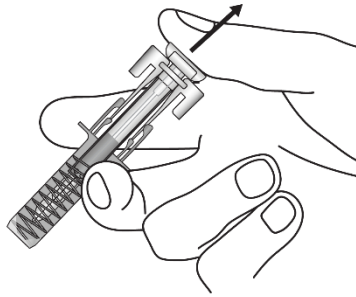
Houd de spuit vast zoals afgebeeld. Duw de zuiger **langzaam zo ver mogelijk omlaag**, zodat de zuigerkop zich volledig tussen de spuitbeschermvleugels bevindt.

4



Houd de zuiger volledig ingedrukt terwijl u voorzichtig de naald recht uit de injectieplaats trekt.

5



Laat de zuiger langzaam los en laat de veiligheidsbescherming van de naald automatisch de blootliggende naald bedekken.

Er kan een kleine hoeveelheid bloed op de injectieplaats aanwezig zijn. U kunt gedurende ongeveer 30 seconden een wattenbolletje of gaasje op de injectieplaats drukken. Niet over de injectieplaats wrijven. Indien nodig kunt u de injectieplaats afdekken met een kleine pleister.

Instructies voor verwijderen



Gooi de gebruikte spuit onmiddellijk weg in een naaldencontainer (afsluitbare, prikbestendige container). Voor de veiligheid en gezondheid van u en anderen **mogen** naalden en gebruikte spuiten **nooit** opnieuw worden gebruikt. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
(voorgevulde spuit met 27-gauge gefixeerde naald, paarse zuiger)
Xolair 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
omalizumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Xolair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Xolair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Xolair bevat de werkzame stof omalizumab. Omalizumab is een gesynthetiseerd eiwit dat vergelijkbaar is met natuurlijke eiwitten die worden aangemaakt door het lichaam. Het behoort tot een klasse van geneesmiddelen die monoklonale antilichamen wordt genoemd.

Xolair wordt gebruikt bij de behandeling van:

- allergisch astma
- chronische rinosinusitis (ontsteking in de neus en bijholten) met neuspoliepen
- chronische spontane urticaria (CSU)

Allergisch astma

Dit geneesmiddel wordt gebruikt om te voorkomen dat de astma verergert door de klachten van ernstig allergisch astma onder controle te houden bij volwassenen, jongeren en kinderen (6 jaar en ouder) die reeds astmamedicatie gebruiken, maar bij wie de astmaklachten niet goed onder controle worden gebracht met geneesmiddelen zoals inhalatoren met hoge doses steroïden en inhalatoren met bèta-agonisten.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van chronische rinosinusitis met neuspoliepen bij volwassenen (18 jaar en ouder) die al intranasale corticosteroïden krijgen (neusspray met corticosteroïden), maar bij wie de klachten niet goed onder controle zijn met deze geneesmiddelen. Neuspoliepen zijn kleine gezwollen aan de binnenkant van de neus. Xolair helpt de grootte van de poliepen te verminderen en vermindert de klachten, waaronder verstopte neus, verlies van reukvermogen, slijm achter in de keel en loopneus.

Chronische spontane urticaria (CSU)

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van chronische spontane urticaria bij volwassenen en kinderen (12 jaar en ouder) die al antihistaminica gebruiken, maar bij wie de klachten van CSU niet goed onder controle worden gebracht met deze geneesmiddelen.

Xolair werkt door het blokkeren van een stof, de zogenaamde immuunglobuline-E (IgE), die door het lichaam wordt geproduceerd. IgE draagt bij aan een type ontsteking dat een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van allergisch astma, chronische rinosinusitis met neuspoliepen en CSU.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u denkt dat u allergisch bent voor een van de bestanddelen, informeer dan uw arts, aangezien u dan geen Xolair mag gebruiken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u nier- of leverproblemen heeft;
- als u een aandoening heeft waarbij uw eigen immuunsysteem delen van uw eigen lichaam aanvalt (auto-immuunziekte);
- als u reist naar een regio waar infecties veroorzaakt door parasieten vaak voorkomen. Xolair kan uw weerstand tegen dergelijke infecties verzwakken;
- als u eerder een ernstige allergische reactie (anafylaxie) heeft gehad, door bijvoorbeeld een geneesmiddel, insectenbeet of voedsel.

Xolair is niet bestemd voor de behandeling van acute astmaklachten, zoals een plotselinge astma-aanval. Xolair mag daarom niet worden gebruikt om dergelijke klachten te behandelen.

Xolair is niet bestemd voor de preventie of behandeling van andere allergische aandoeningen zoals plotselinge allergische reacties, hyper-IgE-syndroom (een erfelijke immuunziekte), aspergillose (een schimmel gerelateerde longziekte), voedselallergie, eczeem of hooikoorts omdat Xolair niet onderzocht is bij deze aandoeningen.

Wees alert op verschijnselen van allergische reacties en andere ernstige bijwerkingen

Xolair kan mogelijk ernstige bijwerkingen veroorzaken. U moet op tekenen van deze aandoeningen letten tijdens het gebruik van Xolair. Zoek onmiddellijk medische hulp als u verschijnselen opmerkt die duiden op een ernstige allergische reactie of andere ernstige bijwerking. Dergelijke verschijnselen staan vermeld onder "Ernstige bijwerkingen" in rubriek 4.

Het is belangrijk dat u van uw arts een training krijgt om vroegtijdige verschijnselen van ernstige allergische reacties te herkennen en hoe u deze reacties kunt behandelen als ze optreden, voordat u Xolair zelf injecteert of voordat een niet-professionele zorgverlener u een Xolair-injectie geeft (zie rubriek 3, "Hoe gebruikt u dit middel"). De meerderheid van ernstige allergische reacties treedt op binnen de eerste 3 doses Xolair.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Allergisch astma

Xolair wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 jaar. Het gebruik ervan bij kinderen onder de 6 jaar is niet onderzocht.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Xolair wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het gebruik ervan bij patiënten onder de 18 jaar is niet onderzocht.

Chronische spontane urticaria (CSU)

Xolair wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar. Het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar is niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Xolair nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Dit is in het bijzonder van belang als u het volgende gebruikt:

- geneesmiddelen voor de behandeling van een infectie veroorzaakt door een parasiet, aangezien Xolair de werking van uw geneesmiddelen kan verminderen,
- inhalatiecorticosteroïden en andere geneesmiddelen voor allergisch astma.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal de voordelen en mogelijke risico's van het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap met u bespreken.

Informeer uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt tijdens behandeling met Xolair.

Xolair kan in de moedermelk terechtkomen. Als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat Xolair uw vermogen om te rijden en machines te bedienen zal beïnvloeden.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoe wordt Xolair gebruikt?

Xolair wordt toegediend als een injectie onder de huid (ook wel subcutane injectie genoemd).

Xolair injecteren

- U beslist gezamenlijk met uw arts of u Xolair zelf kunt injecteren. De eerste 3 doses worden altijd gegeven door of onder supervisie van een zorgprofessional (zie rubriek 2).
- Het is belangrijk om goed getraind te zijn in het injecteren van het geneesmiddel voordat u uzelf injecteert.
- Een verzorger (bijvoorbeeld een ouder) mag u ook uw Xolair-injectie geven nadat hij of zij goed getraind is.

Voor een gedetailleerde instructie met betrekking tot het injecteren van Xolair, zie "Instructies voor gebruik van de Xolair voorgevulde spuit" aan het einde van deze bijsluiter.

Training om ernstige allergische reacties te herkennen

Het is ook belangrijk dat u Xolair niet zelf injecteert totdat u bent getraind door uw arts of verpleegkundige op:

- het herkennen van vroege verschijnselen en klachten van ernstige allergische reacties;
- wat te doen als deze klachten zich voordoen.

Voor meer informatie over de vroege verschijnselen en klachten van een ernstige allergische reactie, zie rubriek 4.

Hoeveel Xolair gaat u gebruiken?

Allergisch astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Uw arts zal beslissen hoeveel Xolair u nodig heeft en hoe vaak u het zult moeten gebruiken. Dit is afhankelijk van uw lichaamsgewicht en de resultaten van een bloedtest die uitgevoerd wordt vóór de start van de behandeling om de hoeveelheid IgE in uw bloed te meten.

U heeft elke twee of elke vier weken een injectie nodig. U heeft per keer 1 tot 4 injecties nodig.

Blijf uw huidige astmamedicatie en/of medicatie voor neuspoliepen gebruiken tijdens de behandeling met Xolair. Stop het gebruik van astmamedicatie en/of medicatie voor neuspoliepen niet zonder met uw arts te overleggen.

Het kan zijn dat u geen onmiddellijke verbetering ziet in het begin van de behandeling met Xolair. Bij patiënten met neuspoliepen zijn 4 weken na het begin van de behandeling effecten gezien. Bij patiënten met astma duurt het doorgaans 12 tot 16 weken voordat het volledig werkt.

Chronische spontane urticaria (CSU)

U heeft elke vier weken twee injecties van 150 mg of één injectie van 300 mg per keer nodig.

Blijf uw huidige medicatie voor CSU gebruiken tijdens de behandeling met Xolair. Stop niet met het gebruik van een geneesmiddel zonder eerst met uw arts te overleggen.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Allergisch astma

Xolair kan worden gebruikt bij kinderen en jongeren van 6 jaar en ouder die al astmageneesmiddelen krijgen, maar bij wie de astmaklachten niet goed onder controle worden gebracht door geneesmiddelen, zoals inhalatoren met hoge doses steroïden en inhalatoren met bèta-agonisten. Uw arts zal uitrekenen hoeveel Xolair uw kind nodig heeft en hoe vaak het moet worden toegediend. Dit hangt af van het gewicht van uw kind en de uitslag van een bloedtest die wordt uitgevoerd vóór de start van de behandeling, om de hoeveelheid IgE in het bloed te meten.

Van kinderen (6 tot 11 jaar oud) wordt niet verwacht dat zij Xolair zelf toedienen. Echter, indien de arts dit wenselijk acht, kan een verzorger na een juiste training hun Xolair-injectie geven.

Xolair 300 mg in een voorgevulde spuit is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. Xolair 75 mg in een voorgevulde spuit en Xolair 150 mg in een voorgevulde spuit of Xolair poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie kunnen worden gebruikt bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar met allergisch astma.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Xolair mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Chronische spontane urticaria (CSU)

Xolair mag worden gebruikt bij jongeren van 12 jaar en ouder die al antihistaminica gebruiken, maar bij wie de klachten van CSU niet goed onder controle worden gebracht met deze geneesmiddelen. De dosis voor jongeren van 12 jaar en ouder is dezelfde als voor volwassenen.

Wanneer een dosis Xolair wordt gemist

Als u een afspraak hebt gemist, neem dan zo spoedig mogelijk contact op met uw arts of ziekenhuis om een nieuwe afspraak te maken.

Als u vergeten bent uzelf een dosis Xolair te geven, injecteer de dosis dan zodra u eraan denkt. Bespreek vervolgens met uw arts wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

Als u stopt met de behandeling met Xolair

Stop niet met de behandeling van Xolair, tenzij uw arts dit zegt. Door onderbreking of beëindiging van de behandeling met Xolair kunnen klachten terugkomen.

Wanneer u echter wordt behandeld voor CSU, kan uw arts zo nu en dan de behandeling met Xolair stoppen om uw klachten te kunnen beoordelen. Volg de instructies van uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bijwerkingen van Xolair zijn doorgaans mild tot matig van aard, maar kunnen af en toe ernstig zijn.

Ernstige bijwerkingen:

Zoek onmiddellijk medische hulp als u verschijnselen opmerkt die wijzen op een van de volgende bijwerkingen:

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Ernstige allergische reacties (inclusief anafylaxie). Klachten kunnen zijn: uitslag, jeuk of netelroos (galbulten) op de huid, zwelling van het gezicht, de lippen, tong, strottenhoofd, luchtpijp of andere lichaamsdelen, snelle hartslag, duizeligheid en lichtheid in het hoofd, verwardheid, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen, blauwe huid of lippen, ineenzakken of verlies van bewustzijn. Als u in het verleden ernstige allergische reacties heeft gehad (anafylaxie) die niet samenhangen met Xolair, dan kunt u een groter risico hebben om ernstige allergische reacties te krijgen na gebruik van Xolair.
- Systemische lupus erythematosus (SLE). Klachten kunnen bestaan uit spierpijn, pijn en zwelling van de gewrichten, huiduitslag, koorts, gewichtsverlies en vermoeidheid.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Het syndroom van Churg-Strauss of hypereosinofiel syndroom. Een of meer van de volgende klachten kunnen voorkomen: zwelling, pijn of uitslag rond bloed- of lymfevaten, hoog gehalte van een specifiek type van witte bloedcellen (uitgesproken eosinofilie), verergerende ademhalingsproblemen, neusverstopping, hartproblemen, pijn, gevoelloosheid en tinteling in armen en benen.
- Lage bloedplaatjestelling met klachten als sneller dan normaal optreden van bloedingen of blauwe plekken.
- Serumziekte. Een of meer van de volgende klachten kunnen voorkomen: gewrichtspijn met of zonder zwelling of stijfheid, uitslag, koorts, gezwollen lymfeklieren, spierpijn.

Andere bijwerkingen omvatten:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- koorts (bij kinderen)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- reacties op de injectieplaats waaronder pijn, zwelling, jeuk en roodheid
- pijn in het bovenste deel van de buik
- hoofdpijn (zeer vaak bij kinderen)
- bovenste luchtweginfectie, zoals ontsteking van de keel en verkoudheid
- gevoel van druk of pijn in de wangen/onder de ogen en in het voorhoofd (bijholte-ontsteking, bijholte-hoofdpijn)
- pijn in de gewrichten (gewrichtspijn)
- duizeligheid

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- slaperigheid of vermoeidheid
- tintelingen of gevoelloosheid van handen of voeten
- flauwvallen, lage bloeddruk bij zitten of staan (posturale hypotensie), blozen
- keelpijn, hoesten, acute ademhalingsproblemen
- misselijkheid (nausea), diarree, maag- en darmstoornissen
- jeuk, netelroos, uitslag, verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon
- gewichtstoename
- griepachtige klachten
- zwelling van armen

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- parasitaire infectie

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- spierpijn en zwelling van gewrichten
- haarverlies

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. De verpakking met de voorgevulde spuit kan voor gebruik voor een totale tijd van 48 uur bij kamertemperatuur (25°C) worden bewaard.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
- Gebruik geen verpakking die beschadigd is of tekenen van misbruik vertoont.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is omalizumab.
 - Eén spuit met 1 ml oplossing bevat 150 mg omalizumab.
 - Eén spuit met 2 ml oplossing bevat 300 mg omalizumab.
- De andere stoffen in dit middel zijn argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20 en water voor injecties.

Hoe ziet Xolair eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xolair oplossing voor injectie wordt geleverd als een heldere tot licht opalescent, kleurloos tot licht bruine oplossing in een voorgevulde spuit.

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit met 27-gauge gefixeerde naald en paarse zuiger is beschikbaar in verpakkingen met 1 voorgevulde spuit en in multiverpakkingen met 3 (3 x 1) of 6 (6 x 1) voorgevulde spuiten.

Xolair 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit is beschikbaar in verpakkingen met 1 voorgevulde spuit en in multiverpakkingen met 3 (3 x 1) of 6 (6 x 1) voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Oostenrijk

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenië

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

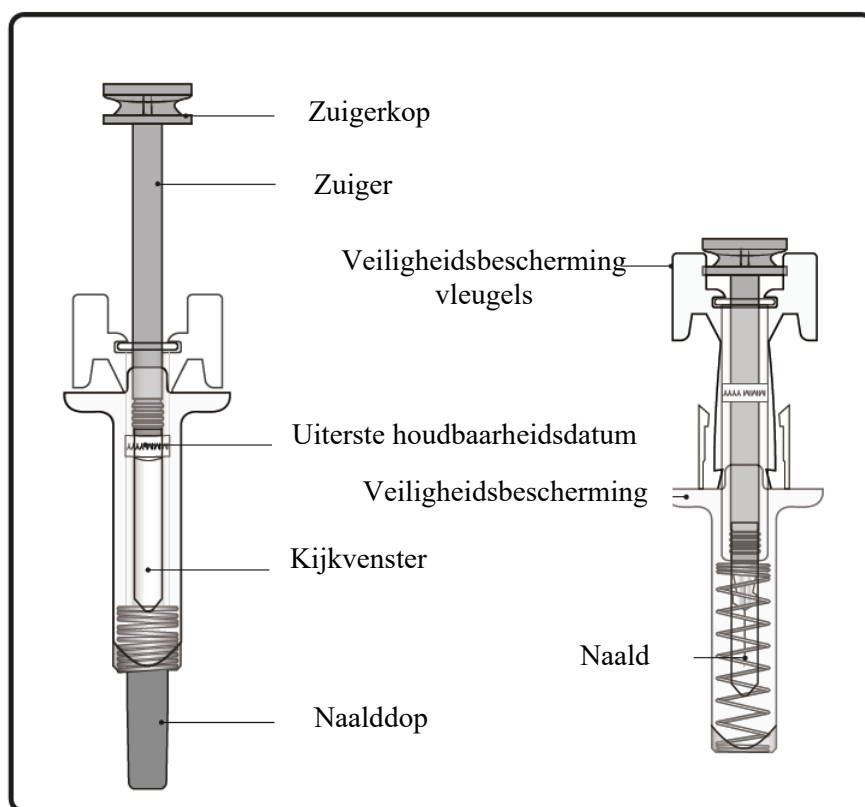
INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK VAN DE XOLAIR VOORGEVULDE SPIJT

Deze “Instructies voor gebruik” bevatten informatie over hoe Xolair te injecteren.

Als uw arts besluit dat u of uw verzorger uw injecties met Xolair thuis kunt geven, zorg er dan voor dat uw arts of verpleegkundige aan u of uw verzorger laat zien hoe de Xolair voorgevulde spuit klaargemaakt en geïnjecteerd moet worden voordat u deze voor de eerste keer gebruikt.

Van kinderen jonger dan 12 jaar wordt niet verwacht dat zij zelf Xolair injecteren, maar als hun arts dat wenselijk acht, kan een verzorger na een goede training hun Xolair-injectie geven.

Zorg ervoor dat u deze “Instructies voor gebruik” leest en begrijpt voordat u injecteert met de Xolair voorgevulde spuit. Praat met uw arts als u nog vragen heeft.



Belangrijke informatie die u moet weten voordat u Xolair injecteert

- Xolair is alleen bedoeld voor injectie direct onder de huid (subcutaan) (injecteer direct in de vetlaag onder de huid).
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als de verzegeling van de buitenverpakking is verbroken. Als de voorgevulde spuit wordt geleverd in een plastic bakje, gebruik de voorgevulde spuit **niet** als het deksel van het plastic bakje niet intact is.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als deze op een hard oppervlak is gevallen of is gevallen na het verwijderen van de naalddop.
- Injecteer **niet** als de voorgevulde spuit in totaal meer dan 48 uur buiten de koelkast is geweest. Gooi de spuit weg (zie stap 12) en gebruik een nieuwe voorgevulde spuit voor uw injectie.
- De voorgevulde spuit heeft een veiligheidsbescherming die geactiveerd zal worden om de naald af te dekken nadat de injectie is voltooid. De veiligheidsbescherming zal helpen om prikaccidenten te voorkomen bij iedereen die met de voorgevulde spuit omgaat na injectie.
- Probeer de voorgevulde spuit **niet** opnieuw te gebruiken of uit elkaar te halen.
- Trek de zuiger **niet** terug.

Xolair bewaren

- Bewaren in een koelkast (2°C tot 8°C). De verpakking met de voorgevulde spuit kan voor gebruik voor een totale tijd van 48 uur bij kamertemperatuur (25°C) worden bewaard.
- **Niet** in de vriezer bewaren.
- Bewaar de voorgevulde spuit in de oorspronkelijke verpakking tot deze klaar is voor gebruik ter bescherming tegen licht.
- Bewaar de voorgevulde spuit buiten het zicht en bereik van kinderen.

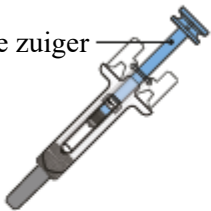
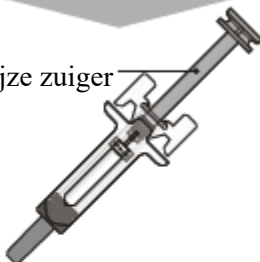
DOSISTABEL

Xolair voorgevulde spuiten zijn beschikbaar in 3 dosissterktes (één voorgevulde spuit in elke verpakking). Deze instructies moeten gebruikt worden bij alle 3 de dosissterktes.

Afhankelijk van de dosis die aan u is voorgeschreven door uw arts, kan het nodig zijn dat u één of meerdere voorgevulde spuiten moet kiezen en de gehele inhoud ervan moet injecteren om uw volledige dosis toe te dienen. De Dosistabel hieronder laat de combinatie van voorgevulde spuiten zien die nodig is om uw volledige dosis toe te dienen.

	Belangrijk: Als de dosis voor een kind jonger dan 12 jaar is, wordt het aanbevolen alleen de blauwe (75 mg) en paarse (150 mg) voorgevulde spuiten te gebruiken. Gebruik de Dosistabel hieronder voor de aanbevolen combinaties van voorgevulde spuiten voor kinderen jonger dan 12 jaar.
---	--

Neem contact op met uw arts als u vragen heeft over de Dosistabel.

Xolair 75 mg voorgevulde spuit met een blauwe zuiger		Xolair 150 mg voorgevulde spuit met een paarse zuiger		Xolair 300 mg voorgevulde spuit met een grijze zuiger	
Blauwe zuiger 		Paarse zuiger 		Grijze zuiger 	
DOSIS	Voorgevulde spuiten nodig voor dosis	Blauw 75 mg	Paars 150 mg	Grijs 300 mg	
75 mg	1 blauw				
150 mg	1 paars				
225 mg	1 blauw + 1 paars				
300 mg (12 jaar en ouder)	1 grijs				
300 mg (kinderen onder 12 jaar)	2 paars				
375 mg (12 jaar en ouder)	1 blauw + 1 grijs				
375 mg (kinderen onder 12 jaar)	1 blauw + 2 paars				
450 mg (12 jaar en ouder)	1 paars + 1 grijs				
450 mg (kinderen onder 12 jaar)	3 paars				
525 mg (12 jaar en ouder)	1 blauw + 1 paars + 1 grijs				
525 mg (kinderen onder 12 jaar)	1 blauw + 3 paars				
600 mg (12 jaar en ouder)	2 grijs				
600 mg (kinderen onder 12 jaar)	4 paars				

De Xolair injectie klaarmaken

Stap 1. Op kamertemperatuur brengen

Neem de verpakking met de voorgevulde spuit uit de koelkast **en laat hem ongeopend liggen zodat hij op kamertemperatuur kan komen (minimaal 30 minuten).**

Let op: Als u meer dan één voorgevulde spuit nodig heeft (één voorgevulde spuit per verpakking) om uw volledige dosis toe te dienen (zie Dosistabel), neem dan alle verpakkingen op hetzelfde moment uit de koelkast.

Stap 2. Materialen klaarleggen

U heeft de volgende materialen nodig (niet inbegrepen in de verpakking):

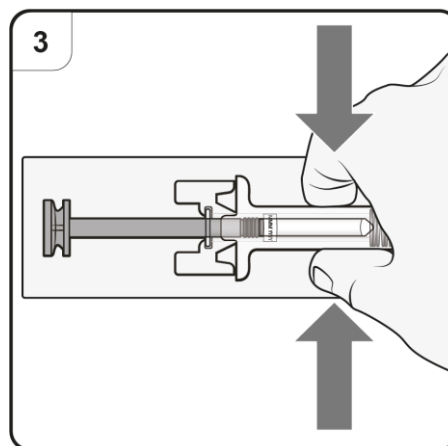
- Alcoheldoekje
- Wattenbolletje of gaasje
- Naaldencontainer
- Pleister

Stap 3. Uitpakken

Als de voorgevulde spuit wordt geleverd in een plastic bakje, open het plastic bakje door de afdekking weg te trekken.

Verwijder de voorgevulde spuit uit de verpakking, door deze in het midden vast te houden zoals afgebeeld.

Verwijder de naalddop **niet** voordat u klaar bent om te injecteren.

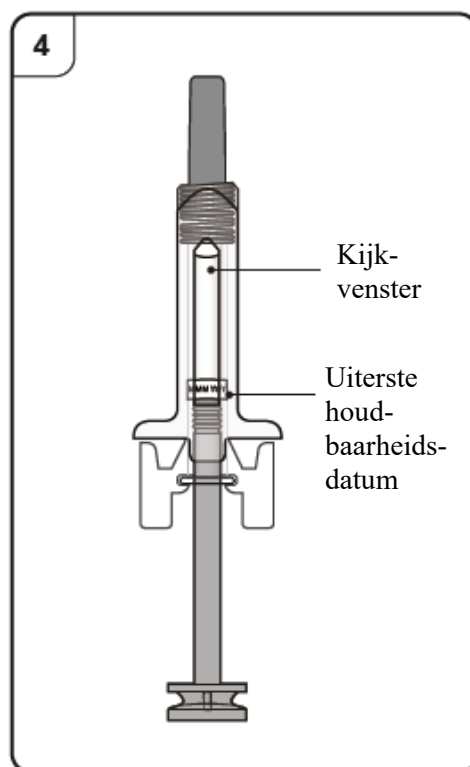


Stap 4. De voorgevulde spuit controleren

Kijk door het kijkvenster van de voorgevulde spuit. De vloeistof binnenin moet helder tot licht troebel zijn. De kleur kan variëren van kleurloos tot licht bruingeel. Mogelijk ziet uw luchtbelletjes in de vloeistof, dit is normaal. Probeer de lucht **niet** te verwijderen.

- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als de vloeistof deeltjes bevat of als de vloeistof duidelijk troebel of bruin lijkt.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als deze er beschadigd uitziet of als deze heeft gelekt.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** na de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) die is geprint op het etiket van de voorgevulde spuit en de verpakking.

In al deze gevallen, contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

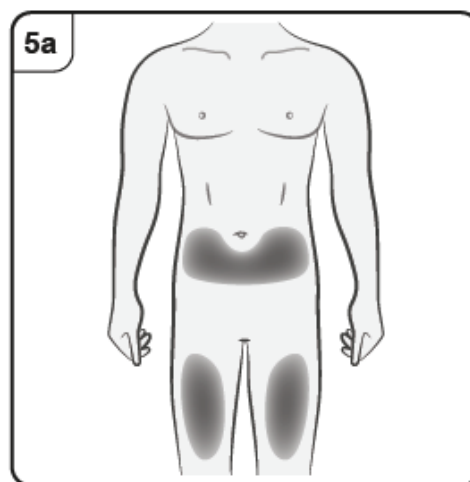


Stap 5. De injectieplaats kiezen

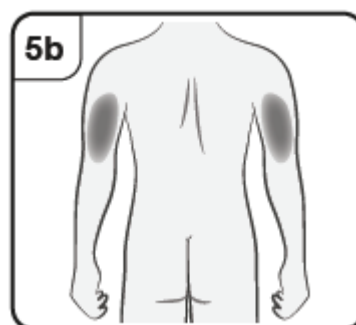
U moet in de voorzijde van de bovenbenen of de onderbuik injecteren, maar niet het gebied van 5 cm rond de navel.

Injecteer **niet** in huid die gevoelig is, gekneusd, rood, schilferig of hard of in gebieden met littekens of striae.

Let op: Als u meer dan één voorgevulde spuit nodig heeft om uw volledige dosis toe te dienen, let er dan op dat uw injecties tenminste 2 cm uit elkaar zitten.



Als uw verzorger, arts of verpleegkundige u de injectie geeft, kunnen zij ook in de buitenkant van de bovenarm injecteren.



Xolair injecteren

Stap 6. De injectieplaats reinigen

Was uw handen.

Reinig de gekozen injectieplaats met een alcoholdoekje. Laat het opdrogen vóór het injecteren.

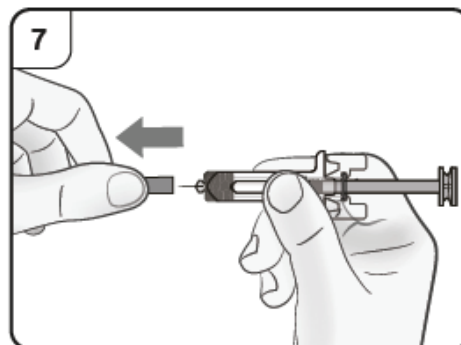
Raak de gereinigde huid **niet** aan of blaas **niet** op de gereinigde huid vóór het injecteren.

Stap 7. De naalddop verwijderen

Trek stevig recht om de naalddop van de voorgevulde spuit te verwijderen. Er kan op de punt van de naald een druppeltje vloeistof zichtbaar zijn. Dit is normaal.

Zet de naalddop **niet** terug.

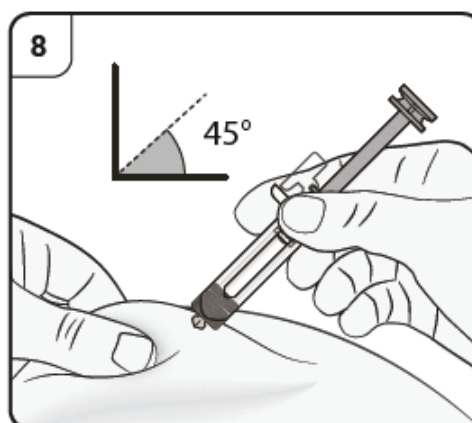
Gooi de naalddop weg.



Stap 8. De naald inbrengen

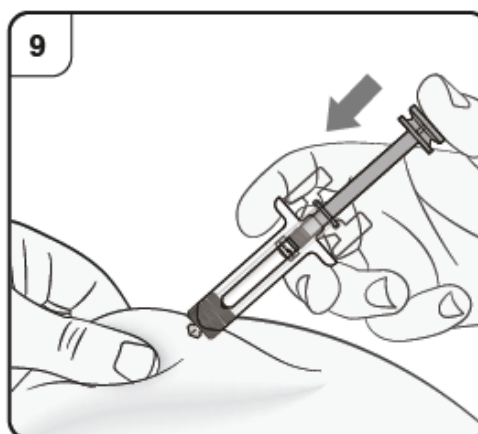
Knijp de huid op de injectieplaats voorzichtig samen en houd deze samengeknepen tijdens de injectie. Breng met de andere hand de naald in de huid onder een hoek van ongeveer 45 graden zoals afgebeeld.

Druk de zuiger **niet** in tijdens het inbrengen van de naald.



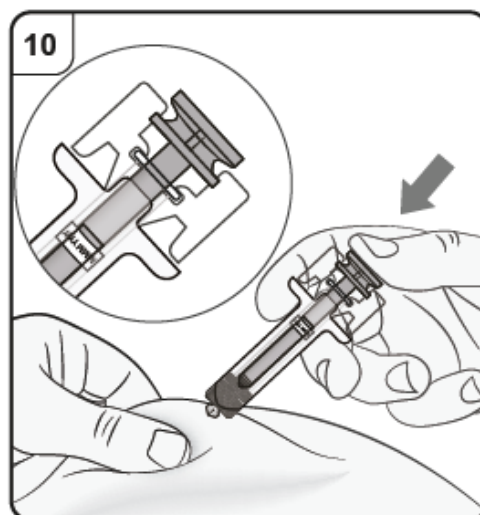
Stap 9. De injectie starten

Houd de huid samengeknepen. Druk de zuiger langzaam **zo ver mogelijk** in. Dit zal ervoor zorgen dat een volledige dosis wordt geïnjecteerd.



Stap 10. De injectie afronden

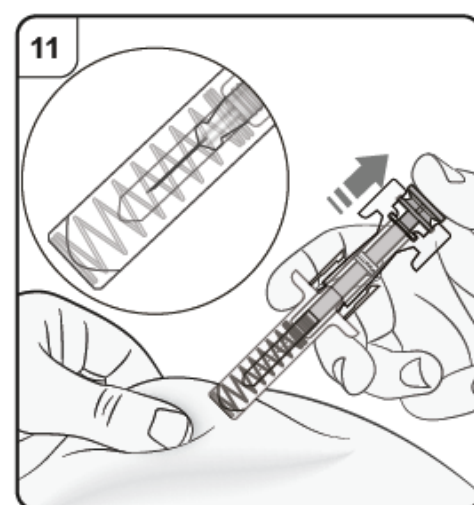
Waarborg dat de zuigerknop zich tussen de vleugels van de veiligheidsbescherming bevindt zoals afgebeeld. Dit zal ervoor zorgen dat de veiligheidsbescherming wordt geactiveerd en de naald zal bedekken nadat de injectie is afgerond.



Stap 11. De zuiger loslaten

Terwijl u de voorgevulde spuit op de injectieplaats houdt, laat u de zuiger langzaam los totdat de naald automatisch wordt bedekt door de veiligheidsbescherming. Verwijder de voorgevulde spuit van de injectieplaats en stop met het samenknijpen van de huid.

Er kan een kleine hoeveelheid bloed op de injectieplaats aanwezig zijn. U kunt een wattenbolletje of gaasje op de injectieplaats drukken totdat het bloeden stopt. **Niet** over de injectieplaats wrijven. Indien nodig kunt u de injectieplaats afdekken met een kleine pleister.



Let op: Als u meer dan één voorgevulde spuit nodig heeft om uw volledige dosis toe te dienen, gooi dan de gebruikte voorgevulde spuit weg zoals beschreven in Stap 12.

Herhaal Stap 2 tot Stap 12 voor alle voorgevulde spuiten die nodig zijn om uw volledige dosis toe te dienen.

Voer de injecties direct achter elkaar uit.

Let erop dat de injecties tenminste 2 cm uit elkaar zitten.

Na de injectie

Stap 12. De voorgevulde spuit weggooiden

Doe de voorgevulde spuit na gebruik onmiddellijk in een naaldencontainer (dit is een prikbestendige, afsluitbare container, of iets vergelijkbaars).

Probeer **niet** om de naalddop terug te plaatsen op de spuit.

Overleg met uw arts of apotheker over het juist weggooiden van de naaldencontainer. Er kunnen hiervoor lokale regels zijn.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen Xolair 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen omalizumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Xolair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Xolair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Xolair bevat de werkzame stof omalizumab. Omalizumab is een gesynthetiseerd eiwit dat vergelijkbaar is met natuurlijke eiwitten die worden aangemaakt door het lichaam. Het behoort tot een klasse van geneesmiddelen die monoklonale antilichamen wordt genoemd.

Xolair wordt gebruikt bij de behandeling van:

- allergisch astma
- chronische rinosinusitis (ontsteking in de neus en bijholten) met neuspoliepen
- chronische spontane urticaria (CSU)

Allergisch astma

Dit geneesmiddel wordt gebruikt om te voorkomen dat de astma verergert door de klachten van ernstig allergisch astma onder controle te houden bij volwassenen, jongeren en kinderen (6 jaar en ouder) die reeds astmamedicatie gebruiken, maar bij wie de astmaklachten niet goed onder controle worden gebracht met geneesmiddelen zoals inhalatoren met hoge doses steroïden en inhalatoren met bèta-agonisten.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van chronische rinosinusitis met neuspoliepen bij volwassenen (18 jaar en ouder) die al intranasale corticosteroïden krijgen (neusspray met corticosteroïden), maar bij wie de klachten niet goed onder controle zijn met deze geneesmiddelen. Neuspoliepen zijn kleine gezwellen aan de binnenkant van de neus. Xolair helpt de grootte van de poliepen te verminderen en vermindert de klachten, waaronder verstopte neus, verlies van reukvermogen, slijm achter in de keel en loopneus.

Chronische spontane urticaria (CSU)

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van chronische spontane urticaria bij volwassenen en kinderen (12 jaar en ouder) die al antihistaminica gebruiken, maar bij wie de klachten van CSU niet goed onder controle worden gebracht met deze geneesmiddelen.

Xolair werkt door het blokkeren van een stof, de zogenaamde immuunglobuline-E (IgE), die door het lichaam wordt geproduceerd. IgE draagt bij aan een type ontsteking dat een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van allergisch astma, chronische rinosinusitis met neuspoliepen en CSU.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u denkt dat u allergisch bent voor een van de bestanddelen, informeer dan uw arts, aangezien u dan geen Xolair mag gebruiken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u nier- of leverproblemen heeft;
- als u een aandoening heeft waarbij uw eigen immuunsysteem delen van uw eigen lichaam aanvalt (auto-immuunziekte);
- als u reist naar een regio waar infecties veroorzaakt door parasieten vaak voorkomen. Xolair kan uw weerstand tegen dergelijke infecties verzwakken;
- als u eerder een ernstige allergische reactie (anafylaxie) heeft gehad, door bijvoorbeeld een geneesmiddel, insectenbeet of voedsel.

Xolair is niet bestemd voor de behandeling van acute astmaklachten, zoals een plotselinge astma-aanval. Xolair mag daarom niet worden gebruikt om dergelijke klachten te behandelen.

Xolair is niet bestemd voor de preventie of behandeling van andere allergische aandoeningen zoals plotselinge allergische reacties, hyper-IgE-syndroom (een erfelijke immuunziekte), aspergillose (een schimmel gerelateerde longziekte), voedselallergie, eczeem of hooikoorts omdat Xolair niet onderzocht is bij deze aandoeningen.

Wees alert op verschijnselen van allergische reacties en andere ernstige bijwerkingen

Xolair kan mogelijk ernstige bijwerkingen veroorzaken. U moet op tekenen van deze aandoeningen letten tijdens het gebruik van Xolair. Zoek onmiddellijk medische hulp als u verschijnselen opmerkt die duiden op een ernstige allergische reactie of andere ernstige bijwerking. Dergelijke verschijnselen staan vermeld onder "Ernstige bijwerkingen" in rubriek 4.

Het is belangrijk dat u van uw arts een training krijgt om vroegtijdige verschijnselen van ernstige allergische reacties te herkennen en hoe u deze reacties kunt behandelen als ze optreden, voordat u Xolair zelf injecteert of voordat een niet-professionele zorgverlener u een Xolair-injectie geeft (zie rubriek 3, "Hoe gebruikt u dit middel"). De meerderheid van ernstige allergische reacties treedt op binnen de eerste 3 doses Xolair.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Allergisch astma

Xolair wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 jaar. Het gebruik ervan bij kinderen onder de 6 jaar is niet onderzocht.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Xolair wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het gebruik ervan bij patiënten onder de 18 jaar is niet onderzocht.

Chronische spontane urticaria (CSU)

Xolair wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar. Het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar is niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Xolair nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Dit is in het bijzonder van belang als u het volgende gebruikt:

- geneesmiddelen voor de behandeling van een infectie veroorzaakt door een parasiet, aangezien Xolair de werking van uw geneesmiddelen kan verminderen,
- inhalatiecorticosteroïden en andere geneesmiddelen voor allergisch astma.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal de voordelen en mogelijke risico's van het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap met u bespreken.

Informeer uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt tijdens behandeling met Xolair.

Xolair kan in de moedermelk terechtkomen. Als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat Xolair uw vermogen om te rijden en machines te bedienen zal beïnvloeden.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoe wordt Xolair gebruikt?

Xolair wordt toegediend als een injectie onder de huid (ook wel subcutane injectie genoemd).

Xolair injecteren

- U beslist gezamenlijk met uw arts of u Xolair zelf kunt injecteren. De eerste 3 doses worden altijd gegeven door of onder supervisie van een zorgprofessional (zie rubriek 2).
- Het is belangrijk om goed getraind te zijn in het injecteren van het geneesmiddel voordat u uzelf injecteert.
- Een verzorger (bijvoorbeeld een ouder) mag u ook uw Xolair-injectie geven nadat hij of zij goed getraind is.

Voor een gedetailleerde instructie met betrekking tot het injecteren van Xolair, zie "Instructies voor gebruik van de Xolair voorgevulde pen" aan het einde van deze bijsluiter.

Training om ernstige allergische reacties te herkennen

Het is ook belangrijk dat u Xolair niet zelf injecteert totdat u bent getraind door uw arts of verpleegkundige op:

- het herkennen van vroege verschijnselen en klachten van ernstige allergische reacties;
- wat te doen als deze klachten zich voordoen.

Voor meer informatie over de vroege verschijnselen en klachten van een ernstige allergische reactie, zie rubriek 4.

Hoeveel Xolair gaat u gebruiken?

Allergisch astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Uw arts zal beslissen hoeveel Xolair u nodig heeft en hoe vaak u het zult moeten gebruiken. Dit is afhankelijk van uw lichaamsgewicht en de resultaten van een bloedtest die uitgevoerd wordt vóór de start van de behandeling om de hoeveelheid IgE in uw bloed te meten.

U heeft elke twee of elke vier weken een injectie nodig. U heeft per keer 1 tot 3 injecties nodig.

Blijf uw huidige astmamedicatie en/of medicatie voor neuspoliepen gebruiken tijdens de behandeling met Xolair. Stop het gebruik van astmamedicatie en/of medicatie voor neuspoliepen niet zonder met uw arts te overleggen.

Het kan zijn dat u geen onmiddellijke verbetering ziet in het begin van de behandeling met Xolair. Bij patiënten met neuspoliepen zijn 4 weken na het begin van de behandeling effecten gezien. Bij patiënten met astma duurt het doorgaans 12 tot 16 weken voordat het volledig werkt.

Chronische spontane urticaria (CSU)

U heeft elke vier weken twee injecties van 150 mg of één injectie van 300 mg per keer nodig.

Blijf uw huidige medicatie voor CSU gebruiken tijdens de behandeling met Xolair. Stop niet met het gebruik van een geneesmiddel zonder eerst met uw arts te overleggen.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Allergisch astma

Xolair kan worden gebruikt bij kinderen en jongeren van 6 jaar en ouder die al astmageneesmiddelen krijgen, maar bij wie de astmaklachten niet goed onder controle worden gebracht door geneesmiddelen, zoals inhalatoren met hoge doses steroïden en inhalatoren met bèta-agonisten. Uw arts zal uitrekenen hoeveel Xolair uw kind nodig heeft en hoe vaak het moet worden toegediend. Dit hangt af van het gewicht van uw kind en de uitslag van een bloedtest die wordt uitgevoerd vóór de start van de behandeling, om de hoeveelheid IgE in het bloed te meten.

Van kinderen (6 tot 11 jaar oud) wordt niet verwacht dat zij Xolair zelf toedienen. Echter, indien de arts dit wenselijk acht, kan een verzorger na een juiste training hun Xolair-injectie geven.

Xolair voorgevulde pennen zijn niet bedoeld voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. Xolair 75 mg in een voorgevulde spuit en Xolair 150 mg in een voorgevulde spuit of Xolair poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie kunnen worden gebruikt bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar met allergisch astma.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Xolair mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Chronische spontane urticaria (CSU)

Xolair mag worden gebruikt bij jongeren van 12 jaar en ouder die al antihistaminica gebruiken, maar bij wie de klachten van CSU niet goed onder controle worden gebracht met deze geneesmiddelen. De dosis voor jongeren van 12 jaar en ouder is dezelfde als voor volwassenen.

Wanneer een dosis Xolair wordt gemist

Als u een afspraak hebt gemist, neem dan zo spoedig mogelijk contact op met uw arts of ziekenhuis om een nieuwe afspraak te maken.

Als u vergeten bent uzelf een dosis Xolair te geven, injecteer de dosis dan zodra u eraan denkt. Bespreek vervolgens met uw arts wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

Als u stopt met de behandeling met Xolair

Stop niet met de behandeling van Xolair, tenzij uw arts dit zegt. Door onderbreking of beëindiging van de behandeling met Xolair kunnen klachten terugkomen.

Wanneer u echter wordt behandeld voor CSU, kan uw arts zo nu en dan de behandeling met Xolair stoppen om uw klachten te kunnen beoordelen. Volg de instructies van uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bijwerkingen van Xolair zijn doorgaans mild tot matig van aard, maar kunnen af en toe ernstig zijn.

Ernstige bijwerkingen:

Zoek onmiddellijk medische hulp als u verschijnselen opmerkt die wijzen op een van de volgende bijwerkingen:

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Ernstige allergische reacties (inclusief anafylaxie). Klachten kunnen zijn: uitslag, jeuk of netelroos (galbulten) op de huid, zwelling van het gezicht, de lippen, tong, strottenhoofd, luchtpijp of andere lichaamsdelen, snelle hartslag, duizeligheid en lichtheid in het hoofd, verwardheid, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen, blauwe huid of lippen, ineenzakken of verlies van bewustzijn. Als u in het verleden ernstige allergische reacties heeft gehad (anafylaxie) die niet samenhangen met Xolair, dan kunt u een groter risico hebben om ernstige allergische reacties te krijgen na gebruik van Xolair.
- Systemische lupus erythematosus (SLE). Klachten kunnen bestaan uit spierpijn, pijn en zwelling van de gewrichten, huiduitslag, koorts, gewichtsverlies en vermoeidheid.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Het syndroom van Churg-Strauss of hypereosinofiel syndroom. Een of meer van de volgende klachten kunnen voorkomen: zwelling, pijn of uitslag rond bloed- of lymfevaten, hoog gehalte van een specifiek type van witte bloedcellen (uitgesproken eosinofilie), verergerende ademhalingsproblemen, neusverstopping, hartproblemen, pijn, gevoelloosheid en tinteling in armen en benen.
- Lage bloedplaatjestelling met klachten als sneller dan normaal optreden van bloedingen of blauwe plekken.
- Serumziekte. Een of meer van de volgende klachten kunnen voorkomen: gewrichtspijn met of zonder zwelling of stijfheid, uitslag, koorts, gezwollen lymfeklieren, spierpijn.

Andere bijwerkingen omvatten:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- koorts (bij kinderen)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- reacties op de injectieplaats waaronder pijn, zwelling, jeuk en roodheid
- pijn in het bovenste deel van de buik
- hoofdpijn (zeer vaak bij kinderen)
- bovenste luchtweginfectie, zoals ontsteking van de keel en verkoudheid
- gevoel van druk of pijn in de wangen/onder de ogen en in het voorhoofd (bijholte-ontsteking, bijholte-hoofdpijn)
- pijn in de gewrichten (gewrichtspijn)
- duizeligheid

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- slaperigheid of vermoeidheid
- tintelingen of gevoelloosheid van handen of voeten
- flauwvallen, lage bloeddruk bij zitten of staan (posturale hypotensie), blozen
- keelpijn, hoesten, acute ademhalingsproblemen
- misselijkheid (nausea), diarree, maag- en darmstoornissen
- jeuk, netelroos, uitslag, verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon
- gewichtstoename
- griepachtige klachten
- zwelling van armen

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- parasitaire infectie

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- spierpijn en zwelling van gewrichten
- haarverlies

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. De verpakking met de voorgevulde spuit kan voor gebruik voor een totale tijd van 48 uur bij kamertemperatuur (25°C) worden bewaard.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
- Gebruik geen verpakking die beschadigd is of tekenen van misbruik vertoont.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is omalizumab.
 - Eén pen met 1 ml oplossing bevat 150 mg omalizumab.
 - Eén pen met 2 ml oplossing bevatten 300 mg omalizumab.
- De andere stoffen in dit middel zijn argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20 en water voor injecties.

Hoe ziet Xolair eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xolair oplossing voor injectie wordt geleverd als een heldere tot licht opalescent, kleurloos tot licht bruinge oplossing in een voorgevulde pen.

Xolair 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen is beschikbaar in verpakkingen met 1 voorgevulde pen en in multiverpakkingen met 3 (3 x 1), 6 (6 x 1) of 10 (10 x 1) voorgevulde pennen.

Xolair 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen is beschikbaar in verpakkingen met 1 voorgevulde pen en in multiverpakkingen met 3 (3 x 1) of 6 (6 x 1) voorgevulde pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

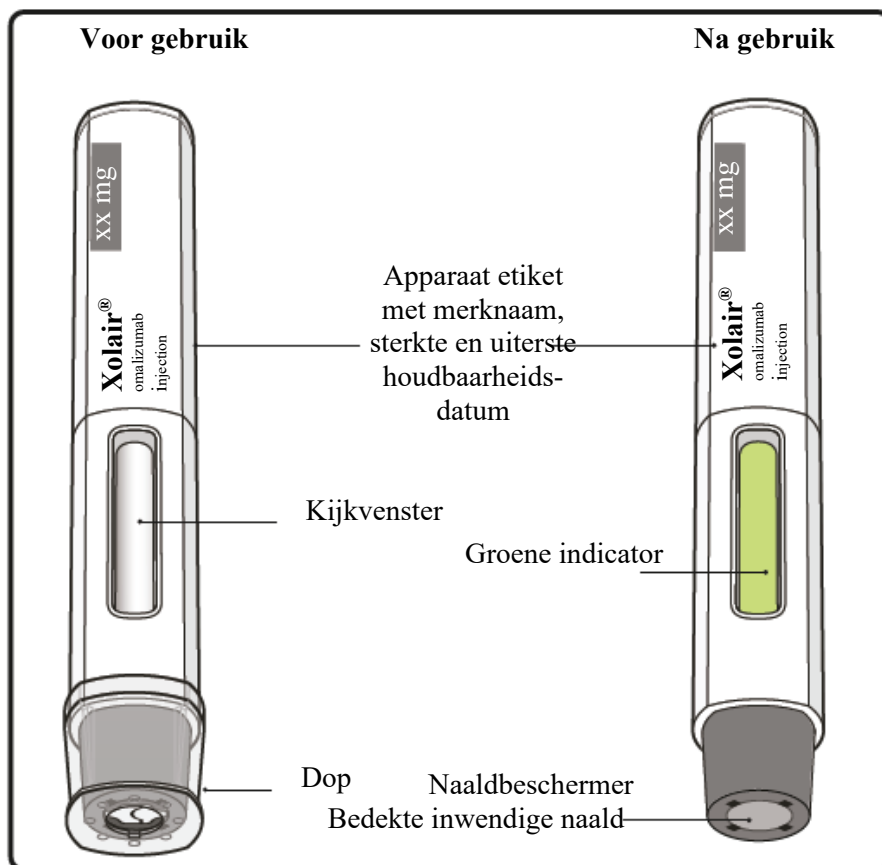
INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK VAN DE XOLAIR VOORGEVULDE PEN

Deze “Instructies voor gebruik” bevatten informatie over hoe Xolair te injecteren.

Als uw arts besluit dat u of uw verzorger uw injecties met Xolair thuis kunt geven, zorg er dan voor dat uw arts of verpleegkundige aan u of uw verzorger laat zien hoe de Xolair pen klaargemaakt en geïnjecteerd moet worden voordat u deze voor de eerste keer gebruikt.

Deze Xolair pen is bedoeld voor gebruik bij patiënten van 12 jaar en ouder.

Zorg ervoor dat u deze “Instructies voor gebruik” leest en begrijpt voordat u injecteert met de Xolair pen. Praat met uw arts als u nog vragen heeft.



Belangrijke informatie die u moet weten voordat u Xolair injecteert

- Xolair is alleen bedoeld voor injectie direct onder de huid (subcutaan) (injecteer direct in de vetlaag onder de huid).
- Gebruik de pen **niet** als de verzegeling van de buitenverpakking verbroken is.
- Gebruik de pen **niet** als deze is gevallen na het verwijderen van de dop.
- Injecteer **niet** als de pen in totaal meer dan 48 uur buiten de koelkast is geweest. Gooi de pen weg (zie Stap 13) en gebruik een nieuwe pen voor uw injectie.
- Raak de naaldbeschermer **niet** aan of duw er **niet** tegen omdat u gewond kunt raken. Aanraken of duwen op de naaldbeschermer kan leiden tot een prikaccident.
- Probeer de pen **niet** opnieuw te gebruiken of uit elkaar te halen.
- Probeer de dop **niet** weer terug te plaatsen nadat deze er is afgehaald.

Xolair bewaren

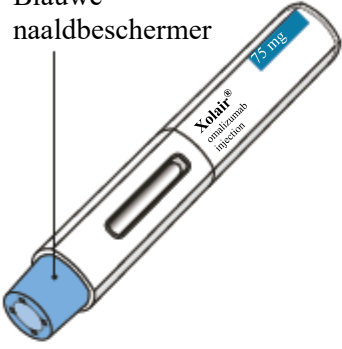
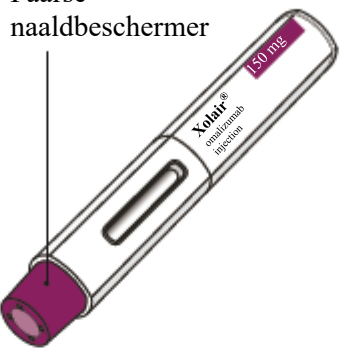
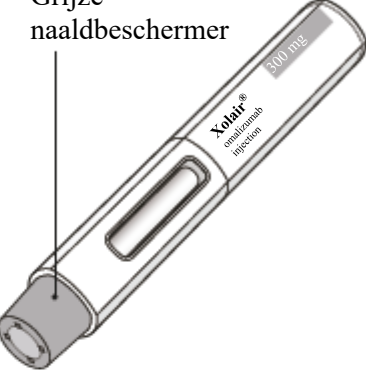
- Bewaren in een koelkast (2°C tot 8°C). De verpakking met de pen kan voor gebruik voor een totale tijd van 48 uur bij kamertemperatuur (25°C) worden bewaard.
- **Niet** in de vriezer bewaren.
- Bewaar de pen in de oorspronkelijke verpakking tot deze klaar is voor gebruik ter bescherming tegen licht.
- Bewaar de pen buiten het zicht en bereik van kinderen.

DOSISTABEL

Xolair pennen zijn beschikbaar in 3 dosissterktes (één pen in elke verpakking). Deze instructies moeten gebruikt worden bij alle 3 de dosissterktes.

Afhankelijk van de dosis die aan u is voorgeschreven door uw arts, kan het nodig zijn dat u één of meerdere pennen moet kiezen en de gehele inhoud ervan moet injecteren om uw volledige dosis toe te dienen. De Dosistabel hieronder laat de combinatie van pennen zien die nodig is om uw volledige dosis toe te dienen.

Neem contact op met uw arts als u vragen heeft over de Dosistabel.

Xolair 75 mg pen met blauwe naaldbeschermer		Xolair 150 mg pen met paarse naaldbeschermer		Xolair 300 mg pen met grijze naaldbeschermer	
Blaauwe naaldbeschermer 		Paarse naaldbeschermer 		Grijze naaldbeschermer 	
Dosis	Aantal pennen nodig voor de dosis	Blaauw 75 mg	Paars 150 mg	Grijs 300 mg	
75 mg	1 blauw				
150 mg	1 paars				
225 mg	1 blauw + 1 paars				
300 mg	1 grijs				
375 mg	1 blauw + 1 grijs				
450 mg	1 paars + 1 grijs				
525 mg	1 blauw + 1 paars + 1 grijs				
600 mg	1 grijs + 1 grijs				

De Xolair injectie klaarmaken

Stap 1. Op kamertemperatuur brengen

Neem de verpakking met de pen uit de koelkast **en laat hem ongeopend liggen zodat hij op kamertemperatuur kan komen (minimaal 30 minuten).**

Let op: Als u meer dan één pen nodig heeft (één pen in elke verpakking) om uw volledige dosis toe te dienen (zie Dosistabel), neem dan alle verpakkingen op hetzelfde moment uit de koelkast.

Stap 2. Materialen klaarleggen

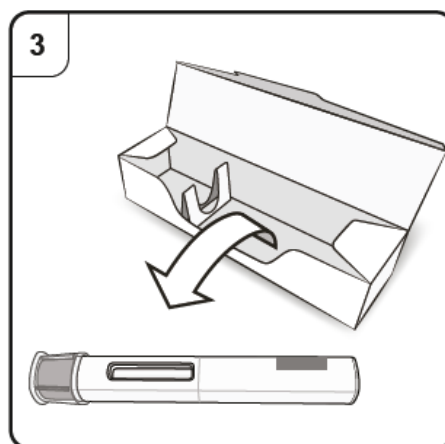
U heeft de volgende materialen nodig (niet inbegrepen in de verpakking):

- Alcoheldoekje
- Wattenbolletje of gaasje
- Naaldencontainer
- Pleister

Stap 3. Uitpakken

Pak de pen uit de buitenste verpakking.

Verwijder de dop **niet** voordat u klaar bent om te injecteren.

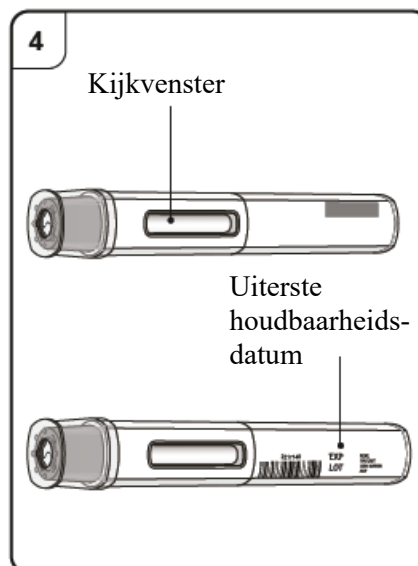


Stap 4. De pen controleren

Kijk door het kijkvenster van de pen. De vloeistof binnenin moet helder tot licht troebel zijn. De kleur kan variëren van kleurloos tot licht bruingeel. Mogelijk ziet u luchtbellen in de vloeistof, dit is normaal.

- Gebruik de pen **niet** als de vloeistof deeltjes bevat of als de vloeistof duidelijk troebel of bruin lijkt.
- Gebruik de pen **niet** als deze er beschadigd uit ziet.
- Gebruik de pen **niet** na de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) die is geprint op het etiket van de pen en de verpakking.

In al deze gevallen, contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

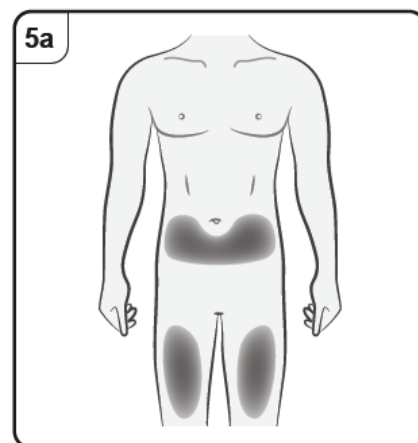


Stap 5. De injectieplaats kiezen

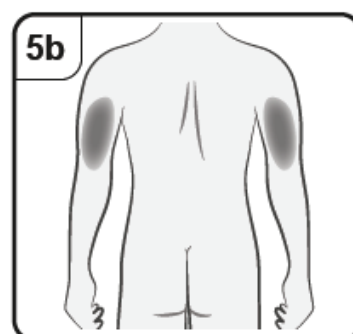
U moet in de voorzijde van de bovenbenen of de onderbuik injecteren, maar niet het gebied van 5 cm rond de navel.

Injecteer **niet** in huid die gevoelig is, gekneusd, rood, schilferig of hard of in gebieden met littekens of striae.

Let op: Als u meer dan één voorgevulde pen nodig heeft om uw volledige dosis toe te dienen, let er dan op dat uw injecties tenminste 2 cm uit elkaar zitten.



Als een verzorger, arts of verpleegkundige de injectie geeft, kunnen zij ook in de buitenkant van de bovenarm injecteren.



Xolair injecteren

Stap 6. De injectieplaats reinigen

Was uw handen.

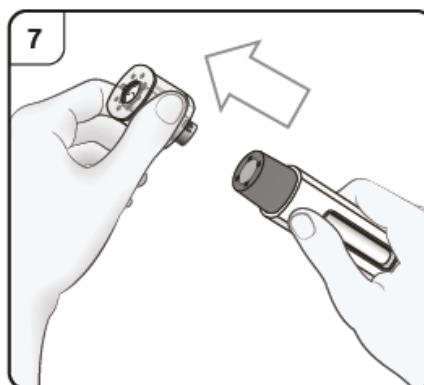
Reinig de gekozen injectieplaats met een alcoholdoekje. Laat het opdrogen vóór het injecteren.

Raak de gereinigde huid **niet** aan of blaas **niet** op de gereinigde huid vóór het injecteren.

Stap 7. De dop verwijderen

Trek de dop er recht af in de richting van de pijl.

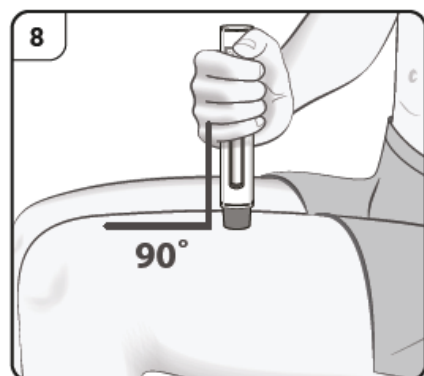
Zet de dop **niet** terug. Gooi de dop weg.



Stap 8. De pen plaatsen

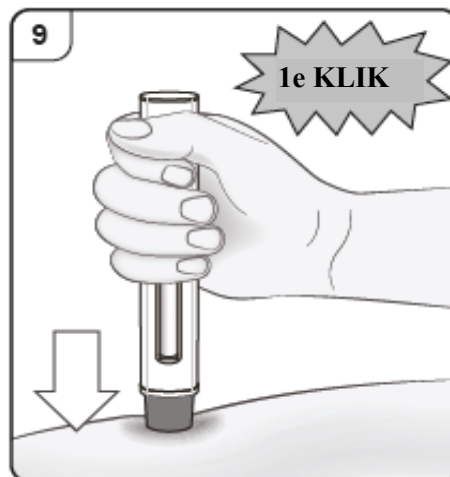
Houd de pen comfortabel vast **met de naaldbeschermer direct tegen de huid**.

De pen moet in een hoek van 90 graden ten opzichte van de huid staan zoals afgebeeld.



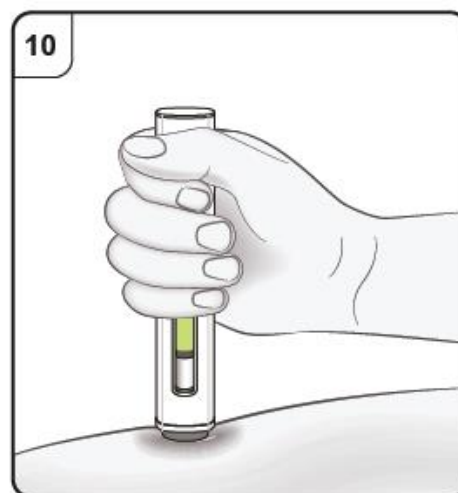
Stap 9. De injectie starten

Druk en houd de pen stevig tegen de huid. Luister naar de **1e klik** die aangeeft dat de injectie is begonnen.



Stap 10. De injectie monitoren

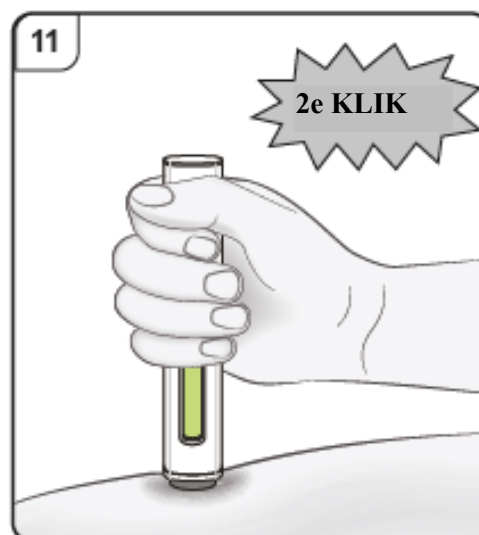
Houd de pen stevig omlaag tegen de huid. De groene indicator laat de voortgang van de injectie zien.



Stap 11. De injectie afronden

Luister naar de **2e klik**. Deze geeft aan dat de injectie **bijna** klaar is.

Houd de pen op dezelfde plaats totdat de groene indicator niet meer beweegt om ervoor te zorgen dat de injectie klaar is. Verwijder de pen van de huid. De naald wordt automatisch bedekt door de naaldbeschermers. De injectie is nu klaar.



Na de injectie

Stap 12. De groene indicator controleren

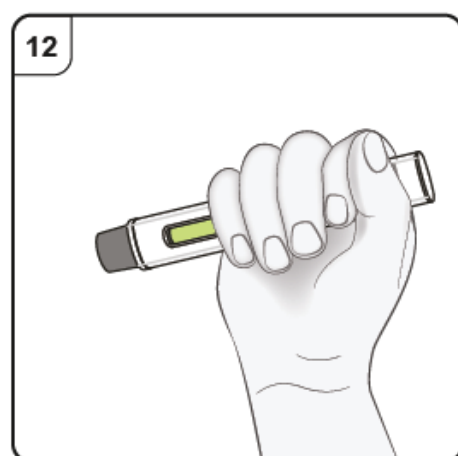
Als de groene indicator het kijkvenster niet volledig heeft gevuld, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Er kan een kleine hoeveelheid bloed op de injectieplaats aanwezig zijn.

U kunt een wattenbolletje of gaasje op de injectieplaats drukken totdat het bloeden stopt.

Niet over de injectieplaats wrijven. Indien nodig kunt u de injectieplaats afdekken met een kleine pleister.

Let op: Als u meer dan één pen nodig heeft om uw volledige dosis toe te dienen, gooi dan de gebruikte pen weg zoals beschreven in Stap 13.



Herhaal Stap 2 tot Stap 13 voor al de pennen die nodig zijn om uw volledige dosis toe te dienen.

Voer de injecties direct achter elkaar uit.

Let erop dat de injecties tenminste 2 cm uit elkaar zitten.

Stap 13. De pen weggooien

Doe de pen na gebruik onmiddellijk in een naaldencontainer (dit is een prikbestendige, afsluitbare container, of iets vergelijkbaars).

Overleg met uw arts of apotheker over het juist weggooien van de naaldencontainer. Er kunnen hiervoor lokale regels zijn.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Xolair 75 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie omalizumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Xolair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Xolair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Xolair bevat de werkzame stof omalizumab. Omalizumab is een gesynthetiseerd eiwit dat vergelijkbaar is met natuurlijke eiwitten die worden aangemaakt door het lichaam. Het behoort tot een klasse van geneesmiddelen die monoklonale antilichamen wordt genoemd.

Xolair wordt gebruikt voor de behandeling van:

- allergisch astma
- chronische rinosinusitis (ontsteking in de neus en bijholten) met neuspoliepen

Allergisch astma

Dit geneesmiddel wordt gebruikt om te voorkomen dat de astma verergert door de klachten van ernstig allergisch astma onder controle te houden bij volwassenen, jongeren en kinderen (6 jaar en ouder), die reeds astmamedicatie gebruiken, maar bij wie de astmaklachten niet goed onder controle worden gebracht met geneesmiddelen zoals inhalatoren met hoge doses steroïden en inhalatoren met bèta-agonisten.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van chronische rinosinusitis met neuspoliepen bij volwassenen (18 jaar en ouder) die al intranasale corticosteroïden krijgen (neusspray met corticosteroïden), maar bij wie de klachten niet goed onder controle zijn met deze geneesmiddelen. Neuspoliepen zijn kleine gezwellen aan de binnenkant van de neus. Xolair helpt de grootte van de poliepen te verminderen en vermindert de klachten, waaronder verstopte neus, verlies van reukvermogen, slijm achter in de keel en loopneus.

Xolair werkt door het blokkeren van een stof, de zogenaamde immuunglobuline-E (IgE), die door het lichaam wordt geproduceerd. IgE draagt bij aan een type ontsteking dat een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van allergisch astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u Xolair niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u denkt dat u allergisch bent voor een van de bestanddelen, informeer dan uw arts, aangezien u dan geen Xolair mag krijgen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel krijgt:

- als u nier- of leverproblemen heeft;
- als u een aandoening heeft, waarbij uw eigen immuunsysteem delen van uw eigen lichaam aanvalt (auto-immuunziekte);
- als u reist naar een regio waar infecties veroorzaakt door parasieten vaak voorkomen. Xolair kan uw weerstand tegen dergelijke infecties verzwakken;
- als u eerder een ernstige allergische reactie (anafylaxie) heeft gehad, door bijvoorbeeld een geneesmiddel, insectenbeet of voedsel.

Xolair is niet bestemd voor de behandeling van acute astmaklachten, zoals een plotselinge astma-aanval. Xolair mag daarom niet worden gebruikt om dergelijke klachten te behandelen.

Xolair is niet bestemd voor de preventie of behandeling van andere allergische aandoeningen zoals plotselinge allergische reacties, hyper-IgE-syndroom (een erfelijke immuunziekte), aspergillose (een schimmel gerelateerde longziekte), voedselallergie, eczeem of hooikoorts omdat Xolair niet onderzocht is bij deze aandoeningen.

Wees alert op verschijnselen van allergische reacties en andere ernstige bijwerkingen

Xolair kan mogelijk ernstige bijwerkingen veroorzaken. U moet op tekenen van deze aandoeningen letten tijdens het gebruik van Xolair. Zoek onmiddellijk medische hulp als u verschijnselen opmerkt die duiden op een mogelijk ernstige bijwerking. Dergelijke verschijnselen staan vermeld onder "Ernstige bijwerkingen" in rubriek 4. De meerderheid van ernstige allergische reacties treedt op binnen de eerste 3 doses Xolair.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Allergisch astma

Xolair wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 jaar. Het gebruik ervan bij kinderen onder de 6 jaar is niet onderzocht.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Xolair wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het gebruik ervan bij patiënten onder de 18 jaar is niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Xolair nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Dit is in het bijzonder van belang als u het volgende gebruikt:

- geneesmiddelen voor de behandeling van een infectie veroorzaakt door een parasiet, aangezien Xolair de werking van uw geneesmiddelen kan verminderen,
- inhalatiecorticosteroiden en andere geneesmiddelen voor allergisch astma.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal de voordelen en mogelijke risico's van het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap met u bespreken.

Informeer uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt tijdens behandeling met Xolair.

Xolair kan in de moedermelk terechtkomen. Als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat Xolair uw vermogen om te rijden en machines te bedienen zal beïnvloeden.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Instructies over het gebruik van Xolair worden gegeven in de rubriek “Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg”.

Xolair wordt door een arts of verpleegkundige aan u gegeven door middel van een injectie direct onder de huid (subcutaan).

Volg nauwgezet de instructies, die u van uw arts of verpleegkundige hebt gekregen.

Hoeveel Xolair u zult krijgen

Uw arts zal beslissen hoeveel Xolair u nodig hebt en hoe vaak u het zult moeten krijgen. Dit is afhankelijk van uw lichaamsgewicht en de resultaten van een bloedtest, die uitgevoerd wordt vóór de start van de behandeling om de hoeveelheid IgE in uw bloed te meten.

U krijgt elke twee of elke vier weken 1 tot 4 injecties per keer toegediend.

Blijf uw huidige astmamedicatie en/of medicatie voor neuspoliepen gebruiken tijdens de behandeling met Xolair. Stop het gebruik van astmamedicatie en/of medicatie voor neuspoliepen niet zonder met uw arts te overleggen.

Het kan zijn dat u geen onmiddellijke verbetering ziet in het begin van de behandeling met Xolair. Bij patiënten met neuspoliepen zijn 4 weken na het begin van de behandeling effecten gezien. Bij patiënten met astma duurt het doorgaans 12 tot 16 weken voordat het volledig werkt.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Allergisch astma

Xolair kan worden gegeven aan kinderen en jongeren van 6 jaar en ouder, die al astmageneesmiddelen krijgen, maar bij wie de astmaklachten niet goed onder controle worden gebracht door geneesmiddelen, zoals inhalatoren met hoge doses steroïden en inhalatoren met bèta-agonisten. Uw arts zal uitrekenen hoeveel Xolair uw kind nodig heeft en hoe vaak het moet worden toegediend. Dit hangt af van het gewicht van uw kind en de uitslag van een bloedtest die wordt uitgevoerd vóór de start van de behandeling, om de hoeveelheid IgE in het bloed te meten.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Xolair mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Wanneer een dosis Xolair wordt gemist

Neem zo spoedig mogelijk contact op met uw arts of ziekenhuis om een nieuwe afspraak te maken.

Als u stopt met de behandeling met Xolair

Stop niet met de behandeling van Xolair, tenzij uw arts dit zegt. Door onderbreking of beëindiging van de behandeling met Xolair kunnen uw klachten terugkomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bijwerkingen van Xolair zijn doorgaans mild tot matig van aard, maar kunnen af en toe ernstig zijn.

Ernstige bijwerkingen:

Zoek onmiddellijk medische hulp als u verschijnselen opmerkt die wijzen op een van de volgende bijwerkingen:

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Ernstige allergische reacties (inclusief anafylaxie). Klachten kunnen zijn: uitslag, jeuk of netelroos (galbulten) op de huid, zwelling van het gezicht, de lippen, tong, strottenhoofd, luchtpijp of andere lichaamsdelen, snelle hartslag, duizeligheid en lichtheid in het hoofd, verwardheid, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen, blauwe huid of lippen, ineenzakken of verlies van bewustzijn. Als u in het verleden ernstige allergische reacties heeft gehad (anafylaxie) die niet samenhangen met Xolair, dan kunt u een groter risico hebben om ernstige allergische reacties te krijgen na gebruik van Xolair.
- Systemische lupus erythematosus (SLE). Klachten kunnen bestaan uit spierpijn, pijn en zwelling van de gewrichten, huiduitslag, koorts, gewichtsverlies en vermoeidheid.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Het syndroom van Churg-Strauss of hypereosinofiel syndroom. Een of meer van de volgende klachten kunnen voorkomen: zwelling, pijn of uitslag rond bloed- of lymfevaten, hoog gehalte van een specifiek type van witte bloedcellen (uitgesproken eosinofilie), verergerende ademhalingsproblemen, neusverstopping, hartproblemen, pijn, gevoelloosheid en tinteling in armen en benen.
- Lage bloedplaatjestelling met klachten als sneller dan normaal optreden van bloedingen of blauwe plekken.
- Serumziekte. Een of meer van de volgende klachten kunnen voorkomen: gewrichtspijn met of zonder zwelling of stijfheid, uitslag, koorts, gezwollen lymfeklieren, spierpijn.

Andere bijwerkingen omvatten:

Zeer vaak (komen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- koorts (bij kinderen)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- reacties op de injectieplaats waaronder pijn, zwelling, jeuk en roodheid
- pijn in het bovenste deel van de buik
- hoofdpijn (zeer vaak bij kinderen)
- duizeligheid
- gewrichtspijn (artralgie)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- slaperigheid of vermoeidheid
- tintelingen of gevoelloosheid van handen of voeten
- flauwvallen, lage bloeddruk bij zitten of staan (posturale hypotensie), blozen
- keelpijn, hoesten, acute ademhalingsproblemen
- misselijkheid (nausea), diarree, maag- en darmstoornissen
- jeuk, netelroos, uitslag, verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon
- gewichtstoename
- griepachtige klachten
- zwelling van armen

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- parasitaire infectie

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- spierpijn en zwelling van gewrichten
- haarverlies

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is omalizumab. Eén injectieflacon bevat 75 mg omalizumab. Na reconstitutie bevat één injectieflacon 125 mg/ml omalizumab (75 mg in 0,6 ml).
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, histidine, histidinehydrochloridemonohydraat en polysorbaat 20.

Hoe ziet Xolair eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xolair 75 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie wordt geleverd als een wit tot gebroken wit poeder in een kleine glazen injectieflacon, samen met een ampul, die 2 ml water voor injecties bevat. Het poeder wordt opgelost in het water voordat het wordt geïnjecteerd door een arts of verpleegkundige.

Xolair wordt geleverd in verpakkingen, die één injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie en één ampul met 2 ml water voor injecties bevatten.

Xolair wordt ook geleverd in injectieflacons met 150 mg omalizumab.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

INFORMATIE VOOR BEROEPSBEOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Het gelyofiliseerde geneesmiddel heeft 15-20 minuten nodig om op te lossen, hoewel het in sommige gevallen langer kan duren. Het volledig gereconstitueerde geneesmiddel zal er helder tot licht opalescent, kleurloos tot licht bruineel uitzien en op de rand van de injectieflacon kunnen een paar kleine luchtbelllen of schuim achterblijven. Vanwege de viscositeit van het gereconstitueerde geneesmiddel moet zorgvuldigheid worden betracht om al het geneesmiddel uit de injectieflacon te halen, voordat lucht of overtollige oplossing uit de naald wordt gehaald om 0,6 ml te verkrijgen.

Volg onderstaande instructies voor de bereiding van injectieflacons met Xolair 75 mg voor subcutane toediening:

1. Zuig 0,9 ml water voor injecties uit de ampul in een spuit met een 18-gauge-naald met grote diameter.
2. Steek de naald in de injectieflacon, die rechtop op een vlak oppervlak staat, en breng het water voor injecties over in de injectieflacon met het gelyofiliseerde poeder met de standaard aseptische technieken, waarbij het water voor injecties direct op het poeder wordt gespoten.
3. Houd de injectieflacon rechtop en draai hem ongeveer 1 minuut snel rond (niet schudden) zodat het poeder gelijkmatig vochtig wordt.
4. Draai, om het oplossen na het voltooiën van stap 3 te bevorderen, de injectieflacon gedurende 5-10 seconden ongeveer elke 5 minuten rustig rond om resterende vaste deeltjes op te lossen.

Merk op dat het in sommige gevallen langer dan 20 minuten kan duren voordat het poeder volledig is opgelost. Herhaal in dat geval stap 4 totdat er geen gelachtige deeltjes in de oplossing zichtbaar zijn.

Als het geneesmiddel volledig is opgelost, dienen er geen gelachtige deeltjes in de oplossing zichtbaar te zijn. Het is normaal dat er kleine luchtbelllen of schuim op de rand van de injectieflacon achterblijven. Het gereconstitueerde geneesmiddel zal er helder tot licht opalescent, kleurloos tot licht bruineel uitzien. Niet gebruiken als er vaste deeltjes zichtbaar zijn.

5. Keer de injectieflacon ten minste 15 seconden om zodat de oplossing naar de stop vloeit. Steek een nieuwe 3-ml-spuit met een 18-gauge-naald met grote diameter in de omgekeerde injectieflacon. Houd de injectieflacon omgekeerd en plaats de naaldpunt zodanig dat deze de onderkant van de oplossing raakt als de oplossing in de spuit wordt opgezogen. Trek de zuiger, voordat de naald uit de injectieflacon wordt verwijderd, helemaal terug naar het einde van de cilinder om alle oplossing uit de omgekeerde injectieflacon te halen.
6. Vervang de 18-gauge-naald door een 25-gauge-naald voor subcutane injectie.
7. Verwijder lucht, grote luchtbelllen en enige overtollige oplossing om de vereiste dosis van 0,6 ml te verkrijgen. Er kan een dunne laag kleine luchtbelllen bovenop de oplossing in de spuit achterblijven. Omdat de oplossing licht visceus is, kan het 5-10 seconden duren om de oplossing via subcutane injectie toe te dienen.

De injectieflacon levert 0,6 ml (75 mg) Xolair.

8. De injecties worden subcutaan toegediend in de regio deltoidea van de arm, de onderbuik (maar niet het gebied van 5 centimeter rond de navel) of in de dij.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Xolair 150 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie omalizumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Xolair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Xolair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Xolair bevat de werkzame stof omalizumab. Omalizumab is een gesynthetiseerd eiwit dat vergelijkbaar is met natuurlijke eiwitten die worden aangemaakt door het lichaam. Het behoort tot een klasse van geneesmiddelen die monoklonale antilichamen wordt genoemd.

Xolair wordt gebruikt bij de behandeling van:

- allergisch astma
- chronische rinosinusitis (ontsteking in de neus en bijholten) met neuspoliepen
- chronische spontane urticaria (CSU)

Allergisch astma

Dit geneesmiddel wordt gebruikt om te voorkomen dat de astma verergert door de klachten van ernstig allergisch astma onder controle te houden bij volwassenen, jongeren en kinderen (6 jaar en ouder) die reeds astmamedicatie gebruiken, maar bij wie de astmaklachten niet goed onder controle worden gebracht met geneesmiddelen zoals inhalatoren met hoge doses steroïden en inhalatoren met bèta-agonisten.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van chronische rinosinusitis met neuspoliepen bij volwassenen (18 jaar en ouder) die al intranasale corticosteroïden krijgen (neusspray met corticosteroïden), maar bij wie de klachten niet goed onder controle zijn met deze geneesmiddelen. Neuspoliepen zijn kleine gezwellen aan de binnenkant van de neus. Xolair helpt de grootte van de poliepen te verminderen en vermindert de klachten, waaronder verstopte neus, verlies van reukvermogen, slijm achter in de keel en loopneus.

Chronische spontane urticaria (CSU)

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van chronische spontane urticaria bij volwassenen en kinderen (12 jaar en ouder) die al antihistaminica gebruiken, maar bij wie de klachten van CSU niet goed onder controle worden gebracht met deze geneesmiddelen.

Xolair werkt door het blokkeren van een stof, de zogenaamde immuunglobuline-E (IgE), die door het lichaam wordt geproduceerd. IgE draagt bij aan een type ontsteking dat een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van allergisch astma, chronische rinosinusitis met neuspoliepen en CSU.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u Xolair niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u denkt dat u allergisch bent voor een van de bestanddelen, informeer dan uw arts, aangezien u dan geen Xolair mag krijgen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel krijgt:

- als u nier- of leverproblemen heeft;
- als u een aandoening heeft, waarbij uw eigen immuunsysteem delen van uw eigen lichaam aanvalt (auto-immuunziekte);
- als u reist naar een regio waar infecties veroorzaakt door parasieten vaak voorkomen. Xolair kan uw weerstand tegen dergelijke infecties verzwakken;
- als u eerder een ernstige allergische reactie (anafylaxie) heeft gehad, door bijvoorbeeld een geneesmiddel, insectenbeet of voedsel.

Xolair is niet bestemd voor de behandeling van acute astmaklachten, zoals een plotselinge astma-aanval. Xolair mag daarom niet worden gebruikt om dergelijke klachten te behandelen.

Xolair is niet bestemd voor de preventie of behandeling van andere allergische aandoeningen zoals plotselinge allergische reacties, hyper-IgE-syndroom (een erfelijke immuunziekte), aspergillose (een schimmel gerelateerde longziekte), voedselallergie, eczeem of hooikoorts omdat Xolair niet onderzocht is bij deze aandoeningen.

Wees alert op verschijnselen van allergische reacties en andere ernstige bijwerkingen

Xolair kan mogelijk ernstige bijwerkingen veroorzaken. U moet op tekenen van deze aandoeningen letten tijdens het gebruik van Xolair. Zoek onmiddellijk medische hulp als u verschijnselen opmerkt die duiden op een mogelijk ernstige bijwerking. Dergelijke verschijnselen staan vermeld onder "Ernstige bijwerkingen" in rubriek 4. De meerderheid van ernstige allergische reacties treedt op binnen de eerste 3 doses Xolair.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Allergisch astma

Xolair wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 jaar. Het gebruik ervan bij kinderen onder de 6 jaar is niet onderzocht.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Xolair wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het gebruik ervan bij patiënten onder de 18 jaar is niet onderzocht.

Chronische spontane urticaria (CSU)

Xolair wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar. Het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar is niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Xolair nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Dit is in het bijzonder van belang als u het volgende gebruikt:

- geneesmiddelen voor de behandeling van een infectie veroorzaakt door een parasiet, aangezien Xolair de werking van uw geneesmiddelen kan verminderen,
- inhalatiecorticosteroïden en andere geneesmiddelen voor allergisch astma.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal de voordelen en mogelijke risico's van het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap met u bespreken.

Informeer uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt tijdens behandeling met Xolair.

Xolair kan in de moedermelk terechtkomen. Als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat Xolair uw vermogen om te rijden en machines te bedienen zal beïnvloeden.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Instructies over het gebruik van Xolair worden gegeven in de rubriek "Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg".

Xolair wordt door een arts of verpleegkundige aan u gegeven door middel van een injectie direct onder de huid (subcutaan).

Volg nauwgezet de instructies, die u van uw arts of verpleegkundige hebt gekregen.

Hoeveel Xolair u zult krijgen

Allergisch astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Uw arts zal beslissen hoeveel Xolair u nodig hebt en hoe vaak u het zult moeten krijgen. Dit is afhankelijk van uw lichaamsgewicht en de resultaten van een bloedtest, die uitgevoerd wordt vóór de start van de behandeling om de hoeveelheid IgE in uw bloed te meten.

U krijgt elke twee of elke vier weken 1 tot 4 injecties per keer toegediend.

Blijf uw huidige astmamedicatie en/of medicatie voor neuspoliepen gebruiken tijdens de behandeling met Xolair. Stop het gebruik van astmamedicatie en/of medicatie voor neuspoliepen niet zonder met uw arts te overleggen.

Het kan zijn dat u geen onmiddellijke verbetering ziet in het begin van de behandeling met Xolair. Bij patiënten met neuspoliepen zijn 4 weken na het begin van de behandeling effecten gezien. Bij patiënten met astma duurt het doorgaans 12 tot 16 weken voordat het volledig werkt.

Chronische spontane urticaria (CSU)

U krijgt elke vier weken twee injecties van 150 mg per keer toegediend.

Blijf uw huidige medicatie voor CSU gebruiken tijdens de behandeling met Xolair. Stop niet met het gebruik van een geneesmiddel zonder eerst met uw arts te overleggen.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Allergisch astma

Xolair kan worden gegeven aan kinderen en jongeren van 6 jaar en ouder die al astmageneesmiddelen krijgen, maar bij wie de astmaklachten niet goed onder controle worden gebracht door geneesmiddelen, zoals inhalatoren met hoge doses steroïden en inhalatoren met bèta-agonisten. Uw arts zal uitrekenen hoeveel Xolair uw kind nodig heeft en hoe vaak het moet worden toegediend. Dit hangt af van het gewicht van uw kind en de uitslag van een bloedtest die wordt uitgevoerd vóór de start van de behandeling, om de hoeveelheid IgE in het bloed te meten.

Chronische rinosinusitis met neuspoliepen

Xolair mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Chronische spontane urticaria (CSU)

Xolair mag worden gegeven aan jongeren van 12 jaar en ouder die al antihistaminica gebruiken, maar bij wie de klachten van CSU niet goed onder controle worden gebracht met deze geneesmiddelen. De dosis voor jongeren van 12 jaar en ouder is dezelfde als voor volwassenen.

Wanneer een dosis Xolair wordt gemist

Neem zo spoedig mogelijk contact op met uw arts of ziekenhuis om een nieuwe afspraak te maken.

Als u stopt met de behandeling met Xolair

Stop niet met de behandeling van Xolair, tenzij uw arts dit zegt. Door onderbreking of beëindiging van de behandeling met Xolair kunnen klachten terugkomen.

Wanneer u echter wordt behandeld voor CSU, kan uw arts zo nu en dan met de behandeling met Xolair stoppen om uw klachten te kunnen beoordelen. Volg de instructies van uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bijwerkingen van Xolair zijn doorgaans mild tot matig van aard, maar kunnen af en toe ernstig zijn.

Ernstige bijwerkingen:

Zoek onmiddellijk medische hulp als u verschijnselen opmerkt die wijzen op een van de volgende bijwerkingen:

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Ernstige allergische reacties (inclusief anafylaxie). Klachten kunnen zijn: uitslag, jeuk of netelroos (galbulten) op de huid, zwelling van het gezicht, de lippen, tong, strottenhoofd, luchtpijp of andere lichaamsdelen, snelle hartslag, duizeligheid en lichtheid in het hoofd, verwardheid, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen, blauwe huid of lippen, ineenzakken en verlies van bewustzijn. Als u in het verleden ernstige allergische reacties heeft gehad (anafylaxie) die niet samenhangen met Xolair, dan kunt u een groter risico hebben om ernstige allergische reacties te krijgen na gebruik van Xolair.
- Systemische lupus erythematoses (SLE). Klachten kunnen bestaan uit spierpijn, pijn en zwelling van de gewrichten, huiduitslag, koorts, gewichtsverlies en vermoeidheid.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Het syndroom van Churg-Strauss of hypereosinofiel syndroom. Een of meer van de volgende klachten kunnen voorkomen: zwelling, pijn of uitslag rond bloed- of lymfevaten, hoog gehalte van een specifiek type van witte bloedcellen (uitgesproken eosinofilie), verergerende ademhalingsproblemen, neusverstopping, hartproblemen, pijn, gevoelloosheid en tinteling in armen en benen.
- Lage bloedplaatjestelling met klachten als sneller dan normaal optreden van bloedingen of blauwe plekken.
- Serumziekte. Een of meer van de volgende klachten kunnen voorkomen: gewrichtspijn met of zonder zwelling of stijfheid, uitslag, koorts, gezwollen lymfeklieren, spierpijn.

Andere bijwerkingen omvatten:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- koorts (bij kinderen)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- reacties op de injectieplaats waaronder pijn, zwelling, jeuk en roodheid
- pijn in het bovenste deel van de buik
- hoofdpijn (zeer vaak bij kinderen)
- bovenste luchtweginfectie, zoals ontsteking van de keel en verkoudheid
- gevoel van druk of pijn in de wangen/onder de ogen en in het voorhoofd (bijholte-ontsteking, bijholte-hoofdpijn)
- pijn in de gewrichten (gewrichtspijn)
- duizeligheid

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- slaperigheid of vermoeidheid
- tintelingen of gevoelloosheid van handen of voeten
- flauwvallen, lage bloeddruk bij zitten of staan (posturale hypotensie), blozen
- keelpijn, hoesten, acute ademhalingsproblemen
- misselijkheid (nausea), diarree, maag- en darmstoornissen
- jeuk, netelroos, uitslag, verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon
- gewichtstoename
- griepachtige klachten
- zwelling van armen

Zelden (komen bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- parasitaire infectie

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- spierpijn en zwelling van gewrichten
- haarverlies

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is omalizumab. Eén injectieflacon bevat 150 mg omalizumab. Na reconstitutie bevat één injectieflacon 125 mg/ml (150 mg in 1,2 ml).
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, histidine, histidinehydrochloridemonohydraat en polysorbaat 20.

Hoe ziet Xolair eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xolair 150 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie wordt geleverd als een wit tot gebroken wit poeder in een kleine glazen injectieflacon, samen met een ampul, die 2 ml water voor injecties bevat. Het poeder wordt opgelost in het water voordat het wordt geïnjecteerd door een arts of verpleegkundige.

Xolair 150 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie is beschikbaar in verpakkingen, die 1 injectieflacon met poeder en 1 ampul met water voor injecties bevatten; en in multiverpakkingen die bestaan uit 4 (4 x 1) injectieflacons met poeder en 4 (4 x 1) ampullen met water voor injecties of 10 (10 x 1) injectieflacons met poeder en 10 (10 x 1) ampullen met water voor injecties.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Xolair wordt ook geleverd in injectieflacons met 75 mg omalizumab.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

INFORMATIE VOOR BEROEPSBEOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Het gelyofiliseerde geneesmiddel heeft 15-20 minuten nodig om op te lossen, hoewel het in sommige gevallen langer kan duren. Het volledig gereconstitueerde geneesmiddel zal er helder tot licht opalescent, kleurloos tot licht bruineel uitzien en op de rand van de injectieflacon kunnen een paar kleine luchtbelllen of schuim achterblijven. Vanwege de viscositeit van het gereconstitueerde geneesmiddel moet zorgvuldigheid worden betracht om al het geneesmiddel uit de injectieflacon te halen, voordat lucht of overtollige oplossing uit de naald wordt gehaald om 1,2 ml te verkrijgen.

Volg onderstaande instructies voor de bereiding van injectieflacons met Xolair 150 mg voor subcutane toediening:

1. Zuig 1,4 ml water voor injecties uit de ampul in een spuit met een 18-gauge-naald met grote diameter.
2. Steek de naald in de injectieflacon, die rechtop op een vlak oppervlak staat, en breng het water voor injecties over in de injectieflacon met het gelyofiliseerde poeder met de standaard aseptische technieken, waarbij het water voor injecties direct op het poeder wordt gespoten.
3. Houd de injectieflacon rechtop en draai hem ongeveer 1 minuut snel rond (niet schudden) zodat het poeder gelijkmatig vochtig wordt.
4. Draai, om het oplossen na het voltooiën van stap 3 te bevorderen, de injectieflacon gedurende 5-10 seconden ongeveer elke 5 minuten rustig rond om resterende vaste deeltjes op te lossen.

Merk op dat het in sommige gevallen langer dan 20 minuten kan duren voordat het poeder volledig is opgelost. Herhaal in dat geval stap 4 totdat er geen gelachtige deeltjes in de oplossing zichtbaar zijn.

Als het geneesmiddel volledig is opgelost, dienen er geen gelachtige deeltjes in de oplossing zichtbaar te zijn. Het is normaal dat er kleine luchtbelllen of schuim op de rand van de injectieflacon achterblijven. Het gereconstitueerde geneesmiddel zal er helder tot licht opalescent, kleurloos tot licht bruineel uitzien. Niet gebruiken als er vaste deeltjes zichtbaar zijn.

5. Keer de injectieflacon ten minste 15 seconden om zodat de oplossing naar de stop vloeit. Steek een nieuwe 3-ml-spuit met een 18-gauge-naald met grote diameter in de omgekeerde injectieflacon. Houd de injectieflacon omgekeerd en plaats de naaldpunt zodanig dat deze de onderkant van de oplossing raakt als de oplossing in de spuit wordt opgezogen. Trek de zuiger, voordat de naald uit de injectieflacon wordt verwijderd, helemaal terug naar het einde van de cilinder om alle oplossing uit de omgekeerde injectieflacon te halen.
6. Vervang de 18-gauge-naald door een 25-gauge-naald voor subcutane injectie.
7. Verwijder lucht, grote luchtbelllen en enige overtollige oplossing om de vereiste dosis van 1,2 ml te verkrijgen. Er kan een dunne laag kleine luchtbelllen bovenop de oplossing in de spuit achterblijven. Omdat de oplossing licht visceus is, kan het 5-10 seconden duren om de oplossing via subcutane injectie toe te dienen.

De injectieflacon levert 1,2 ml (150 mg) Xolair. Zuig voor een dosis van 75 mg 0,6 ml in de spuit en gooi de resterende oplossing weg.

8. De injecties worden subcutaan toegediend in de regio deltoidea van de arm, de onderbuik (maar niet het gebied van 5 centimeter rond de navel) of in de dij.