



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 AVRIL 2020

omalizumab

XOLAIR 75 mg, solution injectable en seringue préremplie
XOLAIR 150 mg, solution injectable en seringue préremplie et en poudre et solvant pour solution injectable

Modifications de l'AMM

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère et dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée en cas de réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1 (pour plus de précisions cf. AMM).

01 CONTEXTE

Il s'agit de modifications du RCP des spécialités XOLAIR (omalizumab) 75 mg et 150 mg suite à l'intégration des données du registre international EXPECT sur l'utilisation de l'omalizumab chez la femme enceinte et la possibilité d'auto-administration pour les présentations en solution injectable en seringue préremplie.

02 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées sont notamment les suivantes :

- ▮ « 4.2. Posologie et mode d'administration »
- ▮ « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »
- ▮ « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement »

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 19 juillet 2017).

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 22 avril 2020
Présentations concernées	<u>XOLAIR 75 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie de 0,5 ml (CIP : 34009 392 122 6 5) <u>XOLAIR 150 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie de 1 ml (CIP : 34009 392 124 9 4) <u>XOLAIR 150 mg, poudre et solvant pour solution injectable</u> 1 flacon de poudre de 150 mg + 1 ampoule de solvant de 2 ml (CIP : 34009 370 225 7 6)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA S.A.S.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 25/10/2005 Date du rectificatif : 23/07/2019
Code ATC	R03DX05

ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE XOLAIR

Xolair 75 mg et 150 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Tableau comparatif des anciens et nouveaux libellés du RCP (modifications identifiées en bleu/gras)

Xolair 150 mg poudre et solvant pour solution injectable : les modifications de ce dosage sont surlignées en gris

Remarque : Xolair 75 mg n'est pas indiqué dans l'urticaire chronique spontanée

	Modifications d'AMM intervenues - Xolair 75 mg poudre et solvant pour solution injectable	
	Ancien libellé (Opinion positive CHMP du 25 février 2016)	Nouveau libellé (du 23/07/2019)
4.2. Posologie et mode d'administration	<u>Mode d'administration</u> Réservé uniquement à l'administration par voie sous-cutanée. Ne pas administrer par voie intraveineuse ou intramusculaire. Les injections sous-cutanées seront faites dans la région deltoïde du bras. En cas d'impossibilité elles pourront être réalisées dans la cuisse. Il existe peu d'expérience sur l'auto-injection de Xolair. Aussi, le médicament devra être administré par un professionnel de santé uniquement. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 et la rubrique « Information à l'intention des professionnels de santé » de la notice.	<u>Mode d'administration</u> Réservé uniquement à l'administration par voie sous-cutanée. Ne pas administrer Xolair ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Les injections sous-cutanées seront faites dans la région deltoïde du bras. En cas d'impossibilité elles pourront être réalisées dans la cuisse. Les doses supérieures à 150 mg (tableau 1) doivent être réparties sur au moins deux sites d'injection. Il existe peu d'expérience sur l'auto-injection de Xolair. poudre et solvant pour solution injectable. Aussi, sous cette présentation, l'injection devra être effectuée le médicament devra être administré par un professionnel de santé uniquement Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 et la rubrique « Information à l'intention des professionnels de santé » de la notice.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<u>Général</u> Xolair n'est pas indiqué dans le traitement des exacerbations aiguës de l'asthme, du bronchospasme aigu ou de l'asthme aigu grave. Xolair 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. Xolair n'est pas indiqué pour le traitement de ces affections. Le traitement par Xolair 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 de Xolair chez ce type de patients. L'arrêt brutal de la corticothérapie systémique ou inhalée après l'initiation du traitement par Xolair, n'est pas recommandé. La diminution des corticoïdes devra être réalisée de façon progressive et sous surveillance médicale. <u>Troubles du système immunitaire</u> <u>Réactions allergiques de type I</u> 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 omalizumab y compris après une longue période de traitement. La plupart de ces réactions sont survenues dans les deux heures suivant la première injection de Xolair 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. Par conséquent, les injections de Xolair devront toujours être réalisées en s'assurant de la possibilité d'avoir accès dans l'immédiat aux médicaments adaptés en cas de survenue de réactions anaphylactiques. 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 antécédents d'anaphylaxie non liée à l'omalizumab peuvent être un facteur de risque de réaction anaphylactique/réaction anaphylactoïde suite à	<u>Général</u> Xolair n'est pas indiqué dans le traitement des exacerbations aiguës de l'asthme, du bronchospasme aigu ou de l'asthme aigu grave. Xolair 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. Xolair n'est pas indiqué pour le traitement de ces affections. Le traitement par Xolair 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 de Xolair chez ce type de patients. L'arrêt brutal de la corticothérapie systémique ou inhalée après l'initiation du traitement par Xolair, n'est pas recommandé. La diminution des corticoïdes devra être réalisée de façon progressive et sous surveillance médicale. <u>Troubles du système immunitaire</u> <u>Réactions allergiques de type I</u> 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 omalizumab y compris, même après une longue période de traitement. Toutefois, la plupart de ces réactions sont survenues dans les deux heures suivant la première injection de Xolair 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 de Xolair. 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, les injections de Xolair devront toujours être réalisées en s'assurant de la possibilité d'avoir accès dans l'immédiat aux médicaments adaptés en cas de survenue de réactions anaphylactiques. Si une réaction
---	--	---

	une administration de Xolair. 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 Xolair n'est pas totalement élucidée.	anaphylactique ou autre réaction allergique grave survient, l'administration de Xolair 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 antécédents d'anaphylaxie non liée à l'omalizumab peuvent être un facteur de risque de réaction anaphylactique/réaction anaphylactoïde suite à une administration de Xolair. 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 Xolair n'est pas totalement élucidée.
4.6. Fertilité, grossesse et allaitement	<u>Grossesse</u> Les données disponibles concernant l'utilisation de l'omalizumab chez la femme enceinte sont limitées. 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 traverse la barrière placentaire et le risque délétère potentiel pour le fœtus n'est pas connu. 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). Xolair ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. <u>Allaitement</u> On ne sait pas si l'omalizumab est excrété 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). Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'omalizumab ne doit pas être administré au cours de la période d'allaitement. <u>Fertilité</u> 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	<u>Grossesse</u> 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 Xolair, 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. Les données disponibles concernant l'utilisation de l'omalizumab chez la femme enceinte sont limitées. 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 traverse la barrière placentaire et le risque délétère potentiel pour le fœtus n'est pas connu. 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 Xolair peut être envisagée pendant la grossesse

	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 les études spécifiques de génotoxicité (voir rubrique 5.3).	si elle est cliniquement justifiée. Xolair ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. <u>Allaitement</u> On ne sait pas si l'omalizumab est excrété dans le lait maternel. 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). Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'omalizumab ne doit pas être administré au cours de la période d'allaitement. L'étude EXPECT, portant sur 154 nourrissons exposés à Xolair 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 Xolair peut être envisagée pendant l'allaitement si elle est cliniquement justifiée. <u>Fertilité</u> 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 les études spécifiques de génotoxicité. (voir rubrique 5.3).
--	--	---

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur	Flacon de poudre : Flacon en verre de type I, transparent incolore muni d'un bouchon en caoutchouc butyle et d'une capsule flip-off bleue. Ampoule de solvant : Ampoule en verre de type I, transparent incolore contenant 2 ml d'eau pour préparations injectables. Boîtes contenant 1 flacon de poudre et 1 ampoule d'eau pour préparations injectables, et conditionnements multiples contenant 4 (4 boîtes de 1+1) ou 10 (10 boîtes de 1+1) flacons de poudre et ampoules d'eau pour préparations injectables. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.	Flacon de poudre : Flacon en verre de type I, transparent incolore muni d'un bouchon en caoutchouc butyle et d'une capsule flip-off bleue. Ampoule de solvant : Ampoule en verre de type I, transparent incolore contenant 2 ml d'eau pour préparations injectables. Boîtes contenant 1 flacon de poudre et 1 ampoule d'eau pour préparations injectables, et conditionnements multiples contenant 4 (4 boîtes de 1+1) flacons de poudre et 4 (4 x 1) ampoules d'eau pour préparations injectables ou 10 (10 boîtes de 1+1) flacons de poudre et 10 (10 x 1) ampoules d'eau pour préparations injectables. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.
6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation	Le médicament lyophilisé prend 15 à 20 minutes pour se dissoudre, mais dans certains cas, cela peut prendre plus de temps. Le médicament entièrement reconstitué sera limpide à légèrement opalescent, incolore à jaune brunâtre pâle et il pourrait y avoir quelques petites bulles ou un peu de mousse tout autour du bord du flacon. Compte tenu de la viscosité du médicament reconstitué, il faudra veiller à prélever tout le contenu du flacon avant d'expulser les bulles d'air ou excédent de solution de la seringue afin d'obtenir 0,6 ml. Pour préparer les flacons de Xolair 75 mg pour administration sous-cutanée, suivre les instructions suivantes : 1. Prélever 0,9 ml d'eau pour préparations injectables dans l'ampoule à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille de gros calibre 18. 2. Le flacon placé bien droit sur une surface plate, insérer l'aiguille et transférer l'eau pour préparations injectables dans le flacon contenant la poudre lyophilisée dans des conditions aseptiques standard, en dirigeant l'eau pour préparations injectables directement sur la poudre. 3. Tout en maintenant le flacon bien droit, l'agiter énergiquement par rotation (ne pas secouer) pendant 1 minute environ afin de mouiller la poudre de manière homogène. 4. Pour favoriser la dissolution après l'étape 3, agiter doucement le flacon par rotation pendant 5 à 10 secondes environ toutes les 5 minutes afin de dissoudre les résidus solides éventuels.	Xolair 75 mg 150 mg poudre pour solution injectable se présente sous la forme d'un flacon à usage unique. D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution (voir rubrique 6.3). Le médicament lyophilisé prend 15 à 20 minutes pour se dissoudre, mais dans certains cas, cela peut prendre plus de temps. Le médicament entièrement reconstitué sera limpide à légèrement opalescent, incolore à jaune brunâtre pâle et il pourrait y avoir quelques petites bulles ou un peu de mousse tout autour du bord du flacon. Compte tenu de la viscosité du médicament reconstitué, il faudra veiller à prélever tout le contenu du flacon avant d'expulser les bulles d'air ou excédent de solution de la seringue afin d'obtenir 0,6 ml. Pour préparer les flacons de Xolair 75 mg pour administration sous-cutanée, suivre les instructions suivantes : 1. Prélever 0,9 ml d'eau pour préparations injectables dans l'ampoule à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille de gros calibre 18. 2. Le flacon placé bien droit sur une surface plate, insérer l'aiguille et transférer l'eau pour préparations injectables dans le flacon contenant la poudre lyophilisée dans des conditions aseptiques standard, en dirigeant l'eau pour préparations injectables directement sur la poudre.

	A noter que dans certains cas, il faudra plus de 20 minutes pour parvenir à la dissolution complète de la poudre. Dans ce cas, répéter l'étape 4 jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de particules visibles gélatineuses dans la solution. Lorsque le médicament est complètement dissous, il ne doit y avoir aucune particule visible gélatineuse dans la solution. La présence de petites bulles ou de mousse à proximité du bord du flacon est courante. Le médicament reconstitué a un aspect limpide à légèrement opalescent, incolore à jaune brunâtre pâle. Ne pas utiliser en présence de particules solides. 5. Retourner le flacon pendant au moins 15 secondes afin de permettre à la solution de s'écouler vers le bouchon. Prendre une nouvelle seringue de 3 ml munie d'une aiguille de gros calibre 18 et insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Tout en maintenant le flacon retourné, placer l'extrémité de l'aiguille au fond de la solution dans le flacon pendant l'aspiration de la solution dans la seringue. Avant de retirer l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'au bout du corps de la seringue pour aspirer toute la solution contenue dans le flacon retourné. 6. Remplacer l'aiguille de calibre 18 par une aiguille de calibre 25 pour l'injection sous-cutanée. 7. Expulser l'air, les grosses bulles et tout excédent éventuel de solution afin d'obtenir la dose requise de 0,6 ml. Une fine couche de petites bulles peut rester en haut de la solution dans la seringue. Comme la solution est légèrement visqueuse, l'administration de la solution par injection sous-cutanée peut prendre 5 à 10 secondes. Le flacon délivre 0,6 ml (75 mg) de Xolair. 8. Les injections sont administrés par voie sous-cutanée dans la région deltoïde du bras ou dans la cuisse. Xolair 75 mg poudre pour solution injectable se présente sous la forme d'un flacon à usage unique. D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution (voir rubrique 6.3). Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.	3. Tout en maintenant le flacon bien droit, l'agiter énergiquement par rotation (ne pas secouer) pendant 1 minute environ afin de mouiller la poudre de manière homogène. 4. Pour favoriser la dissolution après l'étape 3, agiter doucement le flacon par rotation pendant 5 à 10 secondes environ toutes les 5 minutes afin de dissoudre les résidus solides éventuels. A noter que dans certains cas, il faudra plus de 20 minutes pour parvenir à la dissolution complète de la poudre. Dans ce cas, répéter l'étape 4 jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de particules visibles gélatineuses dans la solution. Lorsque le médicament est complètement dissous, il ne doit y avoir aucune particule visible gélatineuse dans la solution. La présence de petites bulles ou de mousse à proximité du bord du flacon est courante. Le médicament reconstitué a un aspect limpide à légèrement opalescent, incolore à jaune brunâtre pâle. Ne pas utiliser en présence de particules solides. 5. Retourner le flacon pendant au moins 15 secondes afin de permettre à la solution de s'écouler vers le bouchon. Prendre une nouvelle seringue de 3 ml munie d'une aiguille de gros calibre 18 et insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Tout en maintenant le flacon retourné, placer l'extrémité de l'aiguille au fond de la solution dans le flacon pendant l'aspiration de la solution dans la seringue. Avant de retirer l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'au bout du corps de la seringue pour aspirer toute la solution contenue dans le flacon retourné. 6. Remplacer l'aiguille de calibre 18 par une aiguille de calibre 25 pour l'injection sous-cutanée. 7. Expulser l'air, les grosses bulles et tout excédent éventuel de solution afin d'obtenir la dose requise de 0,6 ml. Une fine couche de petites bulles peut rester en haut de la solution dans la seringue. Comme la solution est légèrement visqueuse, l'administration de la solution par injection sous-cutanée peut prendre 5 à 10 secondes. Le flacon délivre 0,6 ml (75 mg) de Xolair. 8. Les injections sont administrés par voie sous-cutanée dans la région deltoïde du bras ou dans la cuisse.
--	---	---

		Xolair 75 mg poudre pour solution injectable se présente sous la forme d'un flacon à usage unique. D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution (voir rubrique 6.3). 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 Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Royaume-Uni	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlande Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Royaume-Uni

Xolair 75 mg, solution injectable en seringue préremplie

Tableau comparatif des anciens et nouveaux libellés du RCP (modifications identifiées en bleu/gras)

Xolair 150 mg solution injectable en seringue préremplie : les modifications spécifiques de ce dosage sont surlignées en gris

Remarque : Xolair 75 mg n'est pas indiqué dans l'urticaire chronique spontanée

	Modifications d'AMM intervenues - Xolair 75 mg, solution injectable en seringue préremplie	
	Ancien libellé (Opinion positive CHMP du 25 février 2016)	Nouveau libellé (du 23/07/2019)
1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT	Xolair 75 mg solution injectable Xolair 150 mg solution injectable	Xolair 75 mg solution injectable en seringue préremplie. Xolair 150 mg solution injectable en seringue préremplie.
3. FORME PHARMACEUTIQUE	Solution injectable en seringue préremplie. Solution claire à légèrement opalescente, incolore à jaune brunâtre pâle.	Solution injectable en seringue préremplie. Solution claire à légèrement opalescente, incolore à jaune brunâtre pâle.
4.2. Posologie et mode d'administration	<u>Mode d'administration</u> Réservé uniquement à l'administration par voie sous-cutanée. Ne pas administrer par voie intraveineuse ou intramusculaire. Les injections sous-cutanées seront faites dans la région deltoïde du bras. En cas d'impossibilité elles pourront être réalisées dans la cuisse. Il existe peu d'expérience sur l'auto-injection de Xolair. Aussi, le médicament devra être administré par un professionnel de santé uniquement (voir la rubrique 6.6 et la rubrique « Information à l'intention des professionnels de santé » de la notice).	<u>Mode d'administration</u> Réservé uniquement à l'administration par voie sous-cutanée. Ne pas administrer Xolair ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Les injections sous-cutanées seront faites dans la région deltoïde du bras. En cas d'impossibilité elles pourront être réalisées dans la cuisse. Les doses supérieures à 150 mg (tableau 1) doivent être réparties sur au moins deux sites d'injection. Il existe peu d'expérience sur l'auto-injection de Xolair. Aussi, le médicament devra être administré par un professionnel de santé uniquement. (voir la rubrique 6.6 et la rubrique « Information à l'intention des professionnels de santé » de la notice). 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 fournies dans la notice.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<u>Général</u> Xolair n'est pas indiqué dans le traitement des exacerbations aiguës de l'asthme, du bronchospasme aigu ou de l'asthme aigu grave. Xolair 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. Xolair n'est pas indiqué pour le traitement de ces affections. Le traitement par Xolair 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 de Xolair chez ce type de patients. L'arrêt brutal de la corticothérapie systémique ou inhalée après l'initiation du traitement par Xolair, n'est pas recommandé. La diminution des corticoïdes devra être réalisée de façon progressive et sous surveillance médicale. <u>Troubles du système immunitaire</u> <u>Réactions allergiques de type I</u> 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 omalizumab y compris après une longue période de traitement. La plupart de ces réactions sont survenues dans les deux heures suivant la première injection de Xolair 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. Par conséquent, les injections de Xolair	<u>Général</u> Xolair n'est pas indiqué dans le traitement des exacerbations aiguës de l'asthme, du bronchospasme aigu ou de l'asthme aigu grave. Xolair 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. Xolair n'est pas indiqué pour le traitement de ces affections. Le traitement par Xolair 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 de Xolair chez ce type de patients. L'arrêt brutal de la corticothérapie systémique ou inhalée après l'initiation du traitement par Xolair, n'est pas recommandé. La diminution des corticoïdes devra être réalisée de façon progressive et sous surveillance médicale. <u>Troubles du système immunitaire</u> <u>Réactions allergiques de type I</u> 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 omalizumab y compris, même après une longue période de traitement. Toutefois, la plupart de ces réactions sont survenues dans les deux heures suivant la première injection de Xolair 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. Par conséquent, les

	devront toujours être réalisées en s'assurant de la possibilité d'avoir accès dans l'immédiat aux médicaments adaptés en cas de survenue de réactions anaphylactiques. 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 antécédents d'anaphylaxie non liée à l'omalizumab peuvent être un facteur de risque de réaction anaphylactique/réaction anaphylactoïde suite à une administration de Xolair. 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 Xolair n'est pas totalement élucidée.	injections de Xolair devrontLa majorité des réactions anaphylactiques sont survenues avec les 3 premières doses de Xolair. 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, Xolair doit être administré par un professionnel de santé qui devra toujours être réalisées en s'assurant s'assurer de la possibilité d'avoir accès dans l'immédiat aux médicaments adaptés en cas de survenue de réactions anaphylactiques qui seraient déclenchées suivant par l'administration de Xolair. Si une réaction anaphylactique ou autre réaction allergique grave survient, l'administration de Xolair 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 antécédents d'anaphylaxie non liée à l'omalizumab peuvent être un facteur de risque de réaction anaphylactique/réaction anaphylactoïde suite à une administration de Xolair. 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 Xolair n'est pas totalement élucidée.
4.6. Fertilité, grossesse et allaitement	<u>Grossesse</u> Les données disponibles concernant l'utilisation de l'omalizumab chez la femme enceinte sont limitées. 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 traverse la barrière placentaire et le risque délétère potentiel pour le fœtus n'est pas connu. 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). Xolair ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. <u>Allaitement</u>	<u>Grossesse</u> 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 Xolair, 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.

	On ne sait pas si l'omalizumab est excrété 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). Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'omalizumab ne doit pas être administré au cours de la période d'allaitement. <u>Fertilité</u> 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 les études spécifiques de génotoxicité (voir rubrique 5.3).	Les données disponibles concernant l'utilisation de l'omalizumab chez la femme enceinte sont limitées. 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 traverse la barrière placentaire et le risque délétère potentiel pour le fœtus n'est pas connu. 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 Xolair peut être envisagée pendant la grossesse si elle est cliniquement justifiée. Xolair ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. <u>Allaitement</u> On ne sait pas si l'omalizumab est excrété dans le lait maternel. 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). Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'omalizumab ne doit pas être administré au cours de la période d'allaitement. L'étude EXPECT, portant sur 154 nourrissons exposés à Xolair 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 Xolair peut être envisagée pendant l'allaitement si elle est cliniquement justifiée.
--	---	--

		<u>Fertilité</u> 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 les études spécifiques de génotoxicité. (voir rubrique 5.3).
6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur	0,5 ml de solution dans un corps de seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille (en acier inoxydable), (type I) un bouchon de piston, et un capuchon de l'aiguille. Boîte contenant 1 seringue préremplie, ainsi que des conditionnements multiples contenant 4 (4 boîtes de 1) ou 10 (10 boîtes de 1) seringues préremplies. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. 1 ml de solution dans un corps de seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille (en acier inoxydable), (type I) un bouchon de piston, et un capuchon de l'aiguille. Boîte contenant 1 seringue préremplie, ainsi que des conditionnements multiples contenant 4 (4 boîtes de 1) ou 10 (10 boîtes de 1) seringues préremplies. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.	0,5 ml de solution dans un corps de seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille (en acier inoxydable), (type I) un bouchon de piston, et un capuchon de l'aiguille. Boîte contenant 1 seringue préremplie, ainsi que des conditionnements multiples contenant 4 (4 x boîtes de 1) ou 10 (10 x boîtes de 1) seringues préremplies. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. 1 ml de solution dans un corps de seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille (en acier inoxydable), (type I) un bouchon de piston, et un capuchon de l'aiguille. Boîte contenant 1 seringue préremplie, ainsi que des conditionnements multiples contenant 4 (4 x boîtes de 1); 6 (6 x 1) ou 10 (10 x boîtes de 1) seringues préremplies. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.
6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation	Tant que l'injection n'est pas terminée, éviter tout contact avec les clips d'activation du dispositif pour éviter que la gaine protectrice de l'aiguille vienne recouvrir prématurément l'aiguille. <u>Utilisation de la seringue</u> 1. Retirer soigneusement le capuchon de l'aiguille de la seringue en tenant l'aiguille pointée vers le haut et jeter le capuchon. Ne pas toucher le bout exposé de l'aiguille. Puis, tapoter doucement la seringue avec le doigt jusqu'à ce que la bulle d'air monte vers le haut de la seringue. Poussez doucement le piston vers le haut afin de faire s'évacuer la	Tant que l'injection n'est pas terminée, éviter tout contact avec les clips d'activation du dispositif pour éviter que la gaine protectrice de l'aiguille vienne recouvrir prématurément l'aiguille. <u>Utilisation de la seringue</u> 1. Retirer soigneusement le capuchon de l'aiguille de la seringue en tenant l'aiguille pointée vers le haut et jeter le capuchon. Ne pas toucher le bout exposé de l'aiguille. Puis, tapoter doucement la seringue avec le doigt jusqu'à ce que la bulle d'air monte vers le haut de la seringue. Poussez doucement le piston vers le haut afin de faire

	bulle d'air par l'orifice de la seringue tout en veillant à ne pas expulser de solution. 2. Pincer doucement la peau au site d'injection et insérer l'aiguille. 3. En tenant la seringue par la collerette, appuyer doucement sur le piston jusqu'à la fin de sa course. En cas d'écoulement de la solution au site d'injection, insérer davantage l'aiguille. 4. En continuant d'appuyer complètement sur le piston, retirer avec précaution l'aiguille du site d'injection sans hésiter. 5. Libérer lentement le piston et laisser la gaine protectrice de l'aiguille recouvrir automatiquement l'aiguille exposée. <u>Instructions pour l'élimination</u> Jeter immédiatement la seringue usagée dans un collecteur pour objets tranchants. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.	s'évacuer la bulle d'air par l'orifice de la seringue tout en veillant à ne pas expulser de solution. 2. Pincer doucement la peau au site d'injection et insérer l'aiguille. 3. En tenant la seringue par la collerette, appuyer doucement sur le piston jusqu'à la fin de sa course. En cas d'écoulement de la solution au site d'injection, insérer davantage l'aiguille. 4. En continuant d'appuyer complètement sur le piston, retirer avec précaution l'aiguille du site d'injection sans hésiter. 5. Libérer lentement le piston et laisser la gaine protectrice de l'aiguille recouvrir automatiquement l'aiguille exposée. Xolair 75 mg 150 mg solution injectable se présente sous la forme d'une seringue préremplie à usage unique. La seringue doit être sortie du réfrigérateur 20 minutes avant l'injection afin qu'elle puisse atteindre la température ambiante. <u>Instructions pour l'élimination</u> Jeter immédiatement la seringue usagée 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 Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Royaume-Uni	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlande Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Royaume-Uni
8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	EU/1/05/319/008 EU/1/05/319/009 EU/1/05/319/010	EU/1/05/319/008 EU/1/05/319/009 EU/1/05/319/010 EU/1/05/319/011