

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xolair<sup>®</sup> 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze (Injektion).

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

#### Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)

Xolair wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder *in vitro* Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> <80 %) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta<sub>2</sub>-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten.

#### Kinder (6 bis <12 Jahre)

Xolair wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder *in vitro* Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta<sub>2</sub>-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Xolair sollte durch einen Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und der Behandlung von schwerem persistierendem Asthma begonnen werden.

### Dosierung

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

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

Siehe Tabelle 1 für das Umrechnungsschema und Tabellen 2 und 3 zur Dosisbestimmung für Erwachsene, Jugendliche und Kinder (6 bis <12 Jahre).

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

Die empfohlene Maximaldosis beträgt 600 mg Omalizumab alle zwei Wochen.

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

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

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

IgE-Basiswert (I.E./ml)	Körpergewicht (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
	25	30	0	0	0	0	0	0	125	150

≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900	VERABREICHUNG ALLE 2 WOCHEN SIEHE TABELLE 3									
>900-1000										
>1000-1100										

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

IgE-Basiswert (I.E./ml)	Körpergewicht (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	VERABREICHUNG ALLE 4 WOCHEN SIEHE TABELLE 2									
>100-200										
>200-300										
>300-400										
>400-500										
>500-600										
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					

>1100-1200	300	300	450	525	600	NICHT VERABREICHEN– Daten für eine Dosisempfehlung nicht verfügbar
>1200-1300	300	375	450	525		
>1300-1500	300	375	525	600		

### Therapiedauer, Überwachung und Dosisanpassung

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

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

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

### Spezielle Patientengruppen

#### *Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

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

#### *Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xolair bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

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

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

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

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

#### Allgemein

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

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

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

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

#### Erkrankungen des Immunsystems

##### Allergische Reaktionen Typ I

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

Tritt eine anaphylaktische oder eine andere schwerwiegende allergische Reaktion auf, muss die Verabreichung von Xolair sofort abgebrochen und eine angemessene Therapie eingeleitet werden. Die Patienten müssen darüber informiert werden, dass solche Reaktionen möglich sind und sofortige medizinische Behandlung erforderlich ist, wenn allergische Reaktionen auftreten.

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

#### Serumkrankheit

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

#### Churg-Strauss-Syndrom und hypereosinophiles Syndrom

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

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

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

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

#### Parasitäre (Wurm-)Infektionen

IgE kann in die Immunantwort auf manche Wurminfektionen involviert sein. In einer placebokontrollierten Studie an Patienten mit chronischem hohem Risiko für eine Wurminfektion zeigte sich ein geringer Anstieg der Infektionsrate unter Omalizumab, obgleich der Verlauf, die Schwere und das Ansprechen auf die Behandlung der Infektion unverändert waren. Die Häufigkeit der Wurminfektionen war im gesamten klinischen Programm, das nicht dafür ausgelegt war solche Infektionen zu erfassen, kleiner als 1 von 1.000 Patienten. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine Wurminfektion kann jedoch Vorsicht geboten sein, insbesondere bei Reisen in Gebiete mit endemischen Wurminfektionen. Wenn Patienten nicht auf die empfohlene Anti-Wurmbehandlung ansprechen, sollte ein Absetzen der Behandlung mit Xolair erwogen werden.

### Latex-empfindliche Personen

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

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

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

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

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

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Die überschaubare Menge an Daten über schwangere Frauen (zwischen 300 und 1.000 Schwangerschaftsverläufe), die auf einem Schwangerschaftsregister und Spontanberichten nach dem Inverkehrbringen basieren, zeigen keine Hinweise auf Fehlbildungen oder fötale/neonatale Toxizität. Eine prospektive Schwangerschafts-Registerstudie (EXPECT) an 250 schwangeren Frauen mit Asthma, die mit Xolair behandelt wurden, zeigte, dass die Prävalenz der wesentlichen kongenitalen Fehlbildungen zwischen EXPECT-Patientinnen und Asthma-Patientinnen allgemein (mittelschweres und schweres Asthma) vergleichbar war (8,1 % vs. 8,9 %). Die Interpretation der Daten kann aufgrund methodischer Einschränkungen, einschließlich einer geringen Stichprobengröße und eines nicht-randomisierten Designs, beeinträchtigt sein.

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

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

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

### Stillzeit

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

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

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

### Fertilität

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

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

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

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

### Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

In Tabelle 4 sind gemäß MedDRA Organklassen und Häufigkeiten die Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien in der mit Xolair behandelten gesamthaft überwachten Population auftraten. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Reaktionen, die nach der



Markteinführung gemeldet wurden, sind mit der Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) aufgeführt.

**Tabelle 4 Nebenwirkungen**

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems

Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4.

### Anaphylaxie

Anaphylaktische Reaktionen traten in klinischen Studien selten auf. Jedoch ergaben Daten nach der Markteinführung, basierend auf einer kumulativen Suche in der Sicherheitsdatenbank, eine Gesamtanzahl von 898 Anaphylaxie-Fällen. Basierend auf einer geschätzten Exposition von 566.923 Patientenbehandlungsjahren führt dies zu einer Melderate von ungefähr 0,20 %.

### Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)

In kontrollierten klinischen Studien und bei Interimsanalysen einer Beobachtungsstudie wurde ein numerisches Ungleichgewicht von ATEs beobachtet. Die Definition des kombinierten Endpunkts ATE beinhaltete Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Herzinfarkt, instabile Angina Pectoris und kardiovaskulären Tod (einschließlich Tod unbekannter Ursache). In der Abschlussanalyse der Beobachtungsstudie war die Rate an ATEs pro 1.000 Patientenjahren 7,52 (115/15.286 Patientenjahren) für mit Xolair behandelte Patienten und 5,12 (51/9.963 Patientenjahren) für Kontrollpatienten. In einer multivariaten Analyse lag unter Berücksichtigung der vorliegenden kardiovaskulären Grund-Risikofaktoren die Hazard-Ratio bei 1,32 (95%-Konfidenzintervall 0,91-1,91). In einer gesonderten gepoolten Analyse, die alle randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien mit einer Dauer von 8 Wochen oder länger einschloss, betrug die Rate für ATE pro 1.000 Patientenjahren 2,69 (5/1.856 Patientenjahren) bei mit Xolair behandelten Patienten und 2,38 (4/1.680 Patientenjahren) für Placebo-Patienten (Verhältnis der Häufigkeiten 1,13, 95%-Konfidenzintervall 0,24-5,71).

### Blutplättchen

In den klinischen Studien hatten wenige Patienten Blutplättchenzahlen unterhalb des Normalbereiches. Keine dieser Änderungen war mit dem Auftreten von Blutungen oder einem Abfall des Hämoglobins verbunden. Es ergab sich bei Menschen (Patienten älter als 6 Jahre) kein Muster einer anhaltenden Verringerung der Plättchenzahlen, wie dies bei Primaten beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.3), obwohl nach der Markteinführung einzelne Fälle von idiopathischer Thrombozytopenie, einschließlich schwerer Fälle, berichtet wurden.

### Parasitäre Infektionen

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

### Systemischer Lupus erythematodes

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über **das** nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 4.9 Überdosierung

Die maximal tolerierte Dosis von Xolair wurde nicht ermittelt. Intravenöse Einzeldosen bis zu 4.000 mg wurden Patienten verabreicht ohne Anzeichen von dosislimitierender Toxizität. Die höchste an Patienten kumulativ verabreichte Dosis betrug 44.000 mg über einen Zeitraum von 20 Wochen und dies führte zu keinen ungünstigen Akuteffekten.

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Omalizumab ist ein rekombinanter, aus DNA abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an das menschliche Immunglobulin E (IgE) bindet. Es handelt sich um einen IgG1<sub>kappa</sub>-Antikörper mit einem humanen Grundgerüst, dessen komplementaritätsbestimmende Regionen muriner Herkunft sind und an IgE binden.

#### Wirkmechanismus

Omalizumab bindet an IgE und verhindert somit die Bindung von IgE an den FcεRI (hochaffiner IgE-Rezeptor), wodurch die Menge an freiem IgE reduziert wird, das zum Auslösen der allergischen Kaskade verfügbar ist. Die Behandlung von atopischen Patienten mit Omalizumab führt zu einer merklichen Herabregulation der FcεRI-Rezeptordichte auf den Basophilen.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Xolair wurde in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie über 28 Wochen (Studie 1) nachgewiesen, die 419 Patienten mit schwerem allergischem Asthma

im Alter von 12-79 Jahren einschloss. Die Patienten hatten eine reduzierte Lungenfunktion ( $FEV_1$  40-80 % des Referenzwertes) und wiesen trotz einer Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen  $Beta_2$ -Agonisten eine schlechte Kontrolle der Asthma-Symptome auf. Geeignete Patienten hatten im letzten Jahr trotz einer kontinuierlichen Behandlung mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen  $Beta_2$ -Agonisten mehrere Asthma-Exazerbationen erfahren, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden nötig machten, oder wurden wegen einer schweren Asthma-Exazerbation hospitalisiert oder waren in einer Notfallambulanz. Xolair oder Placebo wurde subkutan verabreicht als Zusatz-Therapie zu >1.000 Mikrogramm Beclomethasondipropionat (oder Äquivalent) und einem lang wirkenden  $Beta_2$ -Agonisten. Erhaltungstherapien mit oralen Kortikoiden, Theophyllin und Leukotrien-Rezeptorantagonisten waren erlaubt (je 22 %, 27 % und 35 % der Patienten).

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

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

**Tabelle 5 Ergebnisse der Studie 1**

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

\* merkliche Verbesserung oder vollständige Kontrolle

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

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

In vier weiteren großen placebokontrollierten unterstützenden Studien mit einer Dauer von 28 bis 52 Wochen mit 1.722 Erwachsenen und Jugendlichen (Studien 3, 4, 5, 6) wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Xolair bei Patienten mit schwerem persistierendem Asthma untersucht. Die meisten Patienten waren ungenügend kontrolliert, erhielten jedoch weniger Begleitmedikation für Asthma als Patienten in Studie 1 oder 2. Die Studien 3-5 hatten Exazerbationen als primären Endpunkt, wogegen Studie 6 primär das Einsparen von inhalativen Kortikosteroiden ermittelte.

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

In Studie 6 waren signifikant mehr Patienten mit schwerem allergischen Asthma in der Lage, ohne Verschlechterung der Asthma-Kontrolle ihre Fluticason-Dosis auf  $\leq 500$  Mikrogramm/Tag zu reduzieren

(60,3 %), im Vergleich zur Placebo-Gruppe (45,8 %,  $p < 0,05$ ).

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

Ärztliche Gesamtbewertung der Wirksamkeit der Behandlung:

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

#### Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren

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

Studie 7 war eine placebokontrollierte Studie mit einer spezifischen Subgruppe (N=235) von Patienten nach derzeitiger Indikation, die mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden ( $\geq 500$   $\mu\text{g}$  Fluticason-Äquivalent/Tag) und langwirksamen Beta-Agonisten behandelt wurden.

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

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

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

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

Patientenbewertungen ihrer Lebensqualität gab es keine Unterschiede zwischen der Omalizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Omalizumab wurde an erwachsenen und jugendlichen Patienten mit allergischem Asthma untersucht.

### Resorption

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

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

### Verteilung

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

### Elimination

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

### Besondere Patientengruppen

#### Alter, ethnische Herkunft, Geschlecht, Body Mass Index

Die Pharmakokinetik von Xolair wurde in verschiedenen Populationen analysiert, um Effekte von demografischen Besonderheiten zu bewerten. Die Analyse dieser begrenzten Daten deuten darauf hin, dass keine Dosisanpassungen bezüglich Alter (6-76 Jahre), ethnischer Herkunft, Geschlecht oder Body Mass Index benötigt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Renale und hepatische Störungen

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

Formale Karzinogenitätsstudien wurden mit Omalizumab nicht durchgeführt.

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

L-Argininhydrochlorid  
L-Histidinhydrochlorid  
L-Histidin  
Polysorbat 20  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

15 Monate.

Die Dauer der Haltbarkeit bezieht mögliche Temperaturabweichungen mit ein. Das Produkt darf für eine Gesamtdauer von 4 Stunden bei 25°C aufbewahrt werden. Falls nötig, kann das Produkt in den



Kühlschrank zurückgelegt werden, um später verwendet zu werden. Aber dies darf nicht öfter als einmal gemacht werden.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).  
Nicht einfrieren.

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

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

0,5 ml Lösung in einer Fertigspritze, bestehend aus einem Glaskörper (Typ-I-Glas) mit eingeklebter Nadel (Edelstahl), einem Kolbenstopfen (Typ I) und einer Nadelschutzkappe.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Xolair 75 mg Injektionslösung steht als Fertigspritze zur einmaligen Anwendung zur Verfügung. Die Spritze sollte 20 Minuten vor der Injektion aus dem Kühlschrank genommen werden, damit sie Raumtemperatur annehmen kann.

##### Entsorgungsmaßnahme

Entsorgen Sie die benutzte Spritze unmittelbar in einem Behälter für spitze Gegenstände.

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Oktober 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Juni 2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

06/2019

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