

**Xolair**  
omalizumab

# IgE gezielt kontrollieren.<sup>1</sup>

Mit Xolair®. Zum Schutz Ihrer Patienten.\*\*



Seit 2020  
Schwere  
CRSwNP\*



Seit 2014  
Chronische  
spontane  
Urtikaria\*



Seit 2005  
Schweres  
IgE-Asthma\*



**BLOCK IgE**  
**UNLOCK LIFE\*\***

Bei schwer kontrollierbaren IgE-vermittelten Erkrankungen.

✓ Xolair® entfaltet seine Wirkkraft  
direkt am IgE<sup>1</sup>

✓ Xolair® verfügt über ein langjährig  
etabliertes Sicherheitsprofil<sup>1</sup>

✓ Xolair® kann die Lebensqualität Ihrer  
Patienten signifikant verbessern\*\*

\* Xolair® wird als Zusatztherapie zur Behandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schwerem allergischem Asthma (SAA) und unzureichender Symptomkontrolle trotz hoch dosierter inhalativer Kortikosteroide und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten angewendet. Xolair® wird als Zusatztherapie für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria (csU) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika angewendet. Xolair® wird als Zusatztherapie zu intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung für Patienten ab 18 Jahren mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), bei denen durch eine Therapie mit INCS keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt wird, angewendet.

\*\* Xolair® ermöglicht eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität für Patienten mit schwerem allergischem Asthma, chronischer spontaner Urtikaria und schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) (von  $p = 0,008$  bis  $p < 0,0001$ ).<sup>2,3,4</sup>

1. Fachinformation Xolair®. 2. Braunstahl GJ et al. *Resp Med* 2013; 107: 1141–51. 3. Finlay AY et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31(10): 1715–1721. 4. Gevaert P et al. *J Allergy Clin Immunol* 2020 Jun 7; S0091-6749(20)30752-1.

## Xolair® 75 mg/- 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

**Wirkstoff:** Omalizumab, humanisierter monoklonaler Antikörper (hergestellt durch rekombinante DNA-Technologie in e. Säugetier-Zelllinie aus d. Ovar d. chines. Hamsters [CHO]). **Zusatzung:** Jede Fertigspritze mit 0,5 ml/1 ml Inj.-lösung enthält 75 mg/150 mg Omalizumab. **Sonstige Bestandteile:** L-Argininhydrochlorid, L-Histidinhydrochlorid, L-Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Inj.-zwecke. **Anwend.:** *Allerg. Asthma:* Als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Erw., Jugendl. u. Kdm. (6 bis < 12 Jahre) mit schwerem persist. allerg. Asthma, d. einen positiven Hauttest od. *In-vitro*-Reaktivität gg. ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen u. unter häufigen Sympt. während d. Tages od. nächtlichem Erwachen leiden u. trotz tgl. Ther. mit hoch dosierten inhalat. Kortikosteroiden u. einem lang wirkenden inhalat. Beta<sub>2</sub>-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten. Erw. u. Jugendl. ab 12 Jahren müssen zusätzl. eine reduz. Lungenfunkt. (FEV<sub>1</sub> < 80 %) aufweisen. Nur für Pat. mit IgE-vermitteltem Asthma. *Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP):* Als Zusatztherapie zu intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandl. von Erw. (ab 18 Jahren) mit schwerer CRSwNP, bei denen durch eine Ther. mit INCS keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt wird. *Zusätzlich bei Xolair 150 mg Inj.-lösung: Chronische spontane Urtikaria (csU):* Als Zusatztherapie für d. Behandl. der csU bei Erw. u. Jugendl. (ab 12 Jahren) mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandl. mit H1-Antihistaminika. **Geg.-anz.:** Überempfindl. gg. d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandteile. Xolair ist nicht angezeigt zur Behandl. von akuten Asthma-Exazerbationen, akuten Bronchospasmen od. eines Status asthmaticus, bei Hyper-Immunglobulin-E-Syndrom od. allerg. bronchopulm. Aspergillose od. zur Vorbeug. von anaphylakt. Reakt., einschl. durch Nahrungsmittelallerg., atop. Dermatitis od. allerg. Rhinitis ausgelöster Anaphylaxien. Bei klin. Notwendigkeit kann d. Anwendung von Xolair während d. Schwangerschaft u. während d. Stillzeit in Betracht gezogen werden. **Nebenw.:** *Sehr häufig:* Fieber. Kopfschmerzen (bei Kdm. von 6-<12 Jahren). *Häufig:* Kopfschmerzen. Schmerzen im Oberbauch (bei Kdm. von 6-<12 Jahren). Arthralgie (Häufigk. nicht bekannt in Studien zu allerg. Asthma). Reakt. an der Inj.-stelle wie Schwell., Erythem, Schmerzen, Pruritus; *zusätzl. bei csU-Pat.:* Sinusitis. Infekt. d. oberen Atemwege. *Gelegentlich:* Pharyngitis. Synkope, Parästhesie, Schläfrigkeit, Schwindel (häufig in Studien zu Nasenpolypen). Orthostasesyndrom, Flush. Allerg. Bronchospasmus, Husten. Dyspeptische Anzeichen u. Sympt., Diarrhö, Übelkeit. Photosensibilität, Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus. Grippeähnll. Krankheitsbild, Anschwellen d. Arme, Gewichtszunahme, Müdigk. *Selten:* Parasitäre Infekt. Anaphylakt. Reakt., andere schwerwieg. allerg. Zustände, Bildung von Anti-Omalizumab-Antikörpern. Larynxödem. Angioödem. Systemischer Lupus erythematodes (SLE). *Nicht bekannt:* Idiopath. Thrombozytopenie einschl. schwerer Fälle. Serumkrankheit evtl. mit Fieber u. Lymphadenopathie. Allerg. granulomatöse Vasculitis (Churg-Strauss-Syndrom). Haarausfall. Muskelschmerzen, Gelenkschwell. **Verschreibungspflichtig. Weit. Hinweise:** Siehe Fachinformation. Stand: Juli 2020 (MS 08/2016).

Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg.

Tel.: (09 11) 273-0, Fax: (09 11) 273-12 653. [www.novartis.de](http://www.novartis.de)

# RABATTVERTRAG UND WIRTSCHAFTLICHKEIT

## Rabattvertragsabdeckung Xolair<sup>®</sup> zum Stand 01. Mai bei > 70 %\*

„Schließt eine Krankenkasse jedoch einen Rabattvertrag über ein bestimmtes Arzneimittel ab, übernimmt sie insoweit die Wirtschaftlichkeitsverantwortung; dem Arzt obliegt nur noch die Therapieverantwortung. [...] Er kann sich darauf verlassen, **dass die Verordnung eines rabattierten Arzneimittels im System der Gesetzlichen Krankenversicherung als wirtschaftlich gilt.**“

[www.aerztezeitung.de/ads/pdf/Stellungnahme\\_Nitz\\_Brandbriefe.pdf](http://www.aerztezeitung.de/ads/pdf/Stellungnahme_Nitz_Brandbriefe.pdf), Stand 11.09.2020.

„Obwohl die genauen Einsparungen der Krankenkasse bei der Abgabe von Rabattarzneimitteln nicht bekannt sind, **sind diese immer wirtschaftlicher als nicht rabattierte Präparate.**“

[www.deutschesarzneimittelportal.de/arzneimittel/aktuelle-rabattvertraege/](http://www.deutschesarzneimittelportal.de/arzneimittel/aktuelle-rabattvertraege/), Stand 11.09.2020.

\* Stand Lauersteuer 01. Mai 2021

Eine Liste der aktuellen  
Omalizumab-Rabattvertrags-  
kassen finden Sie hier:



[www.zusammen-gesund.de/  
xolair-rabatte](http://www.zusammen-gesund.de/xolair-rabatte)



# WEIL NASEN RIECHEN WOLLEN.

## Xolair® bei schwerer CRSwNP

- ✓ als Zusatztherapie zu INCS für Patienten ab 18 Jahren mit **schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)**, bei denen durch eine Therapie mit INCS keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt wird

**BLOCK IgE**  
**UNLOCK LIFE\***

### Zugelassene Indikationen:



schwere chronische  
Rhinosinusitis mit  
Nasenpolypen



chronische  
spontane  
Urtikaria



schweres  
IgE-vermitteltes  
Asthma



\* Xolair® ermöglicht eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität für Patienten mit schwerem allergischem Asthma, chronischer spontaner Urtikaria sowie schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen.<sup>1,2,3</sup>

1. Braunstahl GJ et al. Resp Med 2013; 107: 1141-51. 2. Finlay AY et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31(10): 1715-1721. 3. Gevaert P et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology (2020).

**Wirkstoff:** Omalizumab, humanisierter monoklonaler Antikörper (hergestellt durch rekombinante DNA-Technologie in e. Säugetier-Zelllinie aus d. Ovar d. chinesis. Hamsters [CHO]). **Zus.setzung:** Jede Fertigspritze mit 0,5 ml/1 ml Inj.-lösung enthält 75 mg/150 mg Omalizumab. **Sonstige Bestandteile:** L-Argininhydrochlorid, L-Histidinhydrochlorid, L-Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Inj.-zwecke. **Anwend.:** Allerg. Asthma: Als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Erw., Jugendl. u. Kdrn. (6 bis < 12 Jahre) mit schwerem persist. allerg. Asthma, d. einen positiven Hauttest od. *In-vitro*-Reaktivität gg. ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen u. unter häufigen Symp. während d. Tages od. nächtlichem Erwachen leiden u. trotz tgl. Ther. mit hoch dosierten inhalat. Kortikosteroiden u. einem lang wirkenden inhalat. Beta<sub>2</sub>-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten. Erw. u. Jugendl. ab 12 Jahren müssen zusätzl. eine reduz. Lungenfunkt. (FEV<sub>1</sub> < 80 %) aufweisen. Nur für Pat. mit IgE-vermitteltem Asthma. **Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP):** Als Zusatztherapie zu intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behand. von Erw. (ab 18 Jahren) mit schwerer CRSwNP, bei denen durch eine Ther. mit INCS keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt wird. **Zusätzlich bei Xolair 150 mg Inj.-lösung:** **Chronische spontane Urtikaria (csU):** Als Zusatztherapie für d. Behand. der csU bei Erw. u. Jugendl. (ab 12 Jahren) mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behand. mit H1-Antihistaminika. **Geg.-anz.:** Überempfindl. gg. d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandteile. Xolair ist nicht angezeigt zur Behand. von akuten Asthma-Exazerbationen, akuten Bronchospasmen od. eines Status asthmaticus, bei Hyper-IgE-syndrom od. allerg. bronchopulm. Aspergillose od. zur Vorbeug. von anaphylakt. Reakt., einschl. durch Nahrungsmittelallerg., atop. Dermatitis od. allerg. Rhinitis ausgelöster Anaphylaxien. Bei klin. Notwendigkeit kann d. Anwendung von Xolair während d. Schwangerschaft u. während d. Stillzeit in Betracht gezogen werden. **Nebenw.:** *Sehr häufig:* Fieber, Kopfschmerzen (bei Kdrn. von 6-<12 Jahren). *Häufig:* Kopfschmerzen, Schmerzen im Oberbauch (bei Kdrn. von 6-<12 Jahren), Arthralgie (Häufig, nicht bekannt in Studien zu allerg. Asthma). Reakt. an der Inj.-stelle wie Schwell., Erythem, Schmerzen, Pruritus; zusätzl. bei csU-Pat.: Sinusitis, Infekt. d. oberen Atemwege. *Gelegentlich:* Pharyngitis, Synkope, Parästhesie, Schläfrigkeit, Schwindel (häufig in Studien zu Nasenpolypen). Orthostasesyndrom, Flush, Allerg. Bronchospasmus, Husten, Dyspeptische Anzeichen u. Symp., Diarrhö, Übelkeit, Photosensibilität, Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus, Grippeähn. Krankheitsbild, Anschwellen d. Arme, Gewichtszunahme, Müdigk. Selten: Parasitäre Infekt. Anaphylakt. Reakt., andere schwerwieg. allerg. Zustände, Bildung von Anti-Omalizumab-Antikörpern. Larynxödem, Angioödem, Systemischer Lupus erythematodes (SLE). *Nicht bekannt:* Idiopath. Thrombozytopenie einschl. schwerer Fälle. Serumkrankheit evtl. mit Fieber u. Lymphadenopathie. Allerg. granulomatöse Vaskulitis (Churg-Strauss-Syndrom), Haarausfall, Muskelschmerzen, Gelenkschwell. **Verschreibungspflichtig. Weit. Hinweise:** Siehe Fachinformation. Stand: Juli 2020 (MS 08/20.16).

Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg. Tel.: (09 11) 273-0, Fax: (09 11) 273-12 653. www.novartis.de



Reduktion der Exazerbationsrate  
und Gabe oraler Kortikosteroide

**Xolair**  
omalizumab

# SHORT- AND LONG-TERM REAL-WORLD EFFECTIVENESS OF OMALIZUMAB IN SEVERE ALLERGIC ASTHMA: SYSTEMATIC REVIEW OF 42 STUDIES PUBLISHED 2008–2018<sup>1</sup>

MacDonald KM, et al. 2019<sup>1</sup>

## HINTERGRUND UND RATIONALE

- Omalizumab ist in der EU als Zusatztherapie bei Patienten mit schwerem unkontrolliertem IgE-vermitteltem Asthma ab einem Alter von 6 Jahren zugelassen\*
- Ein im Jahr 2016 veröffentlichtes systematisches Review, das 24 *Real-World*-Studien aus dem Zeitraum 2008–2015 analysierte, bestätigte über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren die Wirksamkeit von Omalizumab unter Alltagsbedingungen<sup>2</sup>
- Aktualisierung und Erweiterung sind nötig, da seither 18 weitere *Real-World*-Studien erschienen sind (Gegenstand der Publikation)
- Ziel der Studie: Analyse der Kurz- (bis zu 1 Jahr) und Langzeitwirksamkeit (bis zu 4 Jahre) von Omalizumab basierend auf den Ergebnissen von 42 *Real-World*-Studien

## STUDIENDESIGN

- Literaturrecherche unter Einsatz der PubMed-, Embase- und Cochrane-Library-Datenbanken
- Kriterien für den Einschluss der Studien
  - Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren mit schwerem allergischem Asthma, die mit Omalizumab behandelt wurden
  - Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden Parameter: FEV<sub>1</sub>, Exazerbationen, Asthma-Symptome, ACT, ACQ, AQLQ, EQ-5D, GINA, GETE, Hospitalisierung, Einsatz begleitender Asthma-Behandlung, Sicherheit
  - Beobachtungsstudien als Volltextartikel

- Analysierte Studien aus dem Zeitraum 2008–2018
  - 42 *Real-World*-Studien (Erwachsene: 30 Studien, Jugendliche/Erwachsene: 12 Studien)
  - 9.377 Patienten
  - 35 Länder (25 Europa, 5 Asien-Pazifik, 3 Nordamerika, 2 Südamerika)
- Untersuchte Zeitpunkte und Zeiträume
  - 16 Wochen, 5–9 Monate, 12 Monate, 23–32 Monate, ≥ 36 Monate

## ERGEBNISSE

- Bestätigung der Wirksamkeit von Omalizumab über einen Zeitraum von bis zu 4 Jahren (Abb. A)
  - Starke Hinweise für Kurz- (bis zu 1 Jahr) und Langzeitwirksamkeit (bis zu 4 Jahre)
  - Neue Hinweise für Langzeitwirksamkeit weit über 4 Jahre hinaus
- Omalizumab führte zu einer Verbesserung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>), der Asthma-Kontrolle (ACT) und der Lebensqualität (AQLQ) sowie einer Reduktion der Exazerbationen, Hospitalisierungen und einem Absetzen oder einer Reduktion von ICS und OCS (Abb. A)



## Reduktion der Exazerbationsrate und Gabe oraler Kortikosteroide

### A AUSWIRKUNGEN EINER OMALIZUMAB-THERAPIE IM VERGLEICH ZU BASELINE

	Studien	Patienten	Veränderung zu Baseline, %	Spanne, %
<b>FEV<sub>1</sub>, % vorhergesagt</b>				
12 Monate	11	1.814	12,4	0–51
23–32 Monate	7	1.508	8,5	0,1–44
≥ 36 Monate	8	305	26,0	19–42
<b>Exazerbationen, % Patienten</b>				
12 Monate	6	5.567	-38,4	-30--90
23–32 Monate	-	-	-	-
≥ 36 Monate	4	165	-60	-29--90
<b>ACT-Wert, Punkte</b>				
12 Monate	10	1.700	44,5	23–77
23–32 Monate	6	1.271	45,7	39–90
≥ 36 Monate	7	260	55,6	24–109
<b>Hospitalisierung, Ereignisse/Jahr/Patient</b>				
12 Monate	8	1.753	-76,1	-34--86
23–32 Monate	2	1.191	-81,8	-67--86
≥ 36 Monate	4	106	-81,1	-71--100
<b>AQLQ-Wert, Punkte</b>				
12 Monate	4	1.372	28,4	21–55
23–32 Monate	-	-	-	-
≥ 36 Monate	2	951	20,2	16–170
<b>ICS-Einsatz, % Patienten; abgesetzt, Dosisreduktion</b>				
12 Monate	2	749	-48,1	-17--49
23–32 Monate	4	395	-57,2	-8--100
≥ 36 Monate	-	-	-	-
<b>OCS-Einsatz, % Patienten; abgesetzt, Dosisreduktion</b>				
12 Monate	6	1.099	-57,7	-27--76
23–32 Monate	4 <sup>#</sup>	1.340	-53,1	-12--81
≥ 36 Monate	5	160	-83,1	-51--100

<sup>#</sup>Follow-up-Spanne von 20–24 Monaten

Abb. A: Veränderung ausgewählter Parameter unter Omalizumab-Therapie im Vergleich zu Baseline; modifiziert nach MacDonald et al. 2019.

### FAZIT

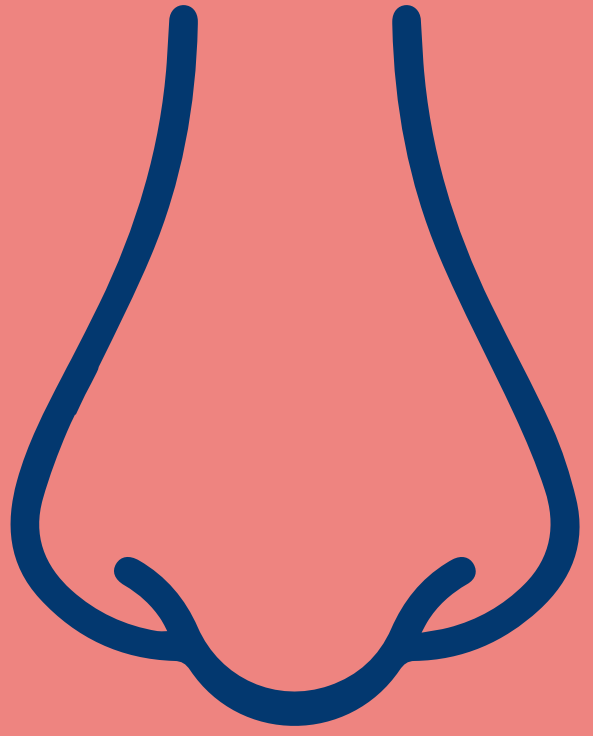
Bestätigung der guten Wirksamkeit von Omalizumab unter Alltagsbedingungen – Omalizumab verbesserte sowohl schnell, bereits nach 16 Wochen, als auch langanhaltend, über einen Zeitraum von bis zu 4 Jahren, die Asthma-Kontrolle sowie Lebensqualität und machte ein Absetzen oder eine Reduktion von ICS und OCS möglich.

ACQ: Asthma Control Questionnaire, AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire, ACT: Asthma-Kontrolltest, EQ-5D: Euro Quality of Life 5 Dimension, FEV<sub>1</sub>: Einsekundenkapazität, GETE: Global Evaluation of Treatment Effectiveness, GINA: Global Initiative for Asthma, ICS: inhalative Kortikosteroide, IgE: Immunglobulin E, OCS: orale Kortikosteroide

\*Xolair® ist in der EU als Zusatztherapie zur verbesserten Asthma-Kontrolle bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit schwerem persistierendem IgE-vermitteltem Asthma zugelassen – gekennzeichnet durch einen positiven Hauttest oder *In-vitro*-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen, durch eine reduzierte Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> <80%, Kriterium nur für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren), durch häufige Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen und mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen trotz Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem langwirkenden inhalativen Beta2-Agonisten.

1. MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, et al. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008–2018. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15(5):553–69. 2. Abraham I, Alhossan A, Lee CS, et al. 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy* 2016;71:593–610

**Xolair® 75 mg/- 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Wirkstoff:** Omalizumab, humanisierter monoklonaler Antikörper (hergestellt durch rekombinante DNA-Technologie in e. Säugtier-Zelllinie aus d. Ovar d. chines. Hamsters [CHO]). **Zusatzung:** Jede Fertigspritze mit 0,5 ml/1 ml Inj.-lösung enthält 75 mg/150 mg Omalizumab. **Sonstige Bestandteile:** L-Argininhydrochlorid, L-Histidinhydrochlorid, L-Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Inj.-zwecke. **Anwend.:** Allerg. Asthma: Als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Erw., Jugendl. u. Kdrn. (6 bis < 12 Jahre) mit schwerem persist. allerg. Asthma, d. einen positiven Hauttest od. *In-vitro*-Reaktivität gg. ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen u. unter häufigen Sympt. während d. Tages od. nächtlichem Erwachen leiden u. trotz tgl. Ther. mit hoch dosierten inhalat. Kortikosteroiden u. einem lang wirkenden inhalat. Beta<sub>2</sub>-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten. Erw. u. Jugendl. ab 12 Jahren müssen zusätzl. eine reduz. Lungenfunkt. (FEV<sub>1</sub> <80 %) aufweisen. Nur für Pat. mit IgE-vermitteltem Asthma. **Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP):** Als Zusatztherapie zu intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandl. von Erw. (ab 18 Jahren) mit schwerer CRSwNP, bei denen durch eine Ther. mit INCS keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt wird. **Zusätzlich bei Xolair 150 mg Inj.-lösung: Chronische spontane Urtikaria (csU):** Als Zusatztherapie für d. Behandl. der csU bei Erw. u. Jugendl. (ab 12 Jahren) mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandl. mit H1-Antihistaminika. **Geg.-anz.:** Überempfindl. gg. d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandteile. Xolair ist nicht angezeigt zur Behandl. von akuten Asthma-Exazerbationen, akuten Bronchospasmen od. eines Status asthmaticus, bei Hyperimmunglobulin-E-Syndrom od. allerg. bronchopulm. Aspergillose od. zur Vorbeug. von anaphylakt. Reakt., einschl. durch Nahrungsmittelallerg., atop. Dermatitis od. allerg. Rhinitis ausgelöster Anaphylaxien. Bei klin. Notwendigkeit kann d. Anwendung von Xolair während d. Schwangerschaft u. während d. Stillzeit in Betracht gezogen werden. **Nebenw.:** Sehr häufig: Fieber, Kopfschmerzen (bei Kdrn. von 6–<12 Jahren). Häufig: Kopfschmerzen, Schmerzen im Oberbauch (bei Kdrn. von 6–<12 Jahren), Arthralgie (Häufigk. nicht bekannt in Studien zu allerg. Asthma), Reakt. an der Inj.-stelle wie Schwell., Erythem, Schmerzen, Pruritus, zusätzl. bei csU-Pat.: Sinusitis, Infekt. d. oberen Atemwege. Gelegentlich: Pharyngitis, Synkope, Parästhesie, Schläfrigkeit, Schwindel (häufig in Studien zu Nasenpolypen). Häufig: Kopfschmerzen, Schmerzen im Oberbauch (bei Kdrn. von 6–<12 Jahren), Arthralgie (Häufigk. nicht bekannt in Studien zu allerg. Asthma), Reakt. an der Inj.-stelle wie Schwell., Erythem, Schmerzen, Pruritus, zusätzl. bei csU-Pat.: Sinusitis, Infekt. d. oberen Atemwege. Gelegentlich: Pharyngitis, Synkope, Parästhesie, Schläfrigkeit, Schwindel (häufig in Studien zu Nasenpolypen). Orthostasesyndrom, Flush, Allerg. Bronchospasmus, Husten, Dyspeptische Anzeichen u. Sympt., Diarrhö, Übelkeit, Photosensibilität, Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus, Grippeähn. Krankheitsbild, Anschwellen d. Arme, Gewichtszunahme, Müdigk. Seltener: Parasitäre Infekt. Anaphylakt. Reakt., andere schwerwie. allerg. Zustände, Bildung von Anti-Omalizumab-Antikörpern. Larynxödem. Angioödem. Systemischer Lupus erythematoses (SLE). Nicht bekannt: Idiopath. Thrombozytopenie einschl. schwerer Fälle. Serumkrankheit evtl. mit Fieber u. Lymphadenopathie. Allerg. granulomatöse Vaskulitis (Churg-Strauss-Syndrom). Haarausfall, Muskelschmerzen, Gelenkschwell. **Verschreibungspflichtig. Weit. Hinweise:** Siehe Fachinformation. Stand: Juli 2020 (MS 08/20.16).



**SNOT-22**

# **Fragebogen zur Bewertung sinunasaler Beschwerden**



## Fragebogen zur Bewertung sinunasaler Beschwerden (SNOT-22)

Nachfolgend finden Sie eine Liste von Symptomen und sozialen/emotionalen Auswirkungen Ihrer Rhinosinusitis. Es gibt bei den folgenden Fragen keine richtigen oder falschen Antworten – nur Sie können uns diese Informationen liefern. Bitte geben Sie für die jeweiligen Beschwerden die entsprechende Intensität in den letzten **14 Tagen** an. Vielen Dank für Ihre Teilnahme. Fragen Sie jederzeit gerne nach, wenn Sie Hilfe benötigen.

<b>1</b>	Keine Beschwerden	Minimale Beschwerden	Leichte oder schwache Beschwerden	Mittelstarke Beschwerden	Starke Beschwerden	Schlimmstmögliche Beschwerden	5 wichtigste Punkte
<b>1. Drang zum Schnäuzen</b>	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
<b>2. Verstopfte Nase</b>	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
<b>3. Niesen</b>	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
<b>4. Laufende Nase</b>	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
<b>5. Husten</b>	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
<b>6. Sekretfluss in den Rachen</b>	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
<b>7. Dickes schleimiges Nasensekret</b>	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
<b>8. Druck auf dem Ohr</b>	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
<b>9. Schwindelgefühl</b>	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
<b>10. Ohrenschmerzen</b>	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
<b>11. Schmerzen oder Druckgefühl im Gesichtsbereich</b>	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
<b>12. Verminderter Geruchs-/ Geschmackssinn</b>	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
<b>13. Probleme beim Einschlafen</b>	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
<b>14. Nächtliches Aufwachen</b>	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
<b>15. Kein erholsamer Schlaf</b>	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
<b>16. Müdigkeit beim Aufwachen</b>	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
<b>17. Erschöpfung</b>	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
<b>18. Verminderte Produktivität</b>	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
<b>19. Verminderte Konzentrations- fähigkeit</b>	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
<b>20. Frustration/Unruhe/Reizbarkeit</b>	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
<b>21. Traurigkeit</b>	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
<b>22. Verlegenheit</b>	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>

**2** Bitte markieren Sie die Punkte, welche Ihre Gesundheit am stärksten beeinträchtigen (bis zu 5 Punkte) \_\_\_\_\_ ↗





## KONTAKTMÖGLICHKEIT BEI FRAGEN

Haben Sie medizinische Fragen zu Novartis-Produkten oder Ihrer Erkrankung, die mit Novartis-Produkten behandelt wird, so kontaktieren Sie uns, den Medizinischen InfoService der Novartis Pharma, gerne unter:

**Tel.:** 0911-27312100\*

**Fax:** 0911-27312160

**E-Mail:** [infoservice.novartis@novartis.com](mailto:infoservice.novartis@novartis.com)

**Web:** [www.infoservice.novartis.de](http://www.infoservice.novartis.de)

**Live-Chat:** [www.chat.novartis.de](http://www.chat.novartis.de)

\* Mo.-Fr. von 08:00 bis 18:00 Uhr



## Indikationsstellung zur Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP; Polyposis nasi) mit Omalizumab<sup>1</sup>

<sup>1</sup> nach Klimek L. et al.: Positionspapier Anwendung von Biologika bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) im deutschen Gesundheitssystem von AeDA und DGHNOKHC: Omalizumab, LRO 2021

### Allgemeine Daten:

Name: ..... Vorname: ..... Geburtsdatum: .....  
Geschlecht:  weiblich  männlich

Datum der Basisuntersuchung: .....

#### Diagnose:

schwere CRSwNP, seit .....

#### Indikation (ICD-10: Mehrfachnennung möglich):

- J33.1: Polyposis nasi deformans  
 J33.8: Sonstige Polypen der Nasennebenhöhlen  
 J33.9: Nasenpolyp, nicht näher bezeichnet

### Eignungskriterien:

Gemäß des Positionspapiers *Anwendung von Biologika bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) im deutschen Gesundheitssystem*<sup>1</sup> besteht die Indikation zur Behandlung mit Omalizumab/Xolair® für Patienten, bei denen nachfolgende Kriterien erfüllt sind:

- |  |                               |  |
|--|-------------------------------|--|
| Alter ≥ 18 Jahre                       | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja                            |
| Diagnose schwere CRSwNP (ICD10 s.o.)   | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja                            |
| Aktuelle Behandlung mit INCS           | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Wirkstoff: .....          |
| Einschränkung der Lebensqualität (QoL) | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, ggf. SNOT-22 Score: ..... |

### Indikationsstellung, wenn ALLE 4 Punkte erfüllt sind

#### Weitere Eignungskriterien:

- |   |                               |  |
|---|-------------------------------|--|
| Vorbehandlung mit systemischen GKS:   | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, ca. _____ mal in den letzten 5 Jahren, zuletzt: _____<br>Wirkstoff: _____, Dosis _____ mg,<br>über _____ Tage |
| NNH-Operationen:  | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, insgesamt: _____, davon in den letzten 10 Jahren: _____,<br>zuletzt: _____                                    |
| Nachweis / Hinweis auf eine zugrundeliegende Typ-2-Inflammation (Blut-EOS, Gesamt-IgE): | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja  |
| Nasaler Polypen-Score ≥ 4 von 8   | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, NPS: _____  |
| Kontraindikationen für NNH-Operation trotz gegebener OP-Indikation:                     | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja  |
| Beidseitige Polyposis nasi:   | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja  |
| Nachweis signifikante Riechstörung:   | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja,<br>Sniffin' Sticks Score: _____<br>UPSIT Score: _____<br>anderer Riechtest: _____                             |
| Bekanntes Asthma bronchiale:  | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Schweregrad: _____ / ACT-Score: _____   |
| Bekanntes chronisch-spontane Urtikaria (csU):   | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja  |
| Bekanntes ASS-Intoleranz-Syndrom (N-ERD, M. Samter):                                    | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja  |
| Ausschluss anderer Differentialdiagnosen (wie z.B. Mukozelen; Mukoviszidose etc.):      | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja  |

Sonstiges (z.B. relevante Begleiterkrankungen etc.): .....

### Indikation ist gegeben: Nein Ja

Serum-IgE (I.E./ml): \_\_\_\_\_ Körpergewicht (kg): \_\_\_\_\_  Alle 2 Wochen  Alle 4 Wochen Datum der ersten Applikation: \_\_\_\_\_  
Errechnete Xolair®-Dosis: \_\_\_\_\_ mg (vgl. Dosierungstabelle) \_\_\_\_\_  
Chargenr.: \_\_\_\_\_

Datum: ..... Unterschrift: .....

CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen // INCS: Intranasale Corticosteroids // sGKS: systemische Glukokortikosteroide // UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test // N-ERD: Non-steroidal anti-inflammatory Drugs // QoL: Quality of Life

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xolair® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

**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 in einer Fertigspritze (Injektion).

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

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Allergisches Asthma

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

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

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)

Xolair wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder *In-vitro*-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 Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

Xolair wird als Zusatztherapie zu intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen (ab 18 Jahren) mit schwerer CRSwNP angewendet, bei denen

durch eine Therapie mit INCS keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt wird.

Chronische spontane Urtikaria (csU)

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

Dosierung

Allergisches Asthma und chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

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

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

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

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

Allergisches Asthma

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

**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

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

**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	VERABREICHUNG ALLE 4 WOCHEN SIEHE TABELLE 2									
> 200-300	VERABREICHUNG ALLE 4 WOCHEN SIEHE TABELLE 2									
> 300-400	VERABREICHUNG ALLE 4 WOCHEN SIEHE TABELLE 2									
> 400-500	VERABREICHUNG ALLE 4 WOCHEN SIEHE TABELLE 2									
> 500-600	VERABREICHUNG ALLE 4 WOCHEN SIEHE TABELLE 2									
> 600-700	VERABREICHUNG ALLE 4 WOCHEN SIEHE TABELLE 2									
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600	600	600
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600	600	600	600
> 900-1000	225	300	375	450	525	600	600	600	600	600
> 1000-1100	225	300	375	450	600	600	600	600	600	600
> 1100-1200	300	300	450	525	600	600	600	600	600	600
> 1200-1300	300	375	450	525	600	600	600	600	600	600
> 1300-1500	300	375	525	600	600	600	600	600	600	600

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

Abschnitt 5.1, Ärztliche Gesamtbewertung der Wirksamkeit der Behandlung).

### Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

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

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

Ein Absetzen der Behandlung 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 Tabelle 2 auf Seite 1 und Tabelle 3).

### Chronische spontane Urtikaria (csU)

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

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

Die Erfahrung aus klinischen Studien mit einer Langzeitbehandlung 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 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 in der Behandlung von allergischem Asthma bei Patienten unter 6 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xolair in der Behandlung von CRSwNP bei Patienten unter 18 Jahren sind nicht erwiesen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xolair in der Behandlung von csU bei Patienten unter 12 Jahren sind nicht erwiesen.

#### Art der Anwendung

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

Dosen von mehr als 150 mg (Tabelle 1 auf Seite 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 korrek-

ten Injektionstechnik und dem Erkennen von frühen Anzeichen und Symptomen schwererer 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

#### Rückverfolgbarkeit

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

#### 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 von allergischem Asthma oder CRSwNP 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 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, CRSwNP 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) vor-

handen. 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 Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)**

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

**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**

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).



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

<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 Knochenkrankungen</b>	
Häufig	Arthralgie†
Selten	Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
Nicht bekannt	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

# : Häufig in Studien zu Nasenpolypen

† : Häufigkeit nicht bekannt in Studien zu allergischem Asthma

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 ge-

stille 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

Allergisches Asthma und chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

#### Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

In Tabelle 4 sind gemäß MedDRA Organklassen und Häufigkeiten die Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien in der mit Xolair behandelten gesamthaft überwachten Population mit allergischem Asthma und CRSwNP auftraten. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000). Reaktionen, die nach der Markteinführung gemeldet wurden, sind mit der Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) aufgeführt.

#### Chronische spontane Urtikaria (csU)

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Eine separate Tabelle (Tabelle 5) zeigt die Nebenwirkungen in der Indikation csU infolge von Unterschieden in der 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 ≥ 1% der Patienten in jeder Behandlungsgruppe auftraten und ≥ 2% häufiger in den Omalizumab-Behandlungsgruppen beobachtet wurden als unter Placebo (nach medizinischer Auswertung)), die in den drei zusammengefassten Phase-III-Studien unter 300 mg verzeichnet wurden. Die aufgelisteten Nebenwirkungen sind in zwei Gruppen unterteilt: Nebenwirkungen, die während des 12-wöchigen bzw. des 24-wöchigen Behandlungszeitraums registriert wurden.

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems

Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4.

Anaphylaxie

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

Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)

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

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

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

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, 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 erythematoses

In klinischen Studien und nach der Markteinführung wurden Fälle von systemischem Lupus erythematoses (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 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, 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.

Allergisches Asthma und chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

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. Die Behandlung mit Xolair hemmt die IgE-vermittelte Entzündung, belegt durch eine reduzierte Anzahl an Blut- und Gewebe-Eosinophilen und reduzierte Entzündungsmediatoren, einschließlich IL-4, IL-5 und IL-13 durch angeborene, adaptive und Nicht-Immunzellen.

### Pharmakodynamische Wirkungen Allergisches Asthma

Die *In-vitro*-Histamin-Freisetzung aus Basophilen, die von mit 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 Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

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

### Chronische spontane Urtikaria (csU)

#### Wirkmechanismus

Omalizumab 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

#### Allergisches Asthma

#### Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Xolair wurde in einer doppelblinden placebo-kontrollierten Studie über 28 Wochen

**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

(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 asthmabedingtes Aufsuchen einer Notfallambulanz (einschließlich Hospitalisierungen, Notfallambulanz und nicht geplante Arztbesuche) sowie Verbesserungen der ärztlichen Gesamtbewertung der Wirksamkeit der Behandlung, der Lebensqualität bezüglich Asthma (AQL), der Asthmasymptome und der Lungenfunktion.

In einer Subgruppenanalyse bei Patienten mit einem IgE-Gesamtwert ≥ 76 I.E./ml vor der Behandlung war ein klinisch relevanter Nutzen von 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 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, 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 allergischem Asthma in der Lage, ohne Verschlechterung der Asthma-Kontrolle ihre Fluticason-Dosis auf ≤ 500 Mikrogramm/Tag zu reduzieren (60,3%), im Vergleich zur Placebo-Gruppe (45,8 %, p < 0,05).

Die Lebensqualität wurde mit Hilfe des asthmabezogenen Lebensqualitäts-Frage-

bogens 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 (≥ 500 µg Fluticason-Äquivalent/Tag) und langwirksamen Beta-Agonisten behandelt wurden.

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

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

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

Die Omalizumab-Gruppe zeigte am Ende der 52-wöchigen Behandlung eine größere Abnahme des Gebrauchs von Beta-Agonis-

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

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

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

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

**Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xolair wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien an Patienten mit CRSwNP untersucht (Tabelle 8 auf Seite 8). Die Patienten erhielten Xolair oder Placebo subkutan alle 2 oder 4 Wochen (siehe Abschnitt 4.2). Alle Patienten erhielten während der gesamten Studie eine intranasale Mometason-Hintergrundtherapie. Ein vorheriger chirurgischer Eingriff an der Nasenhöhle oder den Nasennebenhöhlen oder die vorherige Behand-

lung mit systemischen Kortikosteroiden war für den Einschluss in die Studien nicht erforderlich. Die Patienten erhielten 24 Wochen lang Xolair oder Placebo, gefolgt von einer 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase. Demografische Angaben und Charakteristika zu Studienbeginn, einschließlich allergischer Komorbiditäten, sind in Tabelle 7 beschrieben.

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

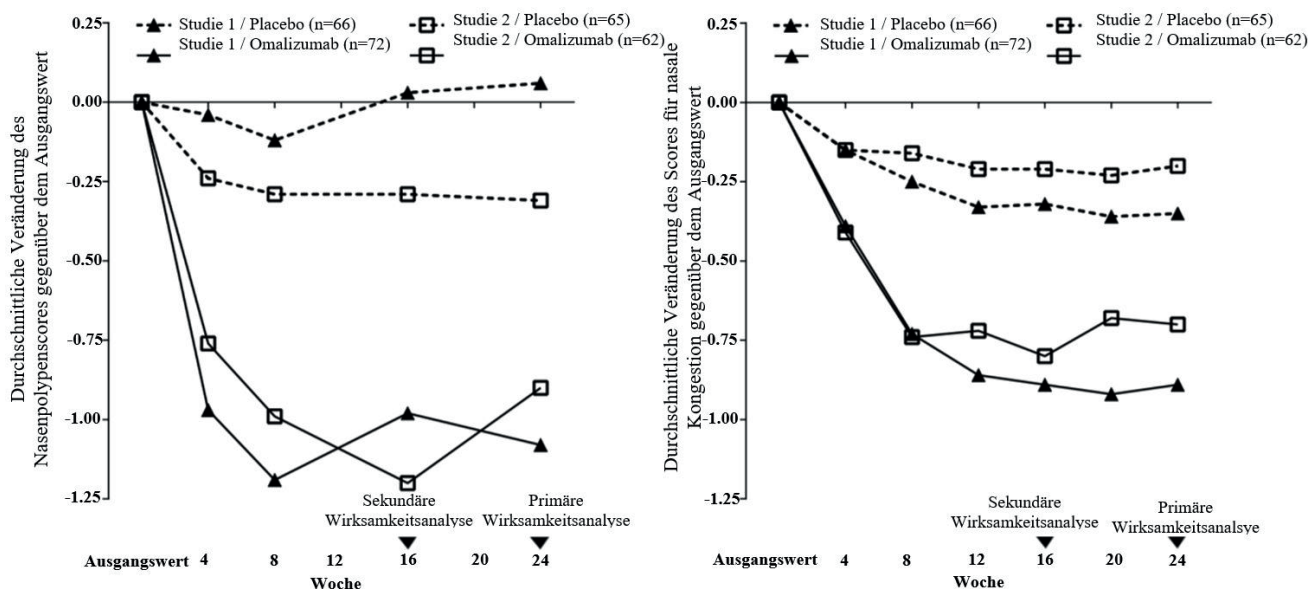
In einer präspezifizierten gepoolten Analyse der Notfallbehandlung (systemische Kortikosteroide für ≥ 3 aufeinander folgende Tage oder nasale Polypektomie) während der 24-wöchigen Behandlungsdauer war der Anteil der Patienten, die eine Notfallbehandlung benötigten, bei Xolair im Vergleich zu Placebo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

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

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

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

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





Chronische spontane 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 ≥ 65 Jahre; 259 Männer und 716 Frauen). Alle Patienten mussten an den 7 Tagen vor der Randomisierung eine unzureichende Symptomkontrolle aufweisen, trotz Anwendung eines Antihistaminikums während mindestens 2 vorangegangener Wochen. Als unzureichend wurde ein wöchentlicher Urtikaria-Aktivitäts-Wert (UAS7; Bereich 0–42) von ≥ 16 und ein wöchentlicher Wert für den Schweregrad des Juckreizes (der eine Komponente des UAS7 darstellt; Bereich 0–21) von ≥ 8 eingestuft.

In den Studien 1 und 2 wiesen die Patienten einen mittleren wöchentlichen Wert für den Schweregrad des Juckreizes zwischen 13,7 und 14,5 zu Studienbeginn sowie einen mittleren UAS7-Wert von 29,5 bzw. 31,7 auf. Patienten in der Sicherheitsstudie 3 zeigten zu Studienbeginn einen mittleren wöchentlichen Wert für den Schweregrad des Juckreizes von 13,8 und einen mittleren UAS7-Wert von 31,2. Die Patienten aller drei Studien gaben an, vor Aufnahme in die Studie im Durchschnitt 4 bis 6 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.

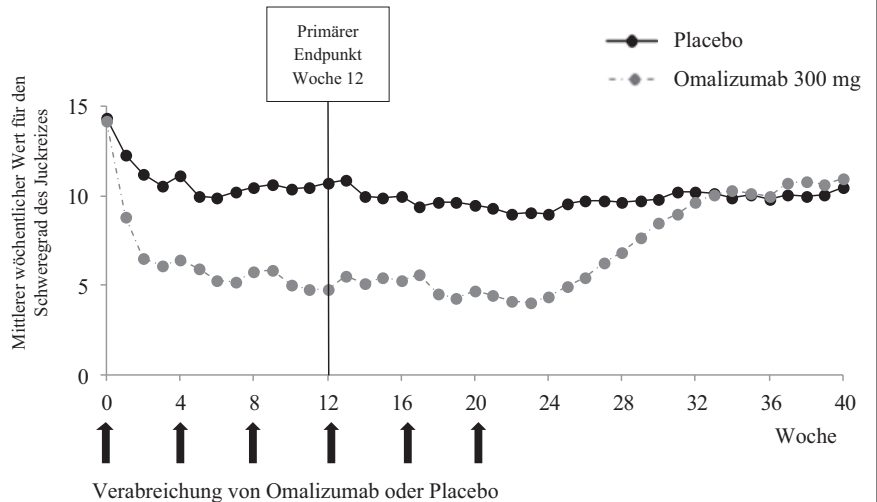
Der primäre Endpunkt war die Veränderung des wöchentlichen Wertes für den Schweregrad des Juckreizes zwischen Studienbeginn und Woche 12. Unter der 300 mg Dosierung reduzierte Omalizumab den wöchentlichen Wert für den Schweregrad des Juckreizes um 8,55 bis 9,77 ( $p < 0,0001$ ) im Vergleich zu einer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

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

	Placebo	Omalizumab 300 mg
<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 2 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

che 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 2 zeigt die mittleren wöchentlichen Werte für den Schweregrad des Juckreizes im Zeitverlauf in Studie 1. Die mittlere

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  $\leq$  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  $\leq$  6.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

### Resorption

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

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

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

### Verteilung

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

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

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

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

#### Patienten mit csU

Die Effekte demografischer Merkmale und sonstiger Faktoren auf die Omalizumab-Exposition wurden auf Grundlage der Populationspharmakokinetik beurteilt. Darüber hinaus wurden die Effekte von Kovariablen durch eine Analyse des Zusammenhangs zwischen den Konzentrationen von Omalizumab und dem klinischen Ansprechen beurteilt. Diese Analysen deuten darauf hin, dass bei csU-Patienten keine Dosisanpassung auf Grundlage von Alter (12–75 Jahre), ethnischer Herkunft, Geschlecht, Körpergewicht, Body-Mass-Index, IgE-Ausgangswert, Anti-Fc $\epsilon$ R1-Autoantikör-

pern oder einer gleichzeitigen Anwendung von H2-Antihistaminika oder LTRAs erforderlich ist.

### Renale und hepatische Störungen

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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 × 1), 6 (6 × 1) oder 10 (10 × 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 150 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. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/05/319/008  
EU/1/05/319/009  
EU/1/05/319/010  
EU/1/05/319/011

**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**

Juli 2020

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)

*Medizinischer Infoservice:*

Telefon: (09 11) 273-12 100  
(Mo–Fr 8:00 Uhr bis 18:00 Uhr)  
Telefax: (09 11) 273-12 160  
E-Mail: [infoservice.novartis@novartis.com](mailto:infoservice.novartis@novartis.com)  
Internet: [www.infoservice.novartis.de](http://www.infoservice.novartis.de)



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt