Xolair

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Xolair 150 mg solution injectable en seringue préremplie

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

Xolair 300 mg solution injectable en seringue préremplie

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

Xolair 150 mg solution injectable en stylo prérempli

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

Xolair 300 mg solution injectable en stylo prérempli

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Asthme allergique

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

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

Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)
Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS<80% de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

Enfants (de 6 ans à moins de 12 ans)
Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

Polypose naso-sinusienne

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

Urticaire chronique spontanée

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

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

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

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

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

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

Dose (mg)	Nombre de seringues/stylos*			Nombre d'injections	Volume total à injecter (ml)
	75 mg	150 mg	300 mg*		
75	1	0	0	1	0,5
150	0	1	0	1	1,0
225	1	1	0	2	1,5
300	0	0	1	1	2,0
375	1	0	1	2	2,5
450	0	1	1	2	3,0
525	1	1	1	3	3,5
600	0	0	2	2	4,0

*Xolair 300 mg sous forme de seringue préremplie et tous les dosages du stylo prérempli de Xolair ne sont pas destinés à être utilisés chez les patients d'âge <12 ans.
**Ce tableau représente le nombre minimum d'injections pour les patients, toutefois d'autres combinaisons de dosages seringue/stylo sont possibles pour administrer la dose souhaitée.

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

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

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

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

	Poids corporel (kg)									
Taux initial d'IgE (UI/ml)	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES : VOIR TABLEAU 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1 000	225	300	375	450	525	600				
>1 000-1 100	225	300	375	450	600					
>1 100-1 200	300	300	450	525	600	Les données sont insuffisantes pour recommander une posologie				
>1 200-1 300	300	375	450	525						
>1 300-1 500	300	375	525	600						

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mode d'administration

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

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

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

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Général

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

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

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

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

Troubles du système immunitaire

Réactions allergiques de type I

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

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

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

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

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

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

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

Infestations parasitaires (helminthiases)

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

Hypersensibilité au latex (seringue préremplie)

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

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

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

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

Asthme allergique

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

Polypose naso-sinusienne

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

Urticaire chronique spontanée

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

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

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

Allaitement

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

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

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Asthme allergique et polypose naso-sinusienne

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

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

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

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

* : Très fréquent chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans
** : Chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans
# : Fréquent dans les essais portant sur la polypose naso-sinusienne
† : Fréquence indéterminée dans les essais portant sur l'asthme allergique

Urticaire chronique spontanée

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

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

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

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

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

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

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

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

Description d'effets indésirables sélectionnés

Affections du système immunitaire
Pour plus d'informations, voir rubrique 4.4.

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

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

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

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Asthme allergique et polypose naso-sinusienne

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

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

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

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

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

Urticaire chronique spontanée

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

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

Efficacité et sécurité cliniques

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

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

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

Tableau 6 Résultats de l'étude 1

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

* amélioration marquée ou contrôle complet
** valeur de *p* pour la distribution globale de l'évaluation

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

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

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

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

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

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

Enfants de 6 ans à moins de 12 ans

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

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

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

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

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

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

Polypose naso-sinusienne
La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'omalizumab ont été évaluées dans deux essais randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo, conduits chez des patients présentant une polypose naso-sinusienne (Tableau 8). Les patients ont reçu l'omalizumab ou un placebo par voie sous-cutanée toutes les 2 ou 4 semaines (voir rubrique 4.2). Tous les patients ont reçu un traitement de fond par mométasone en pulvérisation nasale pendant toute la durée de l'étude. Une chirurgie naso-sinusienne antérieure ou un traitement antérieur par corticoïdes systémiques n'étaient pas requis pour être inclus dans ces études. Les patients ont reçu l'omalizumab ou le placebo pendant 24 semaines, puis ont été suivis pendant 4 semaines. Les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion, notamment les comorbidités allergiques, sont décrites dans le Tableau 7.

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

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

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

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

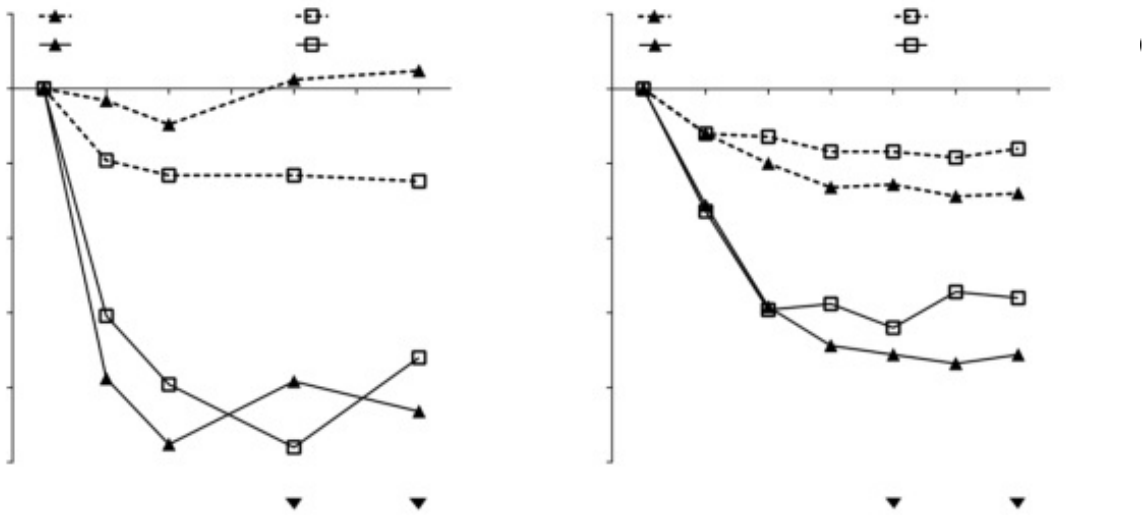
Tableau 8 Variation des scores cliniques des études 1 et 2 portant sur la polypose naso-sinusienne entre l'inclusion et la Semaine 24, et données regroupées

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

Valeur de *p*	0,0024	0,0011	<0,0001

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

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



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

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

Urticaire chronique spontanée

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

Lors des études 1 et 2, les patients avaient respectivement un score de sévérité du prurit hebdomadaire moyen entre 13,7 et 14,5 lors de l'inclusion et un score UAS7 moyen de 29,5 et 31,7. Les patients de l'étude 3 portant sur la tolérance avaient un score de sévérité du prurit hebdomadaire moyen de 13,8 et un score UAS7 moyen de 31,2 lors de l'inclusion. Sur les trois études, les patients ont signalé avoir reçu en moyenne 4 à 6 médicaments (incluant les antihistaminiques anti-H1) pour traiter les symptômes de l'urticaire chronique spontanée avant l'inclusion dans l'étude. Les patients ont reçu l'omalizumab aux doses de 75 mg, 150 mg ou 300 mg ou le placebo en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant respectivement 24 et 12 semaines lors des études 1 et 2; et 300 mg ou le placebo en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant 24 semaines lors de l'étude 3. Toutes les études comprenaient une période de suivi de 16 semaines sans traitement.

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

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

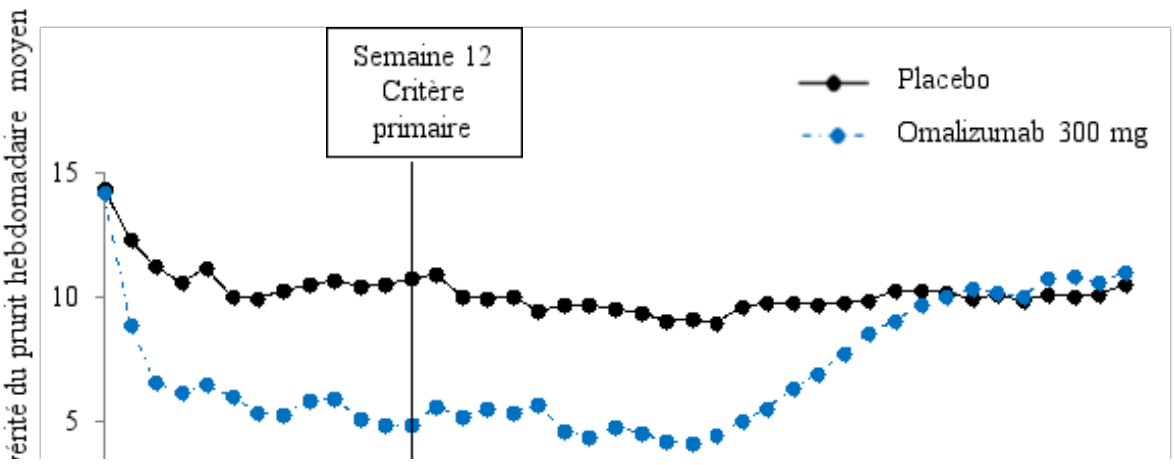
	Placebo	Omalizumab 300 mg
Etude 1		
N	80	81
Moyenne (Ecart Type)	−3,63 (5,22)	−9,40 (5,73)
Différence de la LS moyenne vs. placebo[1]	-	−5,80
IC 95% de la différence	-	−7,49,−4,10
P-value vs. placebo[2]	-	<0,0001
Etude 2		
N	79	79
Moyenne (Ecart Type)	−5,14 (5,58)	−9,77 (5,95)
Différence de la LS moyenne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

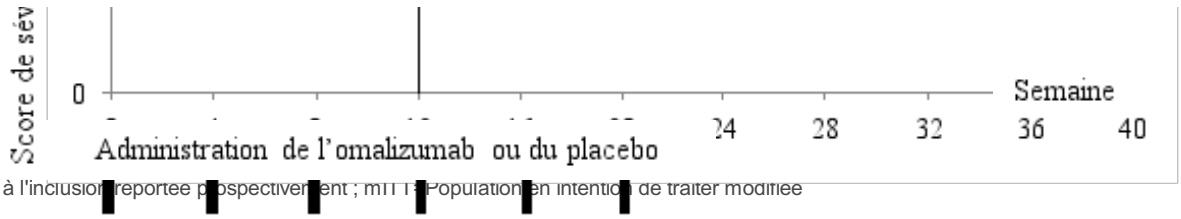
*Population en intention de traiter modifiée (mITT) : inclus tous les patients ayant été randomisés et ayant reçus au moins une dose du médicament de l'étude
La valeur observée à l'inclusion reportée prospectivement a été utilisée pour attribuer les valeurs manquantes (BOCF).
[1]La LS moyenne a été estimée en utilisant le modèle ANCOVA. Les groupes étaient classés sur le score de sévérité du prurit hebdomadaire à l'inclusion (<13 vs. ≥13) et le poids à l'inclusion (<80 kg vs. ≥80 kg).
[2]La p-value est dérivée du t-test ANCOVA.

La Figure 2 ci-dessous montre le score de sévérité du prurit hebdomadaire moyen au cours du temps lors de l'étude 1. Les scores de sévérité du prurit hebdomadaires moyens diminuent avec un effet maximal autour de la semaine 12 qui est maintenu jusqu'à la semaine 24 de traitement. Les résultats étaient comparables lors de l'étude 3.

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

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





Valeur à l'inclusion reportee prospectivement ; mITT = Population en intention de traiter modifiee

L'ensemble des résultats d'efficacité observés à la semaine 24 de traitement étaient comparables à ceux observés à la semaine 12.
Avec la dose 300 mg, lors des études 1 et 3, la diminution moyenne par rapport à l'inclusion du score de sévérité du prurit hebdomadaire était respectivement de 9,8 et 8,6, la proportion de patients présentant un UAS7≤6 était de 61,7% et 55,6%, et la proportion de patients présentant une réponse complète (UAS7=0) était de 48,1% et 42,5%, (p<0,0001 dans tous les cas en comparaison au placebo).
Les données chez les adolescents (12 à 17 ans) inclus dans les essais cliniques représentent un total de 39 patients, parmi lesquels 11 ont reçu la dose de 300 mg. Les résultats pour la dose de 300 mg sont disponibles pour 9 patients à la semaine 12 et pour 6 patients à la semaine 24 ; la réponse au traitement par l'omalizumab a été comparable à celle observée dans la population adulte. La variation moyenne du score de sévérité du prurit hebdomadaire montre une diminution de 8,25 entre l'inclusion et la semaine 12 et une diminution de 8,95 entre l'inclusion et la semaine 24. Les taux de répondeurs sont de 33% à la semaine 12 et de 67% à la semaine 24 pour un UAS7=0, et de 56 % à la semaine 12 et de 67% à la semaine 24 pour un UAS7≤6.

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

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

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

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

Distribution

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

Élimination

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

Caractéristiques dans différentes populations de patients

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

18 mois.

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

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

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

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

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

Xolair 300 mg solution injectable en seringue préremplie

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

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

Xolair 150 mg solution injectable en stylo prérempli

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

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

Xolair 300 mg solution injectable en stylo prérempli

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Seringue préremplie

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

Stylo prérempli

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

Instructions pour l'élimination

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

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

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

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

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

Xolair 150 mg solution injectable en seringue préremplie

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

Xolair 300 mg solution injectable en seringue préremplie

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

Xolair 150 mg solution injectable en stylo prérempli

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

Xolair 300 mg solution injectable en stylo prérempli

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

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

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

05.06.2026

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