

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Xolair® 150 mg Injektionslösung

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Injektionslösung.

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

**4. Klinische Angaben****4.1 Anwendungsgebiete**Allergisches Asthma

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

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

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)

Xolair wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder *in vitro* 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.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

Allergisches AsthmaDosierung

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 Tabelle 2 und Tabelle 3 auf Seite 2 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.

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

**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
≥ 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										
> 900–1000										
> 1000–1100										

VERABREICHUNG ALLE 2 WOCHEN  
SIEHE TABELLE 3

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

	Körpergewicht (kg)									
IgE Basiswert (I.E./ml)	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥ 30-100	VERABREICHUNG ALLE 4 WOCHEN SIEHE TABELLE 2									
> 100-200										
> 200-300										
> 300-400										
> 400-500						375	375	525	600	
> 500-600					375	450	450	600		
> 600-700		225			375	450	450	525		
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600			
> 900-1000	225	300	375	450	525	600				
> 1000-1100	225	300	375	450	600					
> 1100-1200	300	300	450	525	600	NICHT VERABREICHEN – Daten für eine Dosisempfehlung nicht verfügbar				
> 1200-1300	300	375	450	525						
> 1300-1500	300	375	525	600						

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).

#### Chronische spontane Urtikaria (csU)

##### Dosierung

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

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

Die Erfahrung aus klinischen Studien mit einer Langzeitbehandlung von mehr als 6 Monaten auf diesem Anwendungsgebiet ist begrenzt.

#### 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 Omalizumab durchgeführt. Da bei klinischen Dosen die Omalizumab-Clearance durch das retikulo-endotheliale 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 in der Behandlung von allergischem Asthma bei Kindern und Jugendlichen unter 6 Jah-

ren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xolair in der Behandlung von csU bei Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren ist nicht erwiesen.

##### Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung. Nicht intravenös oder intramuskulär anwenden.

Die Injektionen werden subkutan am Oberarm in der Deltoideus-Region verabreicht. Falls etwas gegen eine Applikation in der Deltoideus-Region spricht, können die Injektionen alternativ dazu in den Oberschenkel verabreicht werden.

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit der Selbstverabreichung von Xolair. Daher ist die Verabreichung nur durch medizinisches Fachpersonal vorgesehen (siehe Abschnitt 6.6 und auch im Abschnitt „Informationen für medizinisches Fachpersonal“ der Gebrauchsinformation).

#### 4.3 Gegenanzeigen

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

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen 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, immunkomplex-

vermittelten 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 auch nach einer längeren Behandlungsdauer eintreten. Die meisten dieser Reaktionen traten 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. Daher sollten immer Arzneimittel für die Behandlung einer anaphylaktischen Reaktion zum sofortigen Einsatz nach der Verabreichung von Xolair vorhanden sein. Die Patienten müssen darüber informiert werden, dass solche Reaktionen möglich sind und sofortige medizinische Behandlung erforderlich ist, wenn allergische Reaktionen auftreten. Anaphylaxie in der Vorgeschichte, die nicht im Zusammenhang mit Omalizumab stand, kann einen Risikofaktor für das Auftreten von Anaphylaxie nach Verabreichung von Xolair darstellen.

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

#### Allergisches Asthma

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.

#### Chronische spontane Urtikaria (csU)

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

#### Kinder und Jugendliche

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

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

#### Schwangerschaft

Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Omalizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen bezogen auf Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Omalizumab durchdringt die Plazentaschranke und das Gefährdungspotenzial für den Fetus ist nicht bekannt. Omalizumab wurde mit altersabhängiger Abnahme von Blutplättchen bei Primaten in Verbindung gebracht, mit einer höheren relativen Empfindlichkeit bei Jungtieren (siehe Abschnitt 5.3). Xolair darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob 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). Ein

Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Omalizumab darf nicht während der Stillzeit gegeben 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 separaten präklinischen Genotoxizitätsstudien keine genotoxischen Effekte beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

### **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**

#### Allergisches Asthma

#### 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 auf Seite 4 sind gemäß MedDRA Organklassen und Häufigkeiten die Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien in der mit Xolair behandelten gesamtthäft 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.

#### Chronische spontane Urtikaria (csU)

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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



Tabelle 4: Nebenwirkungen bei allergischem Asthma

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

\*: Sehr häufig bei Kindern im Alter von 6 bis &lt; 12 Jahren

\*\*: Bei Kindern im Alter von 6 bis &lt; 12 Jahren

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

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

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

333 Patienten bis zu 24 Wochen lang mit der 300 mg Dosis behandelt.

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

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

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

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit geordnet. Die jeweiligen Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen beruhen auf der folgenden Konvention: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bezüglich der Anwendungsgebiete allergisches Asthma und csU

In den klinischen Studien zur csU wurden keine relevanten Daten erfasst, die eine Abänderung der folgenden Abschnitte erforderlich machen würden.

Erkrankungen des Immunsystems

Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4.

Anaphylaxie

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

Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)

In kontrollierten klinischen Studien und bei Interimsanalysen einer Beobachtungsstudie wurde ein numerisches Ungleichgewicht von ATEs beobachtet. Die Definition des kombinierten Endpunkts ATE beinhaltete Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Herzinfarkt, instabile Angina Pectoris und kardiovaskulären Tod (einschließlich Tod unbekannter Ursache). In der Abschlussanalyse der Beobachtungsstudie war die Rate an ATEs pro 1.000 Patientenjahren 7,52 (115/15.286 Patientenjahre) für mit Xolair behandelte Patienten und 5,12 (51/9.963 Patientenjahre) für Kontrollpatienten. In einer multivariaten Analyse lag

unter Berücksichtigung der vorliegenden kardiovaskulären Grund-Risikofaktoren die Hazard-Ratio bei 1,32 (95%-Konfidenzintervall 0,91–1,91). In einer gesonderten gepoolten Analyse, die alle randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien mit einer Dauer von 8 Wochen oder länger einschloss, betrug die Rate für ATE pro 1.000 Patientenjahre 2,69 (5/1.856 Patientenjahre) bei mit Xolair behandelten Patienten und 2,38 (4/1.680 Patientenjahre) für Placebo-Patienten (Verhältnis der Häufigkeiten 1,13, 95%-Konfidenzintervall 0,24–5,71).

#### Blutplättchen

In den klinischen Studien 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 allergischen Patienten mit chronischem, höherem 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).

#### 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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel.: + 49 6103 77 0, Fax: + 49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

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

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

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, an-

dere 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.

#### Allergisches Asthma

##### Wirkmechanismus

Omalizumab bindet an IgE und verhindert somit die Bindung von IgE an den FcεRI (hochaffiner IgE-Rezeptor) auf Basophilen und Mastzellen, 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 an Patienten mit allergischem Asthma wurde der Serum-Spiegel an freiem IgE dosisabhängig innerhalb 1 Stunde nach der ersten Dosis reduziert und zwischen den Verabreichungen beibehalten. Ein Jahr nach Absetzen von Xolair kehrten die IgE-Spiegel zu den Werten vor der Behandlung zurück, wobei nach dem Auswaschen des Arzneimittels kein Rebound beobachtet wurde.

#### Chronische spontane Urtikaria (csU)

##### Wirkmechanismus

Omalizumab bindet an IgE und senkt die Menge an freiem IgE. Somit kommt es zur Herunterregulierung von IgE-Rezeptoren (FcεRI) auf den Zellen. Wie dies zu einer Linderung von csU-Symptomen führt, ist bislang noch nicht vollständig aufgeklärt.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei allergischem Asthma

##### 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<sub>1</sub> 40–80 % des Referenzwertes) und wiesen

trotz einer Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta<sub>2</sub>-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<sub>2</sub>-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<sub>2</sub>-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 asthmaproblembedingtes Aufsuchen einer Notfallambulanz (einschließlich Hospitalisierungen, Notfallambulanz und nicht geplante Arztbesuche) sowie Verbesserungen der ärztlichen Gesamtbewertung der Wirksamkeit der Behandlung, der Lebensqualität bezüglich Asthma (AQL), der Asthmasymptome und der Lungenfunktion.

In einer Subgruppenanalyse bei Patienten mit einem IgE-Gesamtwert ≥ 76 I.E./ml vor der Behandlung war ein klinisch relevanter Nutzen von 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 ≥ 76 I.E./ml mehr Patienten ein klinisch relevantes Ansprechen. Tabelle 6 auf Seite 6 beinhaltet die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie 1.

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,

Tabelle 6: 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 ≥ 0,5	60,8 %	47,8 %
p-Wert	0,008	

\* merkliche Verbesserung oder vollständige Kontrolle

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

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, place-

bokontrollierten 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 ( $\geq 500$  µg Fluticason-Äquivalent/Tag) und langwirksamen Beta-Agonisten behandelt wurden.

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei chronischer spontaner Urtikaria (csU)

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

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



**Tabelle 7: Veränderung des wöchentlichen Wertes für den Schweregrad des Juckreizes zwischen Studienbeginn und Woche 12; Studien 1, 2 und 3 (mITT-Population\*)**

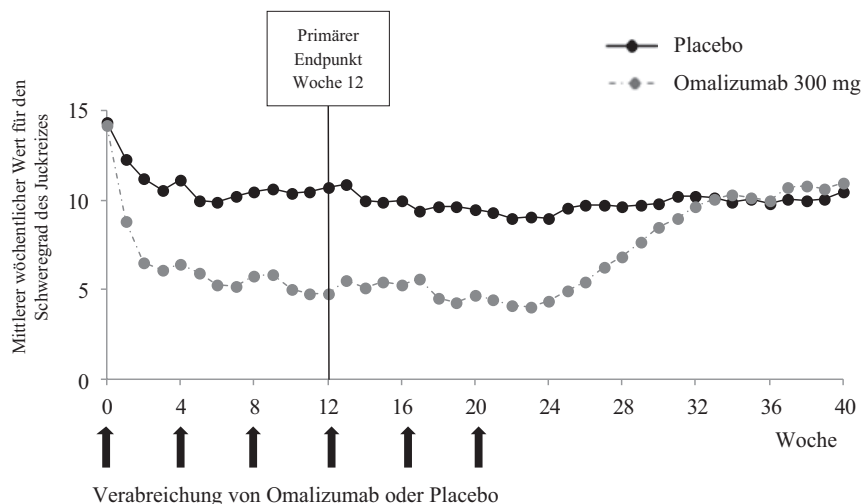
	Placebo	Omalizumab 300 mg
<b>Studie 1</b>		
N	80	81
Mittelwert (SD)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Veränderung der LS-Mittelwerte vs. Placebo <sup>1</sup>	-	-5,80
95%-KI für den Unterschied	-	-7,49, -4,10
P-Wert vs. Placebo <sup>2</sup>	-	< 0,0001
<b>Studie 2</b>		
N	79	79
Mittelwert (SD)	-5,14 (5,58)	-9,77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

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

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

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

<sup>2</sup> Der p-Wert wurde aus dem ANCOVA-t-Test abgeleitet.

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

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

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des wöchentlichen Wertes für den Schweregrad des Juckreizes zwischen Studienbeginn und Woche 12. Unter der 300 mg Dosierung reduzierte Omalizumab den wöchentlichen Wert für den Schweregrad des Juckreizes um 8,55 bis 9,77 ( $p < 0,0001$ ) im Vergleich zu einer Reduktion um 3,63 bis 5,14 unter Placebo (siehe Tabelle 7). Statistisch signifikante Ergebnisse wurden darüber hinaus bei den Responder-Raten für UAS7 ≤ 6 (in Woche 12) erhalten, die für die Behandlung mit 300 mg bei 52–66% ( $p < 0,0001$ ) lagen und somit im Vergleich

zu 11–19% in den Placebogruppen höher ausfielen. Ein vollständiges Ansprechen (UAS7 = 0) wurde bei 34–44% ( $p < 0,0001$ ) der Patienten, die mit 300 mg behandelt wurden erreicht, im Vergleich zu 5–9% der Patienten in den Placebogruppen. Patienten mit einer 300 mg-Behandlung erreichten den höchsten mittleren Anteil an angioödemfreien Tagen von Woche 4 bis Woche 12 (91,0–96,1%;  $p < 0,001$ ) verglichen mit der Placebogruppe (88,1–89,2%). In den Behandlungsgruppen mit 300 mg war eine stärkere mittlere Veränderung des allgemeinen DLQI zwischen Studienbeginn

und Woche 12 ( $p < 0,001$ ) zu verzeichnen als in den Placebogruppen; so zeigte sich in den Verumgruppen eine Verbesserung in einem Bereich von 9,7–10,3 Punkten, verglichen mit 5,1–6,1 Punkten in den entsprechenden Placebogruppen.

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

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

#### Wirksamkeit nach 24 Behandlungswochen

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

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

Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen zu einer wiederholten Behandlung von Patienten mit Omalizumab vor.

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

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

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

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

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

Verteilung

*In vitro* bildet Omalizumab mit IgE Komplexe von begrenzter Größe. Komplexe, die ausfallen, und Komplexe mit einem Molekulargewicht von mehr als einer Million Dalton wurden weder *in vitro* noch *in vivo* beobachtet. Populationspharmakokinetische Untersuchungen zeigten, dass die Verteilung von Omalizumab bei Patienten mit allergischen Asthma und Patienten mit csU vergleichbar war. Das scheinbare Verteilungsvolumen betrug bei Asthma-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 Ziel-liganden 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. Ein doppeltes Körpergewicht führte näherungsweise zu einer doppelten scheinbaren Clearance. Populationspharmakokinetische Simulationen ergaben, dass bei csU-Patienten die Serumeliminationshalbwertszeit von Omalizumab im Steady-State im Mittel bei 24 Tagen lag und die scheinbare Clearance im Steady-State bei einem 80 kg schweren Patienten 3,0 ml/kg/Tag betrug.

Besondere Patientengruppen

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

**Patienten mit csU:** Die Effekte demografischer Merkmale und sonstiger Faktoren auf die Omalizumab-Exposition wurden auf Grundlage der Populationspharmakokinetik beurteilt. Darüber hinaus wurden die Effekte von Kovariablen durch eine Analyse des Zusammenhangs zwischen den Konzentrationen von Omalizumab und dem klinischen Ansprechen beurteilt. Diese Analysen deuten darauf hin, dass bei csU-Patienten keine Dosisanpassung auf Grundlage von Alter (12–75 Jahre), ethnischer Herkunft, Geschlecht, Körpergewicht, Body Mass Index, IgE-Ausgangswert, Anti-FcεRI-Autoantikörpern oder einer gleichzeitigen Anwendung von H<sub>2</sub>-Antihistaminika oder LTRAs erforderlich ist.

Renale und hepatische Störungen

Es gibt keine Daten zur Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik bei Patienten mit allergischem Asthma oder csU und renalen und 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 Dosisstabelle) wurde von 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 betrugen 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**

1 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 Packungen mit 1) oder 10 (10 Packungen mit 1) Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Vermeiden Sie bis zum Abschluss der Injektion den Kontakt mit den Aktivierungsclips, damit ein vorzeitiges Umhüllen der Nadel mit dem Nadelschutz verhindert wird.

Verwendung der Spritze

1. Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach oben, ziehen Sie die Nadelschutzkappe vorsichtig von der Spritze und entsorgen Sie sie. Berühren Sie nicht die ungeschützte Nadel. Klopfen Sie dann mit Ihren Fingern vorsichtig gegen die Spritze, bis die Luftblase zum oberen Ende der Spritze aufsteigt. Drücken Sie den Kolben vorsichtig nach oben, um die Luftblase aus der Spritze zu drücken, ohne versehentlich Lösung auszustoßen.
2. Drücken Sie die Haut an der Injektionsstelle vorsichtig zusammen und stechen Sie die Nadel ein.



3. Halten Sie die Spritze an der Fingerauflage und drücken Sie den Kolben langsam soweit wie möglich hinein. Wenn Injektionslösung an der Injektionsstelle ausläuft, stechen Sie die Nadel tiefer ein.
4. Halten Sie den Kolben vollständig gedrückt und ziehen Sie die Nadel gerade aus der Injektionsstelle heraus.
5. Lassen Sie den Kolben vorsichtig los und lassen Sie den Nadelschutz automatisch die Nadel umhüllen.

**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  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

**8. Zulassungsnummern**

EU/1/05/319/008  
EU/1/05/319/009  
EU/1/05/319/010

**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**

Februar 2016

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

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

**12. Kontaktadresse in Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
90327 Nürnberg

**Hausadresse:**

Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
Telefon: (09 11) 273-0  
Telefax: (09 11) 273-12 653  
Internet/E-Mail: [www.novartis.de](http://www.novartis.de)

**Info-Service:**

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)  
Telefax: (09 11) 273-12 160



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt