



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-1-47-2002-000055-20-4

VISTO el EX-1-47-2002-000055-20-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma Novartis Argentina S.A solicita la autorización de una nueva indicación y modificación de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XOLAIR®/ OMALIZUMAB, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE/ SOLUCIÓN INYECTABLE, aprobado por Certificado N° 52.539.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma Novartis Argentina S.A una nueva indicación y modificación de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal XOLAIR®/ OMALIZUMAB, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE/ SOLUCIÓN INYECTABLE, aprobado por Certificado N° 52.539: INDICACIONES: Pólipos nasales Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de adultos (mayores de 18 años) afectados de pólipos nasales con respuesta insuficiente a los corticoesteroides intranasales, además de lo autorizado hasta la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.539 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Acéptase el texto de Prospecto que consta en el Anexo IF-2021-23619012-APN-DECBR #ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- Acéptase el texto de Información para el Paciente que consta en el Anexo IF-2021-23618882-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 5º- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los prospectos e información para el paciente; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-1-47-2002-000055-20-4

rl

1.8.3 Nuevo proyecto de prospecto.

PROYECTO DE PROSPECTO

Novartis

XOLAIR® OMALIZUMAB

Polvo liofilizado para inyectable
Solución inyectable en jeringa prellenada

Industria Suiza
Industria Alemana

Vía subcutánea

Venta Bajo Receta

FORMULA

Cada frasco ampolla de Xolair® 150 mg contiene

Omalizumab.....150 mg

Excipientes: sacarosa 108,0 mg, L-histidina 1,3 mg, L-histidina clorhidrato monohidrato 2,1 mg, polisorbato 20 0,4 mg

Cada ampolla de diluyente contiene:

Agua para inyectables.....2 mL

Cada Jeringa prellenada de Xolair® 75mg/0,5 ml contiene:

Omalizumab.....75 mg

Clorhidrato de L-arginina 21,05 mg, Clorhidrato de L-histidina 1,17 mg, L-histidina 0,68 mg, Polisorbato 20 0,20 mg, Agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml.

Cada Jeringa prellenada de Xolair® 150mg/ml contiene:

Omalizumab.....150 mg

Clorhidrato de L-arginina 42,10 mg, Clorhidrato de L-histidina 2,34 mg, L-histidina 1,37 mg, Polisorbato 20 0,40 mg, Agua para inyectables c.s.p. 1 ml.

ACCION TERAPEUTICA

Otras drogas sistémicas para las enfermedades obstructivas del sistema respiratorio. Código ATC R03DX05.

INDICACIONES

Asma alérgica

Xolair® está indicado para el tratamiento del asma alérgica persistente moderada o severa en pacientes adultos y niños (de 6 años en adelante) cuyos síntomas no sean adecuadamente controlados con corticoides inhalatorios. En estos pacientes Xolair® ha demostrado que disminuye la incidencia de exacerbaciones. No se ha demostrado la inocuidad o la eficacia del medicamento en otros procesos alérgicos.

Pólipos nasales

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de adultos (mayores de 18 años) afectados de pólipos nasales con respuesta insuficiente a los corticoesteroides intranasales.

Urticaria Crónica Espontánea

Xolair® está indicado como terapia de combinación para el tratamiento de urticaria crónica espontánea en pacientes adultos y adolescentes (de 12 años en adelante) con respuesta inadecuada al tratamiento de antihistamínicos H₁.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Características generales

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado obtenido mediante la tecnología del ADN recombinante que se une selectivamente a la inmunoglobulina E humana (IgE). El anticuerpo es una IgG1 kappa que contiene, enmarcadas por las regiones humanas, regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo murino humanizado que se une a la IgE.

Pacientes con asma alérgica y pólipos nasales

La IgE desempeña un papel efector fundamental en la fisiopatología de las enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias. La cascada alérgica se inicia cuando el alérgeno interconecta las IgE que se fijan a los receptores FcεRI (receptores con gran afinidad por la IgE) en la superficie de los mastocitos y los basófilos. Esto resulta en la desgranulación de estas células y la liberación de histamina, leucotrienos, citoquinas y otros mediadores. Estos mediadores están relacionados con la fisiopatología del asma alérgica incluyendo edema de las vías aéreas, contracción del músculo liso y alteraciones de la actividad celular asociada al proceso inflamatorio. Estos mediadores también contribuyen a los signos y síntomas de enfermedades alérgicas como la broncoconstricción, producción de moco, sibilancias, disnea, opresión torácica, congestión nasal, estornudos, picazón nasal, rinorrea, picazón y lagrimeo ocular.

Xolair® se une a la IgE humana y previene la unión de la IgE a los receptores FcεRI de alta afinidad reduciendo así la cantidad de IgE libre disponible para iniciar la cascada alérgica. El tratamiento con omalizumab de sujetos atópicos causó un pronunciado descenso del número de receptores FcεRI. Además, la liberación *in vitro* de histamina de los basófilos aislados de individuos que habían recibido Xolair® disminuyó cerca del 90% tras la estimulación con un alérgeno, en comparación con los valores previos al tratamiento. El tratamiento con Xolair inhibe la inflamación mediada por la IgE, a juzgar por la reducción de los eosinófilos tisulares y sanguíneos y por la reducción de la secreción de mediadores inflamatorios (como la IL-4, la IL-5 y la IL-13) por parte de células del sistema inmunitario innato y adaptativo y por parte de células extrínsecas.

Pacientes con asma alérgica

En los pacientes asmáticos de los estudios clínicos, las concentraciones séricas de IgE libre disminuyeron de forma dependiente de la dosis en la hora siguiente a la administración de la primera dosis y se mantuvieron constantes entre dos administraciones. La reducción media de las concentraciones séricas de IgE libre fue superior al 96% cuando se utilizaron las dosis recomendadas. Las concentraciones séricas de IgE total (es decir, unida y no unida a proteínas) aumentaron tras la primera dosis debido a la formación de complejos de omalizumab-IgE que se eliminan más lentamente que la IgE libre. Dieciséis semanas después de la primera dosis, las concentraciones séricas de IgE total eran, en promedio, unas cinco veces mayores que las cifras anteriores al tratamiento cuando se usaron ensayos convencionales. Tras interrumpir la administración de Xolair®, el aumento de la concentración de IgE total y la disminución de la

concentración de IgE libre inducidos por Xolair® revirtieron sin que se observase ningún efecto de rebote en las concentraciones de IgE después del período de reposo farmacológico. Las concentraciones de IgE total no regresaron a sus niveles preterapéuticos sino hasta un año después de la discontinuación de Xolair®.

Pacientes con pólipos nasales

En estudios clínicos con pacientes con pólipos nasales, el tratamiento con Xolair provocó una reducción en las cifras séricas de IgE libre y un aumento de las concentraciones séricas de IgE total, de forma similar a lo observado en pacientes con asma alérgica. Después de la administración repetida del medicamento cada 2 o 4 semanas con la posología y frecuencia indicadas en las Tablas 6 y 7 (ver sección Posología /Dosificación - Modo de Administración), las cifras séricas medias de IgE libre anteriores a la administración disminuyeron aproximadamente un 95% y permanecieron estables entre las semanas 16 y 24 de tratamiento. Las concentraciones séricas de IgE total aumentaron debido a la formación de complejos de omalizumab-IgE que se eliminan más lentamente que la IgE libre. Después de la administración repetida del medicamento cada 2 o 4 semanas con la posología y frecuencia indicadas en las Tablas 6 y 7 (véase el apartado Posología / Dosificación – Modo de Administración), las cifras séricas medias de IgE total anteriores a la administración en la semana 16 fueron entre 3 y 4 veces mayores que las anteriores al tratamiento, y permanecieron estables entre las semanas 16 y 24 de tratamiento.

Pacientes con Urticaria Crónica Espontánea (UCE)

Existen varias teorías sobre la etiología de la UCE; una de ellas apunta a un origen autoinmunitario de la enfermedad. Se han aislado anticuerpos autoinmunitarios contra la IgE y su receptor, FcεRI, del suero de algunos pacientes que padecían UCE. Tales autoanticuerpos pueden activar los basófilos o mastocitos y provocar la liberación de histamina.

Una de las hipótesis del mecanismo de acción de omalizumab en la UCE es que reduce las concentraciones de IgE libre en la sangre y posteriormente en la piel. Ello causa un descenso del número de receptores superficiales de la IgE y de ese modo se reduce la consiguiente transcripción de señales a través de la vía del FcεRI, lo cual redundará en una inhibición de las reacciones inflamatorias y de activación celular. Como consecuencia, disminuyen la frecuencia y la intensidad de los síntomas de la UCE. Otra hipótesis es que la disminución de la cantidad circulante de IgE libre produce una desensibilización rápida e inespecífica de los mastocitos cutáneos. El descenso del número de FcεRI puede contribuir a mantener la respuesta.

En los estudios clínicos de pacientes con UCE, el tratamiento con omalizumab produjo una reducción, dependiente de la dosis, de la cantidad de IgE libre y un aumento de la concentración de IgE total en el suero, de forma similar a lo que se observa en los pacientes con asma alérgica. La máxima disminución de IgE libre se observó 3 días después de la primera dosis subcutánea. Tras la administración repetida del medicamento cada 4 semanas, las cifras séricas de IgE libre anteriores a cada administración permanecieron estables entre las semanas 12 y 24 de tratamiento. Las cifras séricas de IgE total aumentaron después de la primera dosis debido a la formación de complejos omalizumab-IgE de eliminación más lenta que la IgE libre. Al cabo de 12 semanas de administración repetida del medicamento en dosis de entre 75 y 300 mg cada 4 semanas, las cifras séricas medias de IgE anteriores a la administración eran dos o tres veces mayores que las cifras determinadas antes de la terapia (preterapéuticas) y permanecieron estables entre las semanas 12 y 24 de tratamiento. Tras la discontinuación de Xolair, durante un período de observación sin tratamiento de 16 semanas, las cifras de IgE libre aumentaron y las de IgE total disminuyeron hasta acercarse a los niveles preterapéuticos.

Farmacocinética

Características generales

Absorción

Luego de la administración subcutánea, omalizumab se absorbe con una biodisponibilidad absoluta media del 62%. La farmacocinética de omalizumab es lineal a dosis mayores a 0,5 mg/Kg.

Se obtienen curvas similares de concentración sérica (de omalizumab) y tiempo cuando se administran las formulaciones liofilizada o líquida de Xolair®.

Distribución

In vitro, omalizumab forma complejos de tamaño limitado con la IgE.

Tanto *in vitro* como *in vivo* no se han observado complejos que precipitaran ni complejos con pesos moleculares superiores a 1×10^6 daltons.

Los estudios de distribución tisular en monos no evidenciaron una captación específica de I¹²⁵-omalizumab por parte de ningún órgano o tejido.

Eliminación

La depuración de omalizumab comprende procesos de depuración de IgG y de depuración a través de uniones específicas y de formación de complejos con su ligando específico, la IgE. La eliminación hepática de IgG incluye una degradación en las células endoteliales y reticuloendoteliales del hígado. La IgG inalterada se elimina asimismo en la bilis. En los estudios con ratones y monos, los complejos de omalizumab-IgE se eliminaron a través de interacciones con los receptores Fc γ en el sistema reticuloendotelial del hígado a una velocidad generalmente mayor que la depuración de las IgG.

Pacientes con asma alérgica

Absorción

Después de administrar una dosis subcutánea única a pacientes adultos o adolescentes con asma, omalizumab se absorbe con lentitud y alcanza su mayor concentración sérica al cabo de 7 u 8 días, en promedio. Tras la administración de dosis repetidas de omalizumab, el área bajo la curva de concentración sérica y tiempo desde el día 0 al 14 en el estado estacionario llegó a ser hasta seis veces mayor que la obtenida después de administrar la primera dosis.

Distribución

Luego de la administración subcutánea, el volumen aparente de distribución de omalizumab en los pacientes asmáticos es de 78 ± 32 ml/Kg.

Eliminación

En los pacientes asmáticos, la semivida de eliminación sérica de omalizumab promedia los 26 días y su depuración aparente es de $2,4 \pm 1,1$ ml/Kg/día, en promedio. La duplicación del peso corporal hace que la depuración aparente sea aproximadamente el doble.

Edad, población étnica, género e índice de masa corporal

Se analizó la farmacocinética poblacional de omalizumab para determinar la influencia de las características demográficas. Los análisis de estos datos indican que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes asmáticos en función de la edad (6–76 años), población étnica, el género o el índice de masa corporal.

Pacientes con pólipos nasales

Los análisis de farmacocinética poblacional del omalizumab indicaron que la farmacocinética del omalizumab en los pacientes con pólipos nasales concordaba con la observada en los pacientes con asma. Se realizaron análisis gráficos de covariables para evaluar los efectos de las características demográficas y otros factores sobre la exposición al omalizumab y las respuestas clínicas. Estos análisis demuestran que no es necesario un ajuste de la dosis por edad (de 18 a 75 años) ni sexo biológico. En la indicación de pólipos nasales, los datos sobre raza y grupo étnico son demasiado escasos como para fundamentar ajustes de la dosis.

Pacientes con Urticaria Crónica Espontánea (UCE)

Absorción

Tras la administración de una dosis subcutánea única a pacientes adultos o adolescentes con UCE, omalizumab se absorbió con lentitud y alcanzó su mayor concentración sérica al cabo de 6 a 8 días, en promedio.

En pacientes con UCE, omalizumab presenta una farmacocinética lineal en el rango de dosis de 75 a 600 mg administradas una sola vez por vía subcutánea. Luego de la administración de dosis de 75, 150 ó 300 mg cada 4 semanas, la concentración sérica mínima de omalizumab aumenta de forma proporcional a la dosis.

Distribución

Según un estudio de farmacocinética poblacional, la distribución de omalizumab en los pacientes con UCE es similar a la de los pacientes con asma alérgica.

Eliminación

Las simulaciones farmacocinéticas poblacionales indicaron que, en los pacientes con UCE, la semivida de eliminación sérica de omalizumab promedia los 24 días en el estado estacionario y la depuración aparente en el estado estacionario, los 240 ml/día (que corresponde a 3,0 ml/Kg/día en un paciente de 80 Kg).

Edad, población étnica, género e índice de masa corporal, IgE basal, autoanticuerpos anti-FcεRI, medicación concomitante

Los efectos de las covariables demográficas y de otros factores sobre la exposición a omalizumab se evaluaron mediante análisis de farmacocinética poblacional. También se evaluaron los efectos de covariables analizando la relación que existía entre las distintas concentraciones de omalizumab y las respuestas clínicas. Tales análisis han revelado que no hace falta ajustar la dosis en los pacientes con UCE en función de la edad (12 a 75 años), población étnica, género, peso corporal, índice de masa corporal, niveles de IgE basal, autoanticuerpos anti-FcεRI o el uso simultáneo de antihistamínicos H₂ o de antagonistas de los receptores de leucotrienos.

Alteración hepática o renal

No se dispone de datos farmacocinéticos ni farmacodinámicos en pacientes con disfunción renal o hepática que padezcan asma alérgica o urticaria espontánea crónica (Ver precauciones)

ESTUDIOS CLÍNICOS

Asma alérgica

Adultos y adolescentes ≥ 12 años de edad

Se evaluó la seguridad y la eficacia de Xolair® en cinco ensayos multicéntricos, controlados con placebo, con diseño de doble ciego y distribución aleatoria.

En los dos estudios idénticos de 16 semanas de duración (estudios 1 y 2), quedó demostrada la seguridad y la eficacia de omalizumab como tratamiento complementario en 1071 pacientes asmáticos alérgicos, que eran sintomáticos pese al tratamiento con corticoesteroides inhalados (dipropionato de beclometasona de 500 μg a 1200 $\mu\text{g}/\text{día}$).

En ambos ensayos omalizumab fue superior a placebo con respecto al criterio principal de agudización asmática (agravamiento del asma con necesidad de corticoesteroides sistémicos o una duplicación de la dosis de beclometasona inicial del paciente). El número de agudizaciones del asma fue significativamente inferior en el grupo de omalizumab ($p=0,006$ y $p<0,001$ en los estudios 1 y 2, respectivamente). Menos pacientes tratados con omalizumab experimentaron agudizaciones del asma (14,6% frente al 23,3%, $p=0,009$ en el estudio 1 y 12,8% frente al 30,5%, $p<0,001$ en el estudio 2).

En las fases de extensión doble ciego de ambos estudios de hasta un año de duración, se siguió registrando una menor frecuencia de agudizaciones asmáticas en los pacientes tratados con omalizumab con respecto a placebo.

En los estudios 1 y 2, se pudo demostrar una mejoría clínicamente importante de la calidad de vida del paciente asmático –valorada por medio del «Cuestionario de calidad de vida en pacientes con asma» de Juniper– al final del ensayo principal de 28 semanas de duración en el grupo de Xolair®, en comparación con placebo (diferencia con respecto a placebo $p \leq 0,001$ en los estudios 1 y 2).

En el estudio 3, se demostró la seguridad y el “efecto ahorrador de corticoides” de omalizumab en 246 pacientes que padecían de asma alérgica aguda que necesitaban tratamiento diario con corticoesteroides inhalados en dosis altas (fluticasona ≥ 1000 $\mu\text{g}/\text{día}$) y en quienes se permitieron agonistas β_2 de acción prolongada. El estudio incluyó una fase estable de 16 semanas con corticoesteroides a los que se añadió la medicación de estudio, seguida por una fase de reducción de corticoesteroides de 16 semanas. La reducción porcentual de la dosis de corticoesteroides inhalados al final de la fase de tratamiento fue notoriamente mayor en los pacientes tratados con omalizumab que en los que recibieron placebo (mediana del 60% frente al 50%, $p=0,003$). La proporción de pacientes tratados con omalizumab que pudieron disminuir su dosis de fluticasona a ≤ 500 $\mu\text{g}/\text{día}$ fue del 60,3%, frente al 45,8% en el grupo de placebo.

En el estudio 4, se pudo demostrar la seguridad y la eficacia de omalizumab en 405 pacientes que padecían rinitis alérgica perenne y asma alérgica concurrente. Los pacientes del estudio padecían tanto de asma alérgica sintomática como de rinitis alérgica perenne. Dichos pacientes recibieron omalizumab o placebo durante 28 semanas como tratamiento complementario de ≥ 400 μg de budesonida administrada con el dispositivo Turbohaler. Se permitió el uso de agonistas β_2 inhalados de acción prolongada (39%) y corticoesteroides nasales (17%).

En el estudio 4, otros criterios igualmente importantes de valoración fueron la incidencia de agudizaciones del asma (agravamiento del asma que necesitaba corticoesteroides sistémicos o la duplicación de la dosis de budesonida inicial del paciente) y la proporción de pacientes de cada

grupo terapéutico que habían mejorado $\geq 1,0$ desde el inicio al final de la fase de tratamiento en ambas evaluaciones de la calidad de vida específicas del asma y la rinitis (Evaluación de la calidad de vida de Juniper).

Los pacientes tratados con omalizumab presentaban una incidencia significativamente menor de agudizaciones asmáticas que los pacientes del grupo de placebo (20,6% con omalizumab, frente a 30,1% con placebo, $p=0,02$) y hubo una proporción notoriamente mayor de pacientes tratados con omalizumab que con placebo que mejoraron $\geq 1,0$ puntos según ambas evaluaciones de la calidad de vida específicas del asma y la rinitis (57,7% con omalizumab, frente a 40,6% con placebo, $p < 0,0001$).

La reducción de las agudizaciones y las mejoras de la calidad de vida de los pacientes tratados con omalizumab se observaron en el contexto de mejorías estadísticamente significativas en los síntomas del asma y la rinitis y la función pulmonar, en comparación con placebo.

El estudio 5, de 28 semanas de duración, demostró la eficacia y la seguridad de Xolair® en 419 pacientes de 12 a 79 años de edad con asma alérgica grave que presentaban una reducción de la función pulmonar (Volumen Espiratorio Máximo en el Primer Segundo [FEV₁]: 40-80% del previsto) y un control insuficiente de los síntomas asmáticos a pesar de recibir tratamiento con >1000 μg de dipropionato de beclometasona (o su equivalente) asociado a un agonista β_2 de acción prolongada. Los pacientes admitidos en el estudio habían padecido múltiples agudizaciones del asma que exigían tratamiento con corticoesteroides sistémicos o habían sido hospitalizados o atendidos en un Servicio de urgencias a causa de una agudización asmática intensa el año anterior, pese a su tratamiento continuo con corticoesteroides inhalados en dosis elevadas y agonistas β_2 de acción prolongada. Se administró Xolair® o placebo por vía subcutánea como tratamiento complementario de >1000 μg (o cantidad equivalente) de dipropionato de beclometasona más un agonista β_2 de acción prolongada. Se permitió la administración de un tratamiento de mantenimiento a base de corticoesteroides orales (22%), teofilina (27%) o antileucotrienos (35%). En la fase de tratamiento no se modificó la terapia antiasmática concomitante.

El porcentaje de agudizaciones del asma que exigían tratamiento con tandas cortas de corticoesteroides sistémicos fue el criterio principal de valoración. Omalizumab redujo el porcentaje de agudizaciones asmáticas en un 19% ($p=0,153$). En otras evaluaciones que pusieron de manifiesto una significación estadística a favor de Xolair® ($p < 0,05$) se registraron reducciones de las exacerbaciones agudas (en las que la función pulmonar del paciente había sido inferior al 60% del óptimo individual, lo cual necesitó corticoesteroides sistémicos), así como de las consultas de urgencia relacionadas con el asma (consultas médicas no programadas, consultas al Servicio de urgencias y hospitalizaciones), y se apreciaron mejoras en la evaluación general del médico de la eficacia del tratamiento, la calidad de vida del paciente asmático, los síntomas asmáticos y la función pulmonar. Los cinco estudios mencionados anteriormente incluyeron una evaluación general del médico como medida amplia de control del asma. El médico tomó en consideración el Pico de Flujo Espiratorio (PEF), los síntomas diurnos y nocturnos, el uso de una medicación de rescate, la espirometría y las agudizaciones. En los cinco estudios sin excepción una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con Xolair® logró alcanzar una marcada mejoría o un control completo del asma en comparación con los pacientes que utilizaron placebo.

Niños de 6 años a <12 años

La principal confirmación de la seguridad y la eficacia de Xolair® en el grupo de edad de 6 años a <12 años se obtuvo en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego (estudio 6) y en otro estudio confirmatorio (estudio 7).

El estudio 6 fue un estudio de 52 semanas de duración que evaluó la seguridad y la eficacia de Xolair® como tratamiento complementario en 628 pacientes con asma alérgica que no estaban bien controlados pese a seguir tratamiento regular con corticoesteroides inhalados (≥ 200 $\mu\text{g}/\text{d}$ de fluticasona en inhalador de polvo seco o su equivalente), con o sin otros tratamientos antiasmáticos.

Los pacientes seleccionados para participar en el estudio padecían asma desde hacía más de un año, tenían resultados positivos de al menos un aeroalérgeno perenne en las pruebas alérgicas cutáneas y presentaban antecedentes de manifestaciones clínicas de asma persistente moderada o grave (diurnas o nocturnas), así como antecedentes de agudizaciones en el año previo a su admisión en el estudio. Se permitió el uso de agonistas β_2 de acción prolongada (67,4%), antileucotrienos (36,6%) y corticoesteroides orales (1,3%) como tratamiento de mantenimiento. Durante las 24 primeras semanas de tratamiento se mantuvieron constantes las dosis iniciales de corticoesteroides de cada paciente y durante las 28 semanas siguientes se permitió un ajuste de los corticoesteroides inhalados.

Se definió una agudización clínicamente significativa como un empeoramiento de los síntomas asmáticos, según el criterio clínico del investigador, que exigió duplicar la dosis inicial de corticoesteroides inhalados al menos durante 3 días, usar tratamiento de rescate con corticoesteroides sistémicos (orales o intravenosos) durante al menos 3 días o ambos.

Las tasas de agudizaciones asmáticas durante el periodo de tratamiento doble ciego de 52 semanas en los pacientes tratados con Xolair® que presentaban un FEV₁ $>80\%$ al inicio del estudio mostraron reducciones relativas del 43% en comparación con placebo ($p < 0,001$). En los pacientes tratados con Xolair® se observó, en comparación con aquellos que recibieron placebo, una reducción estadísticamente significativa de la tasa de agudizaciones asmáticas, independientemente del uso concomitante de agonistas β_2 de acción prolongada al inicio del estudio, que supuso una reducción del 45% en los pacientes que usaron agonistas β_2 de acción prolongada y una disminución del 42% en quienes no los utilizaron ($p < 0,001$ y $p = 0,011$, respectivamente).

El estudio 7 fue un estudio de 28 semanas de duración, randomizado, controlado por placebo, doble ciego, que evaluó principalmente la seguridad en 334 niños de 6 a 12 años con asma que se encontraban bien controlados con corticoesteroides inhalados. Durante las 16 primeras semanas de tratamiento se mantuvieron las mismas dosis de esteroides que al principio del estudio; a continuación tuvo lugar un periodo de reducción de la dosis de esteroides de 12 semanas. El estudio evaluó la reducción porcentual de la dosis de dipropionato de beclometasona y la proporción de pacientes en los que se disminuyó la dosis de dipropionato de beclometasona a las 28 semanas. La reducción porcentual de la dosis de dipropionato de beclometasona a las 28 semanas fue mayor en el grupo de Xolair® que en el grupo de placebo (mediana de la reducción: 100% frente al 66,7%; $p = 0,001$), así como la proporción de pacientes con una reducción de la dosis de dipropionato de beclometasona ($p = 0,002$). La frecuencia e incidencia de episodios de agudización asmática durante la fase de reducción de la dosis de esteroides también fue menor en el grupo de omalizumab (tasa media de 0,42 frente a 0,72, $p < 0,001$; porcentaje de pacientes con agudizaciones del 18% frente al 39%, $p < 0,001$). Durante las 16 primeras semanas del periodo de tratamiento de 24 semanas fue evidente la tendencia a la superioridad de omalizumab con respecto a la reducción de la frecuencia y la incidencia de agudizaciones. El 55,7% de los pacientes tratados con omalizumab tuvieron una reducción completa (100%) de la dosis de corticoesteroides al final del periodo de tratamiento de 28 semanas, en comparación con el 43,2% en los pacientes que recibieron placebo. Además, el número de pacientes en los que se redujo la dosis de corticoesteroides $\geq 50\%$ fue mayor en el grupo de omalizumab que en el grupo de placebo (80,4% frente al 69,5%, $p = 0,017$).

Los dos estudios mencionados anteriormente (6 y 7) incluyeron una evaluación general realizada por el médico terapeuta como medida amplia del control del asma. El médico tuvo en cuenta el flujo espiratorio máximo, los síntomas diurnos y nocturnos, el uso de tratamientos de rescate, la espirometría y las agudizaciones. En ambos estudios, la proporción de pacientes que presentaron una mejoría importante o un control completo del asma fue significativamente mayor en los pacientes tratados con Xolair® que en los que recibieron placebo.

Pólipos nasales

La seguridad y la eficacia de Xolair se evaluó en dos ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados, multicéntricos y con doble enmascaramiento en los que se incluyó a pacientes con sinusitis crónica y pólipos nasales (estudio 1, N = 138; estudio 2, N = 127). Los pacientes recibieron Xolair o placebo por vía subcutánea cada 2 o 4 semanas, de acuerdo a la posología y frecuencia que se recoge en las Tablas 6 y 7 (véase el apartado Posología/Dosificación – Modo de Administración). Todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con mometasona intranasal durante el estudio. No se exigió un tratamiento anterior con cirugía nasosinusal ni con corticoesteroides sistémicos para la inclusión en los estudios. Los pacientes recibieron Xolair o placebo durante 24 semanas y a continuación hubo un período de seguimiento de 4 semanas. En la Tabla siguiente se describen las características iniciales y demográficas, incluidas las enfermedades alérgicas concomitantes.

Tabla Características iniciales y demográficas en los estudios de pólipos nasales

| Parámetro | Estudio 1 pólipos nasales N=138 | Estudio 2 pólipos nasales N=127 |
|---|------------------------------------|------------------------------------|
| Edad media (años) (SD) | 51.0 (13.2) | 50.1 (11.9) |
| % varones | 63.8 | 65.4 |
| Pacientes que usaron corticoesteroides sistémicos durante el año anterior (%) | 18.8 | 26.0 |
| PPN* bilateral endoscópica media (DE), intervalo de 0-8 | 6.2 (1.0) | 6.3 (0.9) |
| PCN* media (DE), intervalo de 0-3 | 2.4 (0.6) | 2.3 (0.7) |
| Puntuación del sentido del olfato* media (DE), intervalo de 0-3 | 2.7 (0.7) | 2.7 (0.7) |
| Puntuación total del SNOT-22* media (DE), intervalo de 0-110 | 60.1 (17.7) | 59.5 (19.3) |
| Media de eosinófilos en sangre (células/ μ l) (DE) | 346.1 (284.1) | 334.6 (187.6) |
| IgE total media, UI/ml (DE) | 160.9 (139.6) | 190.2 (200.5) |
| Asma (%) | 53.6 | 60.6 |
| Leve (%) | 37.8 | 32.5 |
| Moderada (%) | 58.1 | 58.4 |
| Severa (%) | 4.1 | 9.1 |
| Enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (%) | 19.6 | 35.4 |
| Rinitis alérgica | 43.5 | 42.5 |

DE: desviación estándar; PCN: puntuación de congestión nasal; PPN: puntuación de pólipos nasales; SNOT-22: cuestionario de 22 ítems sobre consecuencias de la sinusitis (Sino-Nasal Outcome Test 22); IgE: inmunoglobulina E; UI: unidades internacionales. Para la PPN, la PCN, el sentido del olfato, la descarga retrorrenal, la rinorrea y las puntuaciones del SNOT-22, los valores altos indican una mayor severidad de la enfermedad.

Las variables principales fueron la PPN bilateral y la PCN diaria media en la semana 24. La PPN se determinó mediante endoscopia al inicio y en momentos predefinidos, empleando un intervalo de 0 a 4 por orificio nasal para obtener el valor total de 0 (la mejor) a 8 (la peor). La congestión

nasal se determinó mediante una PCN diaria, empleando un intervalo de 0 (la mejor) a 3 (la peor). Los pacientes debían tener una PPN ≥ 5 y una media semanal de PCN > 1 antes de la aleatorización, a pesar del uso de mometasona intranasal. La PPN media al inicio estaba equilibrada entre los dos grupos de tratamiento en ambos estudios.

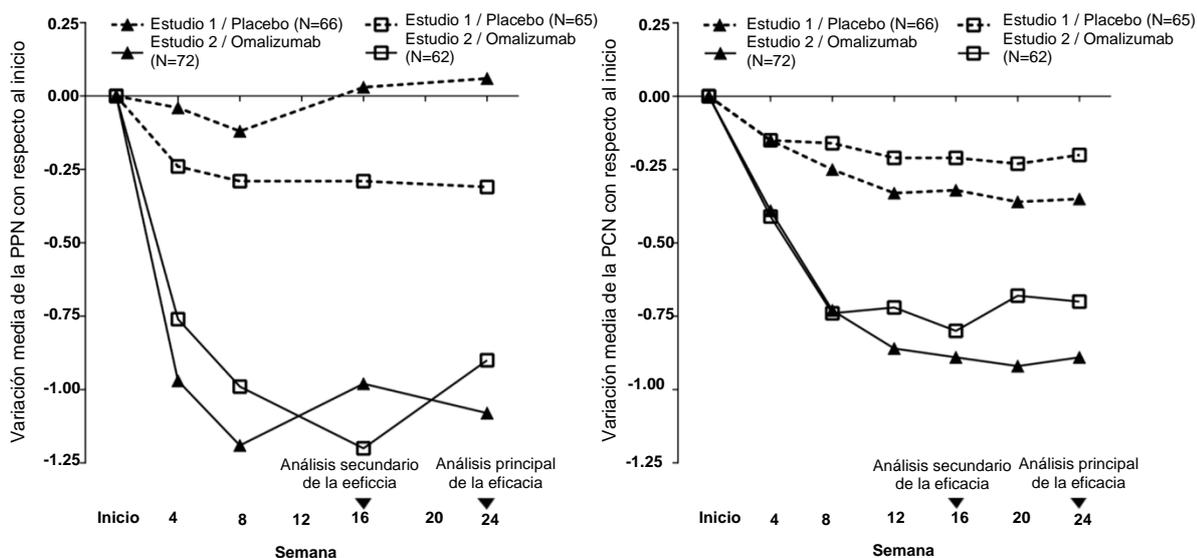
En los estudios 1 y 2 de pólipos nasales, la mejoría de la PPN y la PCN semanal media entre el inicio y la semana 24 fue mayor en los pacientes que recibieron Xolair que en los que recibieron el placebo, y dicha diferencia fue estadísticamente significativa. Los resultados de los estudios 1 y 2 de pólipos nasales se muestran en la Tabla siguiente.

Las mejorías superiores de la PPN y la PCN en el grupo de Xolair con respecto al grupo del placebo se observaron ya en la primera evaluación (semana 4) de ambos estudios, como se ilustra en la Figura a continuación. En la comparación de Xolair con el placebo, la diferencia de las medias minimocuadráticas de la variación de la PPN entre el inicio y la semana 4 fue de $-0,92$ (IC del 95%: $-1,37$; $-0,48$) en el estudio 1 y de $-0,52$ (IC del 95%: $-0,94$; $-0,11$) en el estudio 2. En la comparación de Xolair con el placebo, la diferencia de las medias minimocuadráticas de la variación de la PCN entre el inicio y la semana 4 fue de $-0,25$ (IC del 95%: $-0,46$; $-0,04$) en el estudio 1 y de $-0,26$ (IC del 95%: $-0,45$; $-0,07$) en el estudio 2. Sin embargo, los análisis estadísticos correspondientes a este momento no estaban predefinidos.

Tabla Variación de la PPN y la PCN media de 7 días entre el inicio y la semana 24 de los estudios 1 y 2 de pólipos nasales

| | Estudio 1 Pólipos Nasales | | Estudio 2 Pólipos Nasales | |
|---|---------------------------|--------|---------------------------|--------|
| | Placebo | Xolair | Placebo | Xolair |
| N | 66 | 72 | 65 | 62 |
| Puntuación de pólipos nasales | | | | |
| Media inicial | 6.32 | 6.19 | 6.09 | 6.44 |
| Media minimocuadrática de la variación en la semana 24 | 0.06 | -1.08 | -0.31 | -0.90 |
| Diferencia en las medias minimocuadráticas (comparación con el placebo) | -1.14 | | -0.59 | |
| IC del 95% para la diferencia | -1.59, -0.69 | | -1.05, -0.12 | |
| Valor de p | <0.0001 | | 0.0140 | |
| PCN diaria media de 7 días | | | | |
| Media inicial | 2.46 | 2.40 | 2.29 | 2.26 |
| Media minimocuadrática de la variación en la semana 24 | -0.35 | -0.89 | -0.20 | -0.70 |
| Diferencia en las medias minimocuadráticas (comparación con el placebo) | -0.55 | | -0.50 | |
| IC del 95% para la diferencia | -0.84, -0.25 | | -0.80, -0.19 | |
| Valor de p | 0.0004 | | 0.0017 | |

Figura Variación media de la PCN y la PPN con respecto al inicio por grupo de tratamiento en los estudios 1 y 2 de pólipos nasales



Una variable secundaria clave fue la variación de la puntuación total de síntomas nasales (PTSN) entre el inicio y la semana 24. La PTSN referida por el paciente fue la suma de cuatro puntuaciones individuales de síntomas diarios equiponderadas: PPN, puntuación del sentido del olfato, puntuación de la rinorrea posterior y puntuación de la rinorrea anterior. El intervalo de la PTSN iba de 0 (la mejor) a 12 (la peor). Xolair mejoró significativamente la media de la PTSN diaria en comparación con el placebo. La diferencia minimocuadrática de la variación entre el inicio y la semana 24 fue de $-1,91$ puntos (IC de 95%: $-2,85$; $-0,96$; $p = 0,0001$) en el estudio 1 y de $-2,09$ puntos (IC del 95%: $-3,00$; $-1,18$; $p < 0,0001$) en el estudio 2.

Xolair mejoró significativamente los resultados del cuestionario SNOT-22, que combina parámetros de síntomas nasosinusales con parámetros psicológicos y de disfunción del sueño. El intervalo del SNOT 22 iba de 0 (el mejor) a 110 (el peor). En la comparación de Xolair con el placebo, la diferencia de las medias minimocuadráticas de la variación del SNOT-22 entre el inicio y la semana 24 fue de $-16,12$ (IC del 95%: $-21,86$; $-10,38$; $p < 0,0001$) en el estudio 1 y de $-15,04$ (IC del 95%: $-21,26$; $-8,82$; $p < 0,0001$) en el estudio 2.

Xolair también mejoró significativamente con respecto al placebo la puntuación diaria media de la prueba de la Universidad de Pensilvania para la identificación de olores (University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT). El resultado de la UPSIT iba de 0 (el peor) a 40 (el mejor). En la comparación de Xolair con el placebo, la diferencia de las medias minimocuadráticas de la variación entre el inicio y la semana 24 fue de $3,81$ puntos (IC de 95%: $1,38$; $6,24$; $p = 0,0024$) en el estudio 1 y de $3,86$ puntos (IC del 95%: $1,57$; $6,15$; $p = 0,0011$) en el estudio 2.

El efecto sobre la PTSN y SNOT-22 se observó ya en la primera evaluación (semana 4) en ambos estudios. Además, en ambos estudios se observó el efecto sobre la UPSIT en la primera evaluación (semana 8). En la comparación de Xolair con el placebo, la diferencia de las medias minimocuadráticas de la variación de la PTSN entre el inicio y la semana 4 fue de $-0,97$ (IC del 95%: $-1,61$; $-0,33$) en el estudio 1 y $-1,18$ (IC del 95%: $-1,76$; $-0,59$) en el estudio 2. En la comparación de Xolair con el placebo, la diferencia de las medias minimocuadráticas de la variación del SNOT-22 entre el inicio y la semana 4 fue de $-10,43$ (IC del 95%: $-15,08$; $-5,79$) en el estudio 1 y $-8,84$ (IC del 95%: $-13,84$; $-3,84$) en el estudio 2. En la comparación de Xolair con el placebo, la diferencia de las medias minimocuadráticas de la variación de la UPSIT entre

el inicio y la semana 8 fue de 3,72 (IC del 95%: 1,54; 5,90) en el estudio 1 y 5,12 (IC del 95%: 2,57; 7,67) en el estudio 2. Estos análisis no estaban predefinidos.

Los análisis adicionales de variables secundarias incluyeron evaluaciones en la semana 16 para la PPN y PCN. Xolair mejoró significativamente la PPN de la semana 16 (intervalo de 0, la mejor, a 8, la peor) en comparación con el placebo. En la comparación de Xolair con el placebo, la diferencia de las medias minimocuadráticas de la variación entre el inicio y la semana 16 fue de -1,01 puntos (IC de 95%: -1,43; -0,60; $p < 0,0001$) en el estudio 1 y de -0,91 puntos (IC del 95%: -1,39; -0,44; $p = 0,0002$) en el estudio 2. Xolair mejoró significativamente la PCN de la semana 16 (intervalo de 0, la mejor, a 3, la peor) en comparación con el placebo. En la comparación de Xolair con el placebo, la diferencia de las medias minimocuadráticas de la variación entre el inicio y la semana 16 fue de -0,57 (IC del 95%: -0,83; -0,31; $p < 0,0001$) en el estudio 1 y -0,59 (IC del 95%: -0,87; -0,30; $p < 0,0001$) en el estudio 2.

En el análisis conjunto predefinido del uso de tratamiento de rescate (corticoesteroides sistémicos durante \square 3 días consecutivos o polipeptomía nasal) durante las 24 semanas de tratamiento, la proporción de pacientes que precisaron este tratamiento fue menor con Xolair que con el placebo (2,3% frente al 6,2%, respectivamente). La oportunidad relativa (odds ratio) de tener que recurrir al tratamiento de rescate en los pacientes tratados con Xolair en comparación con los tratados con el placebo fue de 0,38 (IC del 95%: 0,10; 1,49). En ninguno de los estudios se notificaron cirugías nasosinusales.

Urticaria Crónica Espontánea (UCE)

El programa de desarrollo clínico de fase III en urticaria crónica espontánea comprendió los siguientes tres estudios comparativos con placebo, con grupos paralelos, aleatorizados, doble ciego y multicéntricos: Q4881g, Q4882g y Q4883g.

En los estudios Q4881g y Q4882g, se evaluaron la eficacia y la seguridad de la administración de 75, 150 ó 300 mg de Xolair[®] cada 4 semanas durante 24 y 12 semanas, respectivamente, con un período de observación sin tratamiento de 16 semanas, en pacientes (12–75 años) con UCE resistente pese a su tratamiento con antihistamínicos H₁.

En el estudio Q4883g, se evaluaron la seguridad y la eficacia de la administración de 300 mg de Xolair[®] cada 4 semanas durante 24 semanas, con un período de observación sin tratamiento de 16 semanas, en pacientes (12–75 años) con UCE resistente pese a su tratamiento con antihistamínicos H₁ o H₂ o con un antagonista del receptor de leucotrienos.

Tabla 1 Criterios de eficacia en los estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g

| | |
|---|--|
| Variación de la PIP semanal con respecto al inicio al cabo de 12 semanas (PIP: Puntuación de la Intensidad del Prurito; escala de 0–21) | Criterio principal en los estudios Q4881g y Q4882g Criterio secundario en el estudio Q4883g (en el que se evaluó principalmente la seguridad) |
| Tiempo transcurrido hasta observar una DMI ^a (disminución ≥ 5 puntos con respecto al inicio) en la PIP semanal durante el período de 12 semanas | Criterios secundarios en los tres estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g |
| Variación de la escala de medición de la actividad de la urticaria durante un período de 7 días con respecto al inicio al cabo de 12 semanas (UAS7 ^b ; escala de 0-42) | |
| Proporción de pacientes con una puntuación de la actividad urticarial ≤ 6 durante un período de 7 días al cabo de 12 semanas (UAS7 ^b ≤ 6) | |

| | |
|---|--|
| Proporción de pacientes con una puntuación de la actividad urticarial = 0 durante un período de 7 días al cabo de 12 semanas ^c (UAS7 ^b = 0) | |
| Variación de la puntuación semanal del número de ronchas con respecto al inicio al cabo de 12 semanas | |
| Variación del DLQI (índice de calidad de vida en dermatología) general con respecto al inicio al cabo de 12 semanas | |
| Proporción de pacientes con días transcurridos sin angioedema desde la semana 4 hasta la semana 12 ^d | |

^a DMI: *Diferencia Mínimamente Importante*

^b UAS7: *Criterio compuesto de la intensidad del prurito y del número de ronchas, evaluados a diario y totalizados semanalmente.*

^c *Análisis a posteriori del estudio Q4882g*

^d *La proporción (media) de días transcurridos sin angioedema desde la semana 4 hasta la semana 12 se calculó considerando toda la población del estudio, que incluye a los pacientes sin síntomas de angioedema.*

En los estudios Q4881g y Q4882g, la dosis de 75 mg no siempre permitió satisfacer el criterio principal de eficacia (variación de la PIP semanal con respecto al inicio al cabo de 12 semanas) u otros criterios secundarios. Se estimó que no era eficaz y por eso mismo no se abordará más aquí.

Variación de la PIP semanal con respecto al inicio al cabo de 12 semanas

Ambas dosis de 150 y 300 mg satisficieron el criterio de eficacia principal (variación de la PIP semanal con respecto al inicio al cabo de 12 semanas) en los estudios Q4881g y Q4882g, y lo mismo sucedió con la dosis de 300 mg en el estudio Q4883g (criterio secundario) (ver Tabla 2).

Tabla 2 Variación de la PIP semanal con respecto al inicio al cabo de 12 semanas, estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g (Población IDTm*)

| | Placebo | Omalizumab 150 mg | Omalizumab 300 mg |
|--|--------------|----------------------|----------------------|
| Estudio Q4881g | | | |
| N | 80 | 80 | 81 |
| Media (± DE) | -3,63 (5,22) | -6,66 (6,28) | -9,40 (5,73) |
| Diferencia de medias minimocuadráticas entre omalizumab y placebo ¹ | – | -2,95 | -5,80 |
| IC (del 95%) de la diferencia | – | -4,72,-1,18 | -7,49,-4,10 |
| Valor de <i>p</i> de la comparación con placebo ² | – | 0,0012 | <0,0001 |
| Estudio Q4882g | | | |
| N | 79 | 82 | 79 |
| Media (± DE) | -5,14 (5,58) | -8,14 (6,44) | -9,77 (5,95) |
| Diferencia de medias minimocuadráticas entre omalizumab y placebo ¹ | – | -3,04 | -4,81 |
| IC (del 95%) de la diferencia | – | -4,85,-1,24 | -6,49,-3,13 |
| Valor de <i>p</i> de la comparación con placebo ² | – | 0,0011 | <0,0001 |

| | Placebo | Omalizumab 150 mg | Omalizumab 300 mg |
|--|--------------|----------------------|----------------------|
| Estudio Q4883g | | | |
| <i>n</i> | 83 | – | 252 |
| Media (\pm DE) | -4,01 (5,87) | – | -8,55 (6,01) |
| Diferencia de medias minimocuadráticas entre omalizumab y placebo ¹ | – | – | -4,52 |
| IC (del 95%) de la diferencia | – | – | -5,97, -3,08 |
| Valor de <i>p</i> de la comparación con placebo ² | – | – | <0,0001 |

**Población de análisis por intención de tratar modificada (o población IDTm): Incluye a todos los pacientes que fueron aleatorizados y que recibieron por lo menos una dosis del medicamento de estudio.*

Se imputó la BOCF (observación realizada al inicio) cuando no se disponía de datos.

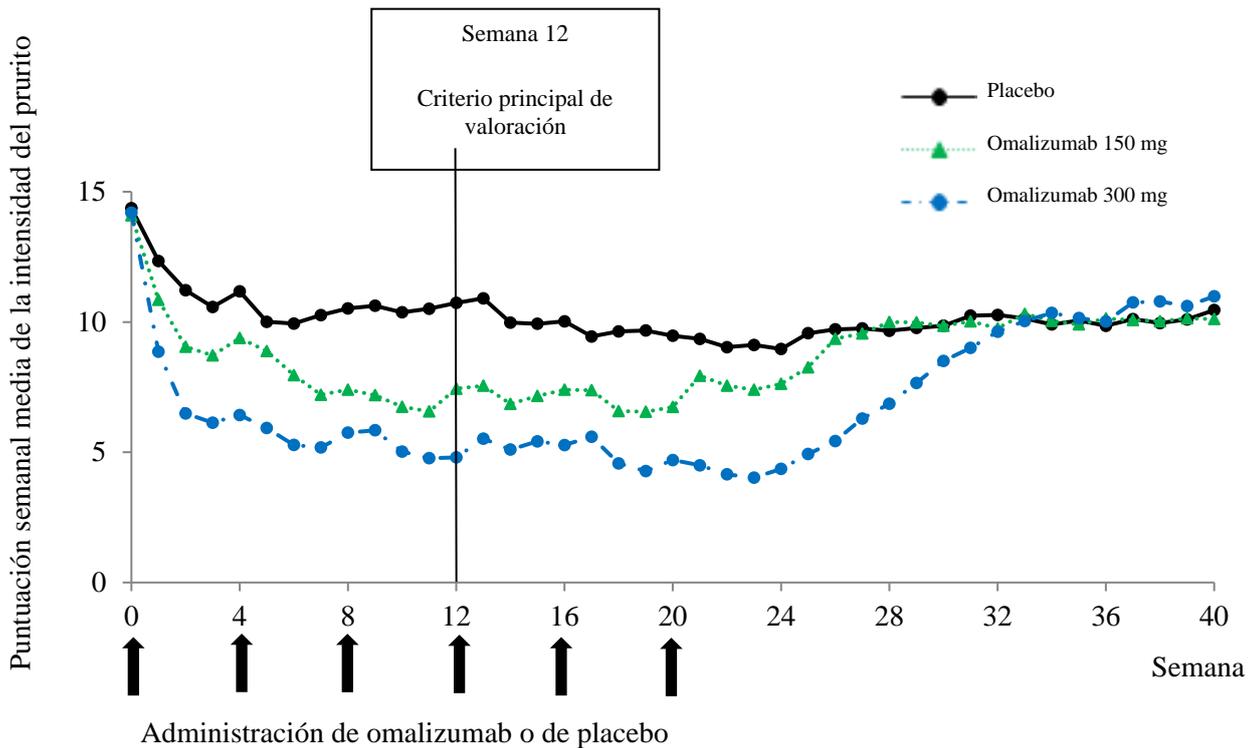
¹ *La media minimocuadrática se estimó usando un modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA). Los estratos fueron la puntuación semanal de la intensidad del prurito al inicio del estudio (< 13 frente a \geq 13) y el peso al inicio del estudio (< 80 kg frente a \geq 80 kg).*

² *El valor de *p* deriva de la prueba de la *t* del modelo de ANCOVA*

La Figura 1 presenta la puntuación semanal media de la intensidad del prurito obtenida a lo largo del estudio Q4881g. Las puntuaciones semanales medias de la intensidad del prurito disminuyeron considerablemente en ambos grupos terapéuticos; el efecto máximo se registró alrededor de la semana 12 y fue constante durante el período de tratamiento de 24 semanas. Los estudios Q4883g (administración de 300 mg durante el período de tratamiento de 24 semanas) y Q4882g (administración de 150 ó 300 mg durante el período de tratamiento de 12 semanas) arrojaron resultados similares a los del estudio Q4881g.

En los tres estudios (ver la Figura 1 correspondiente al estudio Q4881g), la puntuación semanal media de la intensidad del prurito aumentó gradualmente con ambas dosis de omalizumab durante el período de observación sin tratamiento de 16 semanas, lo cual es indicativo de una recidiva de los síntomas. Los valores medios al final del período de observación fueron similares a los del grupo del placebo, pero menores que los respectivos valores medios iniciales.

Figura 1 Puntuación semanal media de la intensidad del prurito en función del tiempo, estudio Q4881g (BOCF, población IDTm)



BOCF= (imputación de la) observación realizada al inicio; IDTm= población por intención de tratar modificada

Tiempo transcurrido hasta observar una Diferencia Mínima Importante (DMI) de 5 puntos en la PIP semanal durante el período de 12 semanas

En los estudios Q4881g y Q4882g, el tiempo transcurrido hasta observar una DMI de 5 puntos en la puntuación semanal de la intensidad del prurito fue significativamente más corto en los grupos tratados con de 300 mg, que en los grupos de placebo ($p < 0,0001$). También se observó un tiempo más corto en los grupos tratados con 150 mg ($p = 0,0301$ en el estudio Q4881g y $p = 0,0101$ en el estudio Q4882g). La mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar una DMI fue de 1 semana en los grupos tratados con 300 mg, de 2 semanas en aquellos que recibieron 150 mg y de 4 semanas en los grupos del placebo.

Similares resultados se obtuvieron en el estudio Q4883g, en el que la DMI se observó al cabo de una mediana de 2 semanas en el grupo de 300 mg ($p < 0,0001$) o de 5 semanas en el grupo del placebo.

Variación de la UAS7 con respecto al inicio al cabo de 12 semanas

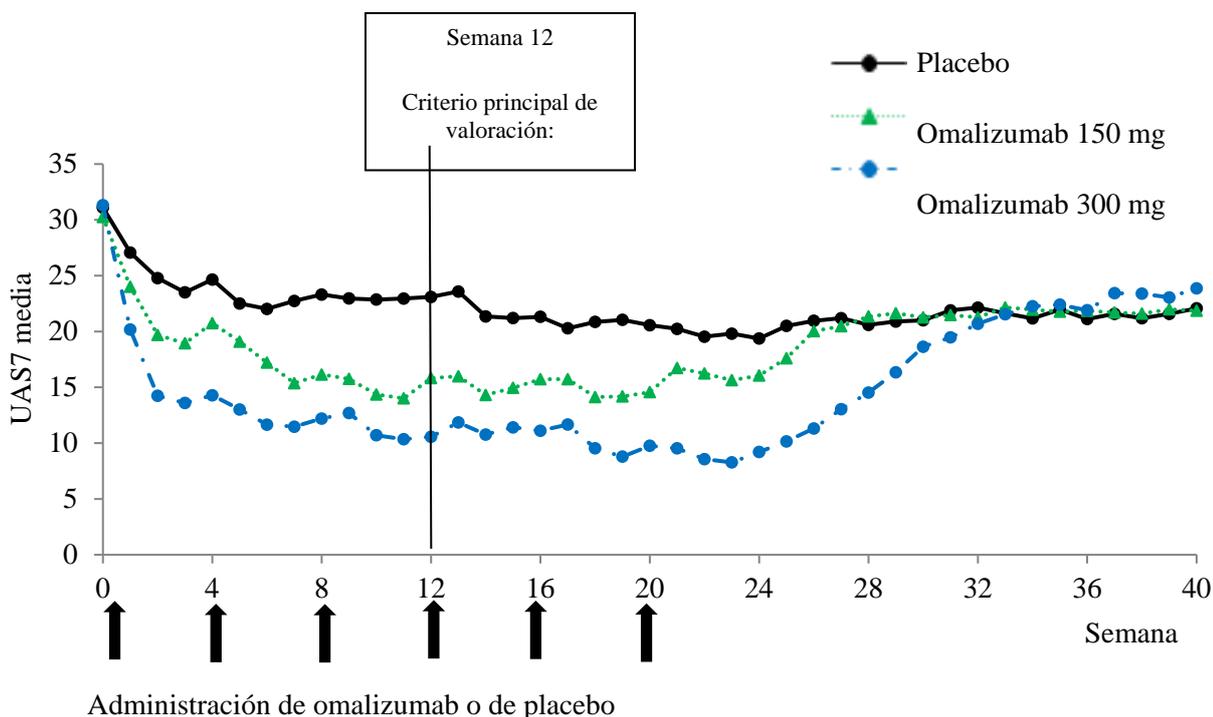
En los estudios de fase III, se apreció una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos tratados con omalizumab (150 o 300 mg) y el grupo de placebo en la variación media con respecto al inicio de la UAS7 al cabo de 12 semanas (Figura 2 del estudio Q4881g). Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos ($p < 0,0001$) en el grupo de 300 mg de los tres estudios y en el grupo de 150 mg de los estudios Q4881g ($p = 0,0008$) y Q4882g ($p = 0,0001$).

La Figura 2 muestra la UAS7 media a lo largo del estudio Q4881g y revela una disminución significativa con respecto a los valores iniciales en ambos grupos terapéuticos, con un efecto

máximo alrededor de la semana 12. La magnitud del efecto se mantuvo durante el período de tratamiento de 24 semanas. En los estudios Q4883g (300 mg administrados durante 12 semanas) y Q4882g (150 ó 300 mg administrados durante 24 semanas) se obtuvieron resultados similares a los del estudio Q4881g.

En los tres estudios (ver la Figura 2 correspondiente al estudio Q4881g), la UAS7 aumentó gradualmente en ambos grupos del omalizumab durante el período de observación sin tratamiento de 16 semanas, lo cual era indicativo de una recidiva de los síntomas. Los valores medios al final del período de observación fueron similares a los del grupo del placebo, pero menores que los respectivos valores medios iniciales.

Figura 2 UAS7 media en función del tiempo, estudio Q4881g (BOCF, población IDTm)



BOCF= (imputación de la) observación realizada al inicio; IDTm= población por intención de tratar modificada; PAU7= puntuación de la actividad urticarial durante un período de 7 días

Proporción de pacientes con una UAS7 ≤ 6 al cabo de 12 semanas

Los porcentajes de respuesta PAU7 ≤6 al cabo de 12 semanas variaron de 52–66% en el grupo de 300 mg (51,9% en el estudio Q4881g, 65,8% en el estudio Q4882g y 52,4% en el estudio Q4883g y todos fueron significativamente superiores (p< 0,0001), en comparación con 11–19% de los grupos de placebo (11,3% en el estudio Q4881g, 19,0% en el estudio Q4882g y 12,0% en el estudio Q4883g; todos p<0.0001). Con la dosis de 150 mg, la proporción de pacientes con PAU7 ≤6 a la semana 12 variaron de 40 a 43% (40,0% en Q4881g, 42,7% en Q4882g) Y mostraron una diferencia apreciable frente a placebo (11,3% y 19,0%; p<0,001 y p=0,0010, respectivamente).

Proporción de pacientes con una UAS7 = 0 al cabo de 12 semanas

La proporción de pacientes que habían respondido por completo al tratamiento (UAS7 = 0) al cabo de 12 semanas fue estadísticamente significativa en el grupo de 300 mg frente a los grupos de placebo, variaron de 34 a 44% (35,8% en el estudio Q4881g, 44,3% en el estudio Q4882g y 33,7% en el estudio Q4883g) versus 8,8% en Q4881g, 5,1% en Q4882g y 4,8% en Q4883g con placebo; todos con $p < 0.0001$) Fue numéricamente mayor que la observada en el grupo de 150 mg, que fue de 15,0% en el estudio Q4881g y de 22,0% en el estudio Q4882g, en comparación con los grupos de placebo.

Variación de la puntuación semanal del número de ronchas con respecto al inicio al cabo de 12 semanas

En los tres estudios de fase III, la variación media de la puntuación semanal del número de ronchas con respecto al inicio al cabo de 12 semanas en los grupos de tratamiento con 300 mg fue estadísticamente significativa frente a los grupos de placebo; todos ellos presentaban un descenso de la puntuación del número de ronchas en comparación con el grupo de placebo (-11,35 en el estudio Q4881g, -11,97 en el estudio Q4882g y -10,46 en el estudio Q4883g y de -4,37, -5,22 y -4,49 en los respectivos grupos de placebo; todos con $p < 0,0001$). En los grupos de tratamiento con 150 mg, la variación media fue de -7,78 ($p = 0,0017$) en el estudio Q4881g y de -9,75 ($p < 0,001$) en el estudio Q4882g.

Proporción de días transcurridos sin angioedema desde la semana 4 hasta la semana 12

En los tres estudios de fase III, desde la semana 4 hasta la semana 12 de tratamiento, los pacientes del grupo de 300 mg gozaron sistemáticamente de la mayor proporción media de días transcurridos sin angioedema (96,1% en el estudio Q4881g; 95,5% en el estudio Q4882g; 91% en el estudio Q4883g; todos los valores $p < 0,001$) en comparación con el grupo de placebo (88,2%, 89,2%, 88,1%, respectivamente). En los grupos de tratamiento con 150 mg, durante el mismo período, la proporción media de días transcurridos sin angioedema en los estudios Q4881g y Q4882g fue de 89,6% y 91,6% respectivamente, y no se apreció ninguna diferencia estadísticamente significativa con respecto a placebo.

Variación del DLQI (Índice de Calidad de Vida en Dermatología) general con respecto al inicio al cabo de 12 semanas

En los tres estudios de fase III, la variación media con respecto al inicio del ICVD general en los grupos de tratamiento con 300 mg fue mayor que la observada en el grupo de placebo, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre ambos grupos. En el estudio Q4881g se apreció una mejora de 10,3 puntos, en el Q4882g, de 10,2, y en el Q4883g, de 9,7, mientras que la mejora en los correspondientes grupos de placebo fue de 6,1, 6,1 y 5,1, respectivamente. En los grupos de tratamiento con 150 mg, la variación media fue de 8,0 puntos ($p = 0,2286$) en el estudio Q4881g, de 8,3 puntos ($p = 0,0215$) en el estudio Q4882g y de 6,1 en cada uno de los respectivos grupos de placebo.

Eficacia tras 24 semanas de tratamiento

La Tabla 3 recoge los resultados obtenidos al cabo de 24 semanas de tratamiento. La magnitud de la respuesta al tratamiento fue similar a la que se apreció tras 12 semanas de tratamiento.

Tabla 3 Resultados de eficacia al cabo de 24 semanas de tratamiento, estudios Q4881g y Q4883g (población IDTm*)

| Parámetro | | | Omalizumab 150 mg | Omalizumab 300 mg |
|---|-----------|---------|----------------------|----------------------|
| Estudio | Semana | Placebo | | |
| Variación de la PIP semanal con respecto al inicio (BOCF), media de valores | | | | |
| Estudio Q4881g | Semana 24 | -5,41 | -6,47 | -9,84** |
| Estudio Q4883g | Semana 24 | -4,03 | NA | -8,60** |
| Variación de la UAS7 con respecto al inicio (BOCF), media de valores | | | | |
| Estudio Q4881g | Semana 24 | -11,73 | -14,21 | -22,11** |
| Estudio Q4883g | Semana 24 | -8,85 | NA | -19,15** |
| Proporción (%) de pacientes con una UAS7 ≤ 6 | | | | |
| Estudio Q4881g | Semana 24 | 25,0 | 36,3 | 61,7** |
| Estudio Q4883g | Semana 24 | 16,9 | NA | 55,6** |
| Proporción (%) de pacientes con una UAS7 = 0 | | | | |
| Estudio Q4881g | Semana 24 | 12,5 | 20,0 | 48,1** |
| Estudio Q4883g | Semana 24 | 3,6 | NA | 42,5** |

*Población de análisis por intención de tratar modificada (o población IDTm): incluye a todos los pacientes que fueron aleatorizados y que recibieron por lo menos una dosis del medicamento de estudio

** valor de $p \leq 0,0001$ para el correspondiente estadístico del análisis de comparación del tratamiento administrado y placebo

NA: No Aplica.

BOCF: (Imputación de la) observación realizada al inicio

Datos de seguridad preclínicos

No se han observado signos de reacciones anafilácticas sistémicas por desgranulación de los mastocitos en monos adultos o jóvenes. En todos los estudios con primates se hallaron complejos circulantes de omalizumab-IgE, pero tras la administración de omalizumab no se encontraron signos de enfermedad mediada por inmunocomplejos en órgano alguno (incluido el riñón). Los complejos de omalizumab-IgE no fijan complemento, ni median la citotoxicidad dependiente del complemento.

La administración repetida de dosis de hasta 250 mg de omalizumab/Kg (al menos 14 veces la dosis clínica máxima recomendada) fue bien tolerada en primates adultos y jóvenes, salvo la disminución dosis-dependiente del número de trombocitos observada en algunas especies con concentraciones séricas generalmente superiores a la exposición humana máxima que se utilizó en los estudios clínicos fundamentales. Los monos jóvenes fueron más sensibles que los adultos a estos efectos trombocíticos. Además, los monos mostraban signos de inflamación y hemorragia aguda en el lugar de la inyección, indicativos de una reacción inmunitaria local a la administración subcutánea repetida de una proteína heteróloga. No se han realizado estudios formales del poder cancerígeno de omalizumab.

Se han detectado anticuerpos anti-omalizumab en algunos monos tras la administración subcutánea o intravenosa. Cabe esperar que ello suceda al administrar una proteína heteróloga. Algunos animales no pudieron ser evaluados debido a las concentraciones séricas elevadas de

omalizumab, a las concentraciones elevadas de IgE o a ambas a la vez. No obstante, los animales mantuvieron las elevadas concentraciones séricas de omalizumab durante el período de tratamiento de los estudios, y no hubo signos evidentes de toxicidad debido a la presencia de anticuerpos contra omalizumab.

Los estudios de la función reproductora, lactancia y fecundidad se describen en el apartado “Embarazo, lactancia, mujeres y hombres con potencial reproductivo”.

POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Posología en Asma Alérgica y Pólipos Nasales

Se aplican los mismos principios posológicos para el asma y los pólipos nasales. La dosificación y frecuencia de administración de Xolair® para estas afecciones se determina por los niveles de Inmunoglobulina E (IgE) (UI/mL) basales medidos antes del inicio del tratamiento y el peso corporal (Kg). Antes de la dosis inicial se debe determinar el nivel de IgE sérico con cualquier método comercial para determinación de IgE libre total. Según esta determinación 75-600 mg de Xolair® en 1 a 4 inyecciones pueden ser necesarias para cada administración. Ver tabla 4 y 5 para la conversión de dosis a número de ampollas y volumen a administrar y tablas 6 y 7 para la determinación de dosis. Para dosis de 225, 375 ó 525 mg Xolair® 150 mg debe utilizarse en combinación con Xolair® 75 mg.

No se debe administrar Xolair® a pacientes cuyo nivel basal de IgE o cuyo peso corporal excedan los límites indicados en la tabla de administración.

Tabla 4 Conversión de la dosis al número de ampollas, número de inyecciones y volumen total para cada administración.

| Dosis (mg) | Número de ampollas | | Número de inyecciones | Volumen de inyección total (mL) |
|------------|--------------------|---------------------|-----------------------|---------------------------------|
| | 75 mg | 150 mg ^b | | |
| 75 | 1 ^c | 0 | 1 | 0,6 |
| 150 | 0 | 1 | 1 | 1,2 |
| 225 | 1 ^c | 1 | 2 | 1,8 |
| 300 | 0 | 2 | 2 | 2,4 |
| 375 | 1 ^c | 2 | 3 | 3,0 |
| 450 | 0 | 3 | 3 | 3,6 |
| 525 | 1 ^c | 3 | 4 | 4,2 |
| 600 | 0 | 4 | 4 | 4,8 |

^b 1,2 mL = volumen máximo por ampolla (Xolair® 150 mg).

^c o usar 0,6 mL de la ampolla de 150 mg.

Tabla 5 Conversión de la dosis en número de jeringas prellenadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

| Dosis (mg) | Número de jeringas | | Número de inyecciones | Volumen total inyectado (ml) |
|------------|--------------------|--------|-----------------------|------------------------------|
| | 75 mg | 150 mg | | |
| 75 | 1 | 0 | 1 | 0,5 |
| 150 | 0 | 1 | 1 | 1,0 |
| 225 | 1 | 1 | 2 | 1,5 |
| 300 | 0 | 2 | 2 | 2,0 |
| 375 | 1 | 2 | 3 | 2,5 |
| 450 | 0 | 3 | 3 | 3,0 |
| 525 | 1 | 3 | 4 | 3,5 |
| 600 | 0 | 4 | 4 | 4,0 |

Duración del tratamiento, monitorización terapéutica y ajuste de dosis

En los estudios clínicos de asma alérgica hubo una reducción de las exacerbaciones y utilización de medicación de rescate acompañado de una reducción de la sintomatología durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se requieren al menos 12 semanas para evaluar adecuadamente si un paciente responde al tratamiento con Xolair®.

En los ensayos clínicos de pólipos nasales, se observaron cambios en la puntuación para pólipos nasales (PPN) y la puntuación de congestión nasal (PCN) ya en la primera evaluación a las 4 semanas. La necesidad mantener el tratamiento se debe reevaluar periódicamente en función de la severidad de la enfermedad y el nivel de control de síntomas del paciente.

Xolair® es un tratamiento de largo plazo. La discontinuación generalmente resulta en un retorno a niveles elevados de IgE y síntomas asociados.

Los niveles de IgE total (IgE libre + complejos omalizumab:IgE) se elevan durante el tratamiento y permanecen elevados hasta 1 año después de la discontinuación del tratamiento. Por lo tanto una nueva determinación de la IgE durante el tratamiento con Xolair® no puede utilizarse como guía para establecer la dosis. La dosificación luego de una interrupción del tratamiento menor a 1 año debe estar basada en los niveles de IgE séricos obtenidos al momento de la determinación inicial de la dosis. Los niveles de IgE séricos pueden ser medidos nuevamente para establecer la dosis si el tratamiento con Xolair® ha sido interrumpido durante 1 año o más tiempo.

Las variaciones significativas del peso corporal exigen una adaptación posológica (ver las tablas 6 y 7).

Tabla 6 ADMINISTRACION CADA 4 SEMANAS – asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair® (miligramos por dosis) administrado por inyección subcutánea cada 4 semanas.

| IgE basal (UI/mL) | Peso corporal (Kg) | | | | | | | | | |
|-------------------|--------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|----------|
| | ≥20-25* | >25-30 | >30-40 | >40-50 | >50-60 | >60-70 | >70-80 | >80-90 | >90-125 | >125-150 |
| ≥30–100 | 75 | 75 | 75 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 |
| >100–200 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | 450 | 600 |
| >200–300 | 150 | 150 | 225 | 300 | 300 | 450 | 450 | 450 | 600 | |
| >300–400 | 225 | 225 | 300 | 450 | 450 | 450 | 600 | 600 | | |
| >400–500 | 225 | 300 | 450 | 450 | 600 | 600 | | | | |
| >500–600 | 300 | 300 | 450 | 600 | 600 | | | | | |
| >600–700 | 300 | | 450 | 600 | | | | | | |

**ADMINISTRACION CADA 2 SEMANAS
VER TABLA 7**

* En los ensayos clínicos pivotaes de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg de peso corporal.

Tabla 7 ADMINSTRACION CADA 2 SEMANAS – asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair® (miligramos por dosis) administrado por inyección subcutánea cada 2 semanas.

| IgE Basal (UI/mL) | Peso corporal (Kg) | | | | | | | | | | |
|-------------------|--|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|----------|-----------|
| | ≥20-25* | >25-30* | >30-40 | >40-50 | >50-60 | >60-70 | >70-80 | >80-90 | >90-125 | >125-150 | >150-200* |
| ≥ 30-100 | ADMINISTRACION CADA 4 SEMANAS VER TABLA 6 | | | | | | | | | | 225 |
| > 100-200 | VER TABLA 6 | | | | | | | | | | 375 |
| > 200-300 | VER TABLA 6 | | | | | | | | | | 525 |
| > 300-400 | VER TABLA 6 | | | | | | | | | | 525 |
| > 400-500 | VER TABLA 6 | | | | | | | | | | 600 |
| > 500-600 | VER TABLA 6 | | | | | | | | | | 600 |
| > 600-700 | VER TABLA 6 | | | | | | | | | | 600 |
| > 700-800 | 225 | 225 | 300 | 375 | 450 | 450 | 525 | 600 | | | |
| > 800-900 | 225 | 225 | 300 | 375 | 450 | 525 | 600 | | | | |
| > 900-1000 | 225 | 300 | 375 | 450 | 525 | 600 | | | | | |
| > 1000-1100 | 225 | 300 | 375 | 450 | 600 | | | | | | |
| > 1100-1200 | 300 | 300 | 450 | 525 | 600 | | | | | | |

NO ADMINISTRAR-No se dispone de datos para recomendar una dosis.

| | | | | | |
|-------------|-----|-----|-----|-----|--|
| > 1200-1300 | 300 | 375 | 450 | 525 | |
| > 1300-1500 | 300 | 375 | 525 | 600 | |

**En los ensayos clínicos pivotaes de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg ni más de 150 kg de peso corporal.

Posología en Urticaria Crónica Espontánea (UCE)

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea. Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

Se recomienda a los médicos prescriptores una reevaluación periódica de la necesidad de continuar con la terapia.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

No se han realizado estudios sobre el efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de Xolair®; no obstante, es improbable que la insuficiencia renal o insuficiencia hepática afecten a la depuración de omalizumab administrado en dosis clínicas, dado que ésta se realiza fundamentalmente a través del sistema reticuloendotelial. Aunque no se recomiende hacer ningún ajuste de dosis en particular, Xolair® debe administrarse con precaución en estos pacientes (Ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

Pacientes pediátricos

En el asma alérgica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia de Xolair® en pacientes menores de 6 años, por lo que no se recomienda utilizarlo en esta población.

En los pólipos nasales, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 18 años.

En la urticaria espontánea crónica, no se ha determinado la inocuidad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años de edad.

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

Aunque se dispone de escasos datos sobre el uso de Xolair® en pacientes de 65 años y mayores, no existen pruebas de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosificación diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

Modo de administración

XOLAIR® POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE Y AMPOLLA DE DISOLVENTE

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

La experiencia con la autoadministración de Xolair polvo y disolvente para solución inyectable es escasa, por lo que esta formulación solo debe administrarla un profesional sanitario.

Instrucciones de uso y manejo de Xolair polvo para solución inyectable

La siguiente información está destinada únicamente al médico o profesional de la salud. Xolair® 150 mg polvo para solución inyectable se suministra en viales para uso único y no contienen conservantes antibacterianos. Desde el punto de vista químico y físico, el producto reconstituido es estable durante 8 horas entre 2 y 8°C y durante 4 horas a 30°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato después de la reconstitución. Si no se usa de inmediato, tanto el tiempo de conservación durante el uso como las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario; por lo general, la solución no debería conservarse más de 8 horas entre 2 y 8°C, a menos que se haya reconstituido en condiciones asépticas validadas y controladas.

El producto liofilizado toma 15-20 minutos para disolverse y en algunos casos puede tomar más tiempo. El producto completamente disuelto tiene un aspecto entre límpido y ligeramente opalescente, entre incoloro y amarillo parduzco pálido y puede tener pequeñas burbujas o espuma alrededor de los bordes del frasco ampolla. Como el producto reconstituido es algo viscoso se debe tener precaución de EXTRAER TODO EL PRODUCTO del frasco ampolla antes de eliminar el aire o volumen excedente para obtener la dosis completa de 1,2 mL.

Para preparar Xolair® para la administración subcutánea siga por favor las siguientes instrucciones:

Para los frascos ampolla de Xolair® 150 mg

1. Extraer 1,4 mL de agua para inyectables de la ampolla con una jeringa equipada con una aguja gruesa de extracción (calibre 18).
2. Con el vial colocado en posición vertical sobre una superficie plana, insertar la aguja e inyectar el agua para inyectables en el vial de omalizumab utilizando las técnicas asépticas estándar, dirigiendo el agua para inyectables directamente sobre el polvo.
3. Manteniendo el frasco ampolla en posición vertical girar vigorosamente (no batir) por aproximadamente 1 minuto para humedecer uniformemente el polvo.
4. Para acelerar la disolución luego de completar el paso 3, gire suavemente el frasco ampolla en posición vertical por aproximadamente 5-10 segundos aproximadamente cada 5 minutos a fin de disolver los sólidos remanentes.

*A veces pueden transcurrir más de 20 minutos antes de que el polvo se disuelva por completo. En tal caso, repita el paso 4 hasta que desaparezcan las partículas gelatinosas de la solución.

Una vez que el polvo se haya disuelto por completo, no deben quedar partículas gelatinosas en la solución. Las burbujas pequeñas o la espuma en la superficie del líquido son perfectamente normales. El producto reconstituido tiene un aspecto transparente o algo opalescente. No utilice el producto si observa partículas extrañas.

5. Invertir el vial por 15 segundos y dejar escurrir la solución hacia el tapón. Utilizando una nueva jeringa equipada con una aguja gruesa de extracción (calibre 18), insertar la aguja en el frasco ampolla invertido. Posicionar la aguja de modo que la punta apenas penetre en la solución contenida en la ranura central del tapón y extraer la solución. Antes de retirar la aguja arrastre

el émbolo hasta el extremo del cilindro de la jeringa para remover toda la solución del frasco ampolla invertido.

6. Reemplace la aguja calibre 18 que se utilizó para la extracción por una aguja para administración subcutánea (calibre 25).

7. Expulsar el aire, las burbujas grandes y líquido excedente de la jeringa para obtener la dosis de 1,2 mL requerida. Una fina capa de burbujas pequeñas puede permanecer en el extremo de la solución de la jeringa. Como la solución es ligeramente viscosa la administración puede tomar 5 a 10 segundos.

El vial proporciona 1,2 ml de Xolair® (150 mg de omalizumab).

8. La inyección se administra en forma subcutánea en el brazo, el muslo o la parte inferior del abdomen (pero no en un radio de 5 cm en torno al ombligo). No inyecte el producto en ninguna zona cutánea que sea dolorosa a la palpación o que esté magullada, enrojecida o dura. Evite las zonas con cicatrices o estrías. Si debe aplicar más de una inyección para administrar toda la dosis, elija una zona diferente para cada inyección.

Precauciones especiales para el deshecho

Todo producto no utilizado o material de desecho deberán eliminarse de conformidad con las normas locales.

XOLAIR® SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA

Xolair® debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

A partir de la cuarta administración (inclusive), si el médico lo considera apropiado, los pacientes sin antecedentes de anafilaxia pueden inyectarse Xolair® ellos mismos o recibir la inyección por parte de un cuidador (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones). El paciente o el cuidador deberán haber recibido capacitación sobre la técnica correcta de inyección y sobre el reconocimiento de los primeros signos y síntomas de reacción alérgica grave.

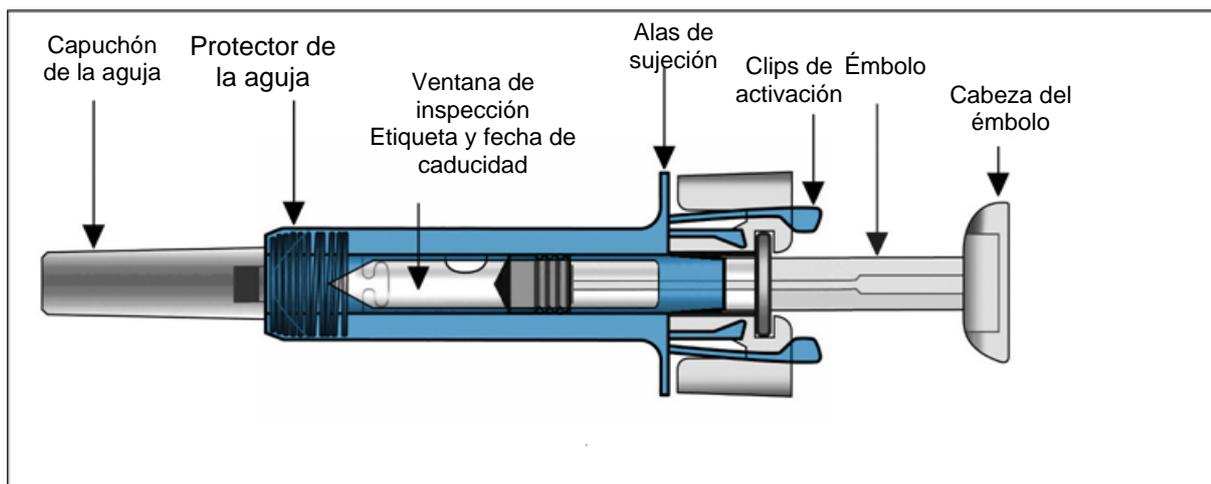
Se debe explicar a los pacientes o cuidadores que inyecten toda la cantidad de Xolair® según las instrucciones de uso que figuran a continuación.

Instrucciones de uso y manejo de Xolair solución inyectable en jeringa prellenada

Lea detenidamente TODAS las instrucciones antes de inyectar el medicamento. Si el médico decide que usted mismo o un cuidador podrían aplicar las inyecciones de Xolair® en el domicilio, tendrán que recibir capacitación del médico, la enfermera o el farmacéutico antes de aplicar la inyección. Los niños de 6 a menos de 12 años no deben inyectarse Xolair® ellos solos, pero un cuidador que haya recibido la capacitación pertinente podrá aplicarles la inyección de Xolair® si el médico lo considera apropiado. La caja contiene jeringas prellenadas de Xolair® selladas individualmente dentro de una bandeja de plástico.

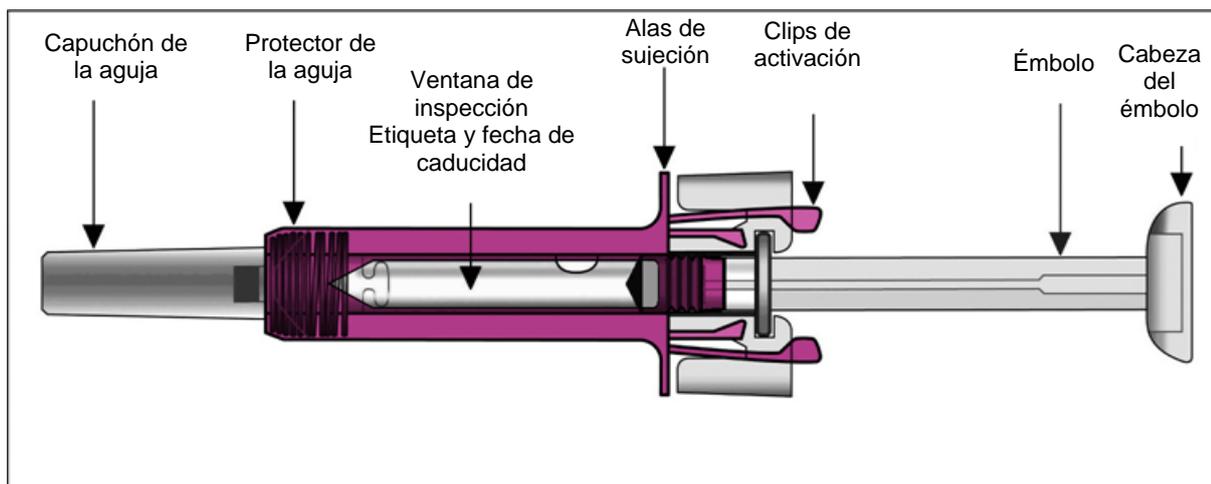
Las jeringas prellenadas de Xolair® se presentan en dos dosis farmacéuticas: 75 y 150 mg. En la farmacia le entregarán una de ellas o ambas.

Jeringa prellenada de Xolair 75 mg



Una vez que el medicamento haya sido inyectado, se activará el protector para cubrir la aguja. Esto tiene la finalidad de evitar pinchazos accidentales.

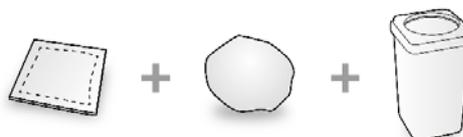
Jeringa prellenada de Xolair 150 mg



Una vez que el medicamento haya sido inyectado, se activará el protector para cubrir la aguja. Esto tiene la finalidad de evitar pinchazos accidentales.

Otro material necesario para la inyección:

- Toallita impregnada en alcohol.
- Gasa o torunda de algodón.
- Recipiente para objetos punzantes.



Información importante de seguridad

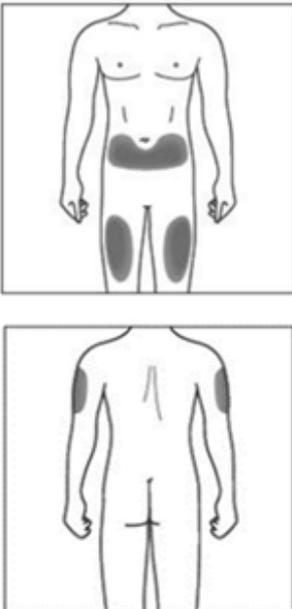
Advertencia: Mantenga la jeringa fuera de la vista y del alcance de los niños.

- El capuchón de la aguja de la jeringa puede contener goma seca (látex), que no debe ser manipulada por personas que sean sensibles a ella.
- No abra la caja externa precintada hasta que esté listo para usar este medicamento.
- No use este medicamento si el precinto de la caja o el precinto de la bandeja de plástico están rotos, ya que esto puede implicar un riesgo para usted.
- Nunca deje la jeringa donde otras personas puedan manipularla.
- No agite la jeringa.
- Tenga mucho cuidado de no tocar los clips de activación antes de la utilización. Si se tocan esos clips, el protector de la aguja podría activarse demasiado pronto.
- No retire el capuchón de la aguja a menos que esté listo para aplicar la inyección.
- La jeringa no puede reutilizarse. Una vez usada, deséchela inmediatamente en un recipiente para objetos punzantes.

Conservación de las jeringas prellenadas de Xolair

- Conserve este medicamento sellado dentro de su caja externa para protegerlo de la luz. Consérvelo en el refrigerador a una temperatura de entre 2 y 8 °C. **NO LO CONGELE.**
- Recuerde sacar la jeringa del refrigerador y deje que alcance la temperatura ambiente (25 °C) antes de prepararla para la inyección (aproximadamente 20 minutos). Deje la jeringa dentro de la caja para protegerla de la luz. La jeringa sin usar no debe estar a temperatura ambiente (25 °C) más de 4 horas.
- No utilice la jeringa después de la fecha de caducidad indicada en la caja externa o en la etiqueta de la jeringa. Si el producto ha caducado, devuélvalo entero dentro de su envase a la farmacia.

Lugar de la inyección

| | |
|---|---|
|  | <p>El lugar de inyección es el sitio del cuerpo donde usted aplicará la inyección.</p> <ul style="list-style-type: none">• El lugar recomendado es la cara anterior de los muslos. También se puede inyectar el producto en la parte inferior del abdomen, pero no en un radio de 5 cm en torno al ombligo.• Si debe aplicar más de una inyección para administrar toda la dosis, elija una zona diferente para cada inyección.• No inyecte el producto en ninguna zona cutánea que sea dolorosa a la palpación o que esté magullada, enrojecida o dura. Evite las zonas con cicatrices o estrías. <p>Si quien pone la inyección es el cuidador, entonces también se puede usar la cara lateral de los brazos.</p> |
|---|---|

Preparación de la jeringa prellenada de Xolair para su utilización

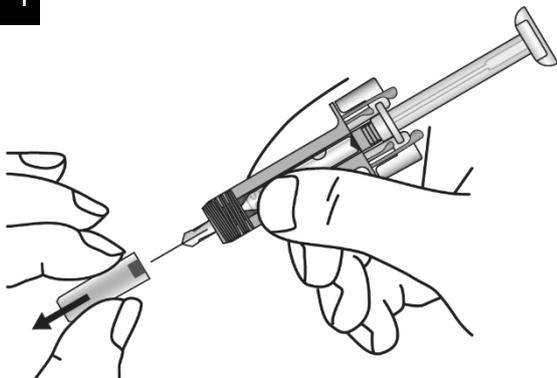
Nota: En función de la dosis que le haya recetado el médico, es posible que usted tenga que preparar más de una jeringa prellenada e inyectar el contenido de todas ellas. En la tabla que figura a continuación se ofrecen ejemplos de la cantidad de inyecciones de cada dosis farmacéutica que se necesitarán para una dosis determinada:

| Dosis | Jeringas necesarias para la dosis | |
|--------|-------------------------------------|--|
| 75 mg | 1 azul (75 mg) |  |
| 150 mg | 1 morada (150 mg) |  |
| 225 mg | 1 azul (75 mg) + 1 morada (150 mg) |  |
| 300 mg | 2 moradas (150 mg) |  |
| 375 mg | 1 azul (75 mg) + 2 moradas (150 mg) |  |
| 450 mg | 3 moradas (150 mg) |  |
| 525 mg | 1 azul (75 mg) + 3 moradas (150 mg) |  |
| 600 mg | 4 moradas (150 mg) |  |

1. Saque del refrigerador la caja que contiene la jeringa y déjela unos 20 minutos **sin abrir** para que alcance la temperatura ambiente (deje la jeringa dentro de la caja para protegerla de la luz).
2. Cuando esté listo para utilizar la jeringa, lávese bien las manos con agua y jabón.
3. Desinfecte el lugar de la inyección con una toallita impregnada en alcohol.
4. Retire la bandeja de plástico de la caja y desprenda la cubierta de papel. Agarrándola por el centro del protector de la aguja, saque la jeringa de la bandeja.
5. Examine la jeringa. El líquido debe ser límpido o levemente turbio, y puede ser incoloro o levemente amarillo-parduzco. Es posible que vea una burbuja de aire, pero eso es normal. **NO USE** la jeringa si está rota o si es evidente que el líquido está turbio o pardo, o contiene partículas. En todos estos casos, devuelva el producto entero dentro de su envase a la farmacia.
6. Sostenga la jeringa horizontalmente y mire por la ventana de inspección para comprobar la fecha de caducidad impresa en la etiqueta. Nota: Se puede girar la parte interna del módulo de la jeringa hasta que la etiqueta quede legible en la ventana de inspección. **NO USE** el producto si ha caducado. Si ha caducado, devuelva el producto entero dentro de su envase a la farmacia.

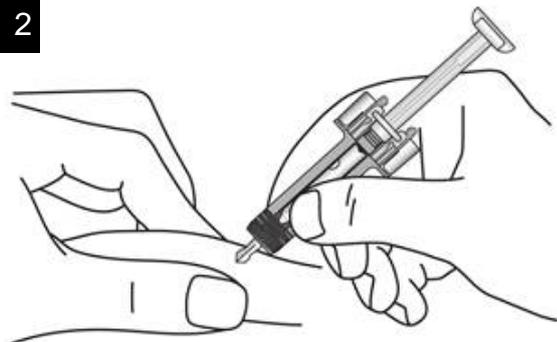
Modo de empleo de las jeringas prellenadas de Xolair®

1



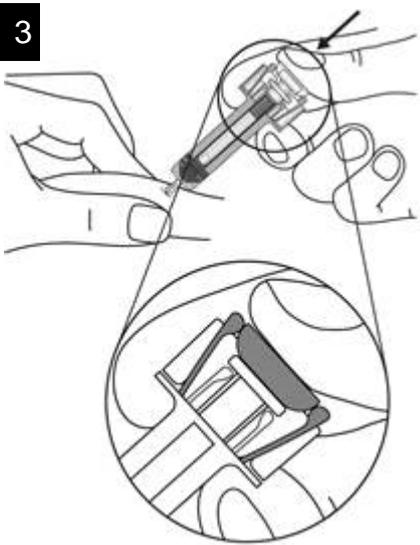
Retire con cuidado el capuchón de la aguja y deséchelo. Puede que observe una gota de producto en la punta de la aguja. Esto es normal.

2



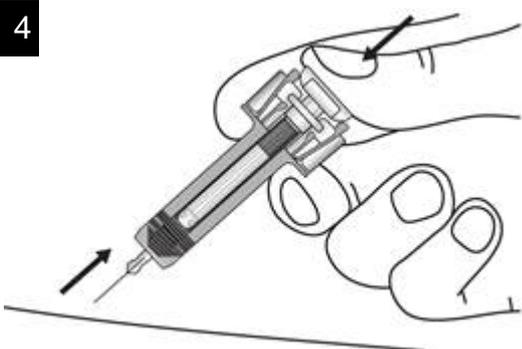
Pellizque suavemente la piel en el lugar de la inyección e inserte la aguja como muestra la imagen. Introduzca la aguja por completo para garantizar que se administre todo el medicamento.

3



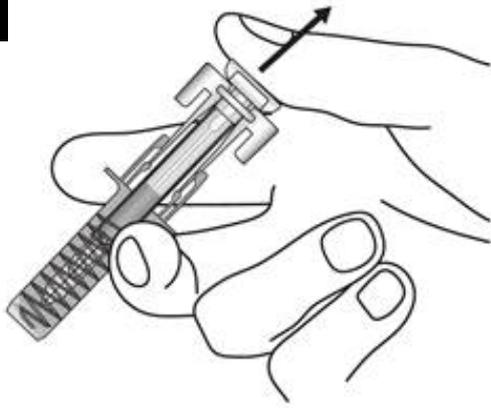
Sostenga la jeringa como se muestra. Presione **lentamente** el émbolo **hasta el fondo** de forma que la cabeza del émbolo quede totalmente encajada entre los clips de activación del protector.

4



Sin soltar el émbolo, saque cuidadosamente la aguja del lugar de la inyección.

5



Suelte el émbolo lentamente y deje que el protector cubra automáticamente la aguja expuesta.

Es posible que haya un poco de sangre en el lugar de la inyección. Con una gasa o torunda de algodón, presione durante 30 segundos sobre el lugar de la inyección. No frote el lugar de la inyección. Si fuera necesario, cúbralo con un pequeño apósito adhesivo.

Instrucciones de eliminación



Deseche inmediatamente la jeringa usada en un recipiente para objetos punzantes que se pueda cerrar y sea resistente a las punciones. Por su propia seguridad y salud (y las de otras personas), las agujas y las jeringas usadas **nunca deben volver a usarse**. Todo el medicamento que no se haya utilizado y el material de desecho deben eliminarse con arreglo a la normativa local. No tire ningún medicamento por el sistema de desagüe ni en la basura doméstica. Pregunte al farmacéutico cómo desechar los medicamentos que usted ya no necesita. Estas medidas contribuirán a proteger el medio ambiente.

Incompatibilidades

Polvo liofilizado para inyectable y ampolla de disolvente: Xolair® no debe mezclarse con ningún otro medicamento o diluyente que no sea agua estéril para inyectables.

Solución inyectable en jeringa prellenada: no debe mezclarse con otros medicamentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a omalizumab o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Reacciones alérgicas

Como con cualquier otra proteína pueden ocurrir reacciones alérgicas locales o sistémicas incluyendo anafilaxis, cuando se administra omalizumab. Las reacciones anafilácticas fueron muy raras en los estudios clínicos. Con la práctica de uso tras la comercialización del producto se han registrado reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración de Xolair, e incluso en administraciones siguientes. Casi todas estas reacciones ocurrieron dentro de dos horas, pero algunas pasadas las dos horas. La mayoría se produjeron en las tres primeras administraciones de Xolair®. Por consiguiente, las tres primeras administraciones debe hacerlas un profesional sanitario o realizarse bajo su supervisión. Los antecedentes de anafilaxia sin

relación con el omalizumab pueden ser un factor de riesgo de aparición de reacciones anafilácticas posteriores a la administración de Xolair®. Por ello, en los pacientes con antecedentes conocidos de anafilaxia, Xolair® debe ser administrado por un profesional sanitario, que tenga a disposición medicaciones para el tratamiento de reacciones anafilácticas para uso inmediato luego de la administración de Xolair®. Los pacientes deben ser advertidos que estas reacciones pueden ocurrir y que debe realizar una rápida consulta médica si ocurriera una reacción alérgica.

Como con todos los anticuerpos monoclonales humanizados derivados del ADN, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra omalizumab en raros casos (Ver “REACCIONES ADVERSAS”).

Raramente se ha observado enfermedad del suero y reacciones semejantes a la enfermedad del suero, que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III, en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados incluido omalizumab. El inicio del cuadro se produce normalmente a los 1-5 días tras la administración de la primera o siguientes inyecciones e incluso tras un tratamiento de larga duración. Los síntomas que sugieren la enfermedad del suero incluyen artritis/artralgia, rash (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatía. Los antihistamínicos y corticosteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar estas alteraciones y se deberá advertir a los pacientes que notifiquen cualquier síntoma sospechoso.

General

Xolair® no está indicado para el tratamiento agudo de las exacerbaciones por asma o broncoespasmos agudos ni de los estados asmáticos de carácter agudo.

Xolair® no fue estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E ni aspergilosis broncopulmonar alérgica ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair® no ha sido adecuadamente estudiado en dermatitis atópica, rinitis alérgica o alergias alimentarias.

Xolair® no ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunes, en enfermedades mediadas por complejos inmunes o en aquellos con insuficiencia renal o hepática. Debe tenerse precaución al utilizar Xolair® en esta población de pacientes.

No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con Xolair® en asma alérgica o pólipos nasales. Las reducciones de los corticoesteroides deben realizarse bajo supervisión directa de un médico y posiblemente deban hacerse de forma gradual.

Jeringa prellenada, individuos sensibles al látex

El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa prellenada con la solución inyectable de Xolair® contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, todavía no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de Xolair® en jeringa prellenada en personas sensibles al látex.

PRECAUCIONES

Infecciones parasitarias

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infecciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infección con omalizumab, pero el curso, la

gravedad y la respuesta al tratamiento de la infección no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infecciones, fue inferior a 1 de cada 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando se viaje a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmítico recomendado, hay que pensar en retirar el tratamiento con Xolair®.

INTERACCIONES

Las enzimas del citocromo P450, las bombas de expulsión y los mecanismos de unión a proteínas no están involucrados en la depuración de omalizumab; por lo cual existe un bajo potencial para interacciones con otras drogas. No se han realizado estudios formales con Xolair® de interacciones con drogas o vacunas. No existe una razón farmacológica para esperar que los medicamentos comúnmente prescritos para el tratamiento del asma, los pólipos nasales o de la urticaria espontánea crónica puedan interactuar con Xolair®.

Asma alérgica

En los estudios clínicos, Xolair® fue comúnmente utilizado conjuntamente con corticosteroides orales o inhalatorios, beta 2 agonistas inhalatorios de corta y larga acción, modificadores de leucotrienos, teofilinas y antihistamínicos orales. No hubo indicios de que esos medicamentos usuales contra el asma afectasen la inocuidad de Xolair®. Se dispone de escasos datos sobre el uso combinado de Xolair® y una inmunoterapia específica de desensibilización.

Pólipos nasales

En los estudios clínicos, Xolair se utilizó asociado a un aerosol de mometasona intranasal, de acuerdo al protocolo. Entre las medicaciones concomitantes que se usaron frecuentemente se encuentran otros corticoesteroides intranasales, broncodilatadores, antihistamínicos, antagonistas de los receptores de leucotrienos, adrenérgicos/simpaticomiméticos y anestésicos locales nasales. No hubo indicios de que estos medicamentos usados habitualmente para los pólipos nasales afectasen la seguridad de Xolair.

Urticaria Crónica Espontánea

En los estudios clínicos de UCE, Xolair® se administró junto con antihistamínicos (H₁ ó H₂) y Antagonistas de los Receptores de Leucotrienos (ARL). No hubo indicios de que el perfil toxicológico de omalizumab administrado con esos medicamentos fuera distinto del que se le conoce en asma alérgica. Además, un análisis farmacocinético poblacional no reveló ningún efecto **importante** de los antihistamínicos H₂ y los ARL en la farmacocinética de omalizumab (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres con potencial reproductivo

Embarazo

Resumen de los riesgos

No existen estudios bien controlados de la utilización de Xolair® en mujeres gestantes. En un estudio prospectivo de registro de embarazadas (EXPECT) realizado con 250 asmáticas

embarazadas tratadas con Xolair[®], la prevalencia de anomalías congénitas importantes observadas (8,1%) fue análoga a la observada en pacientes con características patológicas equivalentes (asma moderada o severa) (8,9%). No obstante, debido a las limitaciones metodológicas (diseño sin aleatorización y posibles diferencias entre la población del registro y el grupo comparativo), este estudio no permite confirmar con seguridad la ausencia de riesgos (véase la sección Datos en seres humanos). Se sabe que las moléculas de IgG atraviesan la barrera placentaria. En los estudios de reproducción animal realizados con macacos de Java no se observaron indicios de daño fetal luego de la administración subcutánea de omalizumab en dosis que, en términos de mg/kg, eran equivalentes a hasta aproximadamente 8 veces la dosis humana máxima recomendada (DHMR) de 8,75 mg/kg/sem (véase la sección Datos en animales)

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y embriofetal derivado de la enfermedad

Los datos indican que las mujeres con control asmático insuficiente o moderado presentan mayor riesgo de pre eclampsia (madre) y de nacimiento prematuro, bajo peso al nacer y peso bajo para la edad gestacional (neonato). En las embarazadas debe vigilarse estrechamente el grado de control asmático y deben hacerse los ajustes necesarios del tratamiento para mantener un control óptimo.

Datos

Datos en seres humanos

En un estudio prospectivo de registro de embarazadas (EXPECT) llevado a cabo en los Estados Unidos entre 2006 y 2018 se incluyó a 250 asmáticas embarazadas tratadas con Xolair[®]. La exposición a Xolair[®] se produjo en el primer trimestre del embarazo en 246 de esas mujeres, y el 78,4% (196/250) de las participantes recibieron Xolair[®] al menos una vez en cada uno de los tres trimestres del embarazo. La mediana general de duración de la exposición fue de 8,7 meses. Las frecuencias observadas en el estudio EXPECT para determinados subgrupos de madres y lactantes se compararon con las frecuencias (con ajustes por edad) observadas en una cohorte externa de características patológicas equivalentes integrada por 1153 asmáticas embarazadas (que no habían recibido Xolair[®]) extraídas de bases de datos médicos de residentes en la provincia canadiense de Quebec, a la cual se denominó «cohorte de comparación externa de Quebec» (QECC).

En los lactantes del estudio EXPECT que se compararon con los de la cohorte QECC (n = 223), la prevalencia de anomalías congénitas importantes (8,1%) fue análoga a la observada en los lactantes de la cohorte QECC (8,9%). El 99,1% de las gestaciones del estudio EXPECT que se compararon con las de la cohorte QECC (n = 230) terminaron en nacimientos vivos, proporción equivalente a la de las gestaciones de la cohorte QECC (99,3%).

En un subestudio del estudio EXPECT se analizaron las cifras de plaquetas de 51 lactantes nacidos de mujeres que habían recibido Xolair, y todas estuvieron dentro del intervalo de la normalidad.

Datos en animales

Se han realizado estudios de reproducción en monos con omalizumab. Las dosis subcutáneas de hasta 75 mg/Kg por semana (al menos 8 veces superiores a la DHMR de 8.75 mg/kg/semana durante un periodo de 4 semanas) no produjeron toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad cuando fue administrado durante toda la organogénesis y no produjo efectos

adversos en el crecimiento fetal o neonatal cuando fue administrado en el final de la gestación, parto o período de lactancia.

La dosificación en exceso de la dosis clínica han sido asociadas con descenso de las plaquetas relacionado con la edad en primates no humanos con una mayor sensibilidad en animales jóvenes. En un estudio de reproducción en monos no se encontró evidencias de trombocitopenia (por ejemplo, púrpura) en monos neonatales de madres tratadas con hasta 75 mg/Kg/semana de omalizumab, sin embargo el recuento plaquetario no fue medido en esos neonatos.

Lactancia

Resumen de los riesgos

Aunque no se ha investigado la presencia de omalizumab en la leche humana tras la administración de Xolair[®], las IgG están presentes en ese líquido y, por consiguiente, cabe esperar que omalizumab se encuentre en la leche humana. Como indicador indirecto del desarrollo del sistema inmunitario tras la exposición al omalizumab durante el embarazo o la lactancia se analizó la frecuencia de infecciones del lactante observadas en el estudio EXPECT. La mayoría de los lactantes de la población de análisis principal (77,5%, 186/240) recibieron lactancia materna. Se observaron eventos adversos graves (EAG) catalogados como «infecciones e infestaciones» en el 11,4% (5/44) de los lactantes que no recibieron lactancia materna, el 10,4% (16/154) de los que estuvieron expuestos a Xolair[®] a través de la lactancia materna y el 12,5% (4/32) de los que recibieron lactancia materna, pero no estuvieron expuestos a Xolair[®] a través de ella. El estudio tiene limitaciones metodológicas, como por ejemplo el diseño sin aleatorización.

Deben tenerse en cuenta los beneficios de la lactancia materna sobre el desarrollo y la salud del bebé, la necesidad clínica de Xolair[®] para la madre y los posibles efectos adversos que pudiera presentar el bebé amamantado como consecuencia del omalizumab o de la enfermedad subyacente de la madre.

Datos en animales

Se valoró la presencia de omalizumab en la leche de monos hembra que habían recibido dosis subcutáneas de 75 mg/Kg/semana. Las concentraciones plasmáticas de omalizumab en el neonato tras una exposición *in útero* y de 28 días en el período de lactancia variaban entre un 11% y un 94% de la concentración sérica materna. Las concentraciones lácteas de omalizumab eran un 0,15% de la concentración sérica materna.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

No existen recomendaciones especiales para las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas.

Infertilidad

No existen datos sobre la posible influencia de omalizumab en la fecundidad humana. En estudios preclínicos de la fecundidad específicamente diseñados en monos adultos, incluidos los estudios del apareamiento, no se observaron alteraciones de la fecundidad masculina o femenina después de la administración subcutánea repetida de omalizumab en dosis de hasta 75 mg/Kg/semana.

REACCIONES ADVERSAS

Asma alérgica

Resumen del perfil de seguridad

Durante los estudios clínicos en adultos y adolescentes ≥ 12 años las reacciones adversas más comúnmente observadas fueron reacciones en el sitio de inyección (incluyendo dolor, edema, eritema y prurito) y cefaleas. En ensayos clínicos con pacientes de 6 a < 12 años, las reacciones adversas más frecuentes fueron cefaleas, pirexia y dolor abdominal alto. La mayoría de estos eventos fueron leves o moderados.

Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos

La tabla 8 muestra los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en los pacientes tratados con omalizumab clasificados por sistema y por frecuencia. Las frecuencias fueron definidas como *Muy Frecuente* ($\geq 1/10$), *Frecuente* ($> 1/100$; $< 1/10$), *Poco Frecuente* ($> 1/1000$; $< 1/100$), *Raras* ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); *Muy raras* ($< 1/10000$).

Tabla 8 Reacciones adversas en estudios clínicos en asma alérgica

| | |
|--|---|
| Infecciones e infestaciones <i>Poco frecuente</i> <i>Rara</i> | Faringitis Infección por parásitos |
| Trastornos del sistema Inmune <i>Rara</i> | Reacción anafiláctica y otras afecciones alérgicas, producción de anticuerpos contra omalizumab |
| Trastornos del Sistema Nervioso <i>Frecuente</i> <i>Poco frecuente</i> | Cefalea ** Mareos, somnolencia, parestesias, síncope |
| Trastornos vasculares <i>Poco frecuente</i> | Hipotensión postural, sofocos |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales <i>Poco frecuente</i> <i>Rara</i> | Tos, broncoespasmo alérgico Edema laríngeo |
| Trastornos gastrointestinales <i>Frecuente</i> <i>Poco frecuente</i> | Dolor abdominal alto * Náusea, diarrea, signos y síntomas de dispepsia |
| Trastornos de piel tejido subcutáneo <i>Poco frecuente</i> <i>Rara</i> | Urticaria, rash, prurito, fotosensibilidad Angioedema |
| Trastornos generales y del sitio de inyección <i>Muy frecuente</i> <i>Frecuente</i> | Pirexia* Reacciones en sitio de aplicación como dolor, eritema, prurito, edema. |

| | |
|-----------------------|---|
| <i>Poco frecuente</i> | Incremento de peso, fatiga, edema de los brazos, síndrome tipo influenza. |
|-----------------------|---|

*: En niños de 6 a <12 años

** : Muy frecuente en niños de 6 a <12 años

La frecuencia de eventos adversos en el grupo de tratamiento activo fue muy similar a aquellos observados en el grupo control.

Pólipos nasales

Resumen del perfil de seguridad

Los datos que se describen a continuación provienen de dos estudios comparativos con placebo realizados en pacientes mayores de 18 años. En estos estudios, los pacientes recibieron placebo o Xolair en dosis de entre 150 y 600 mg cada 2 o 4 semanas. Todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con mometasona intranasal. El perfil toxicológico observado en los pacientes con pólipos nasales concordó con el observado en el asma alérgica y la UEC. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>3%), que fueron más frecuentes en comparación con el placebo, se muestran en la tabla a continuación.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La tabla siguiente recoge las reacciones adversas registradas durante los estudios clínicos en todos los pacientes con pólipos nasales tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de pólipos.

| Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA) | Estudios 1 y 2 de pólipos nasales con omalizumab, agrupados | | Categoría de frecuencia |
|---|---|----------------------|-------------------------|
| | Placebo N=130 | Omalizumab N =135 | |
| Trastornos del sistema nervioso | | | |
| Cefalea | 7 (5.4%) | 11 (8.1%) | Frecuente |
| Mareo | 1 (0.8%) | 4 (3.0%) | Frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | |
| Artralgia | 2 (1.5%) | 4 (3.0%) | Frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | | | |
| Dolor en la zona superior del abdomen | 1 (0.8%) | 4 (3.0%) | Frecuente |
| Trastornos generales y en el lugar de la administración | | | |
| Reacciones en la zona de inyección (reacciones en la zona de inyección, reacción relacionada con la inyección, dolor en la zona de inyección) | 2 (1.5%) | 7 (5.2%) | Frecuente |

Urticaria espontánea crónica

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad y la tolerabilidad de omalizumab se evaluó en 975 pacientes con UEC, de los cuales 733 recibieron omalizumab durante 12 semanas en dosis de 75, 150 ó 300 mg cada cuatro semanas, y 242, placebo. En 490 de los pacientes tratados con omalizumab la administración duró 24 semanas. De los pacientes tratados con omalizumab durante 12 semanas, 175 recibieron la dosis recomendada de 150 mg, y 412, la de 300 mg. De los pacientes tratados con omalizumab durante 24 semanas, 87 recibieron la dosis recomendada de 150 mg, y 333, la de 300 mg.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y la nasofaringitis.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 ó 300 mg)

La Tabla 9 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas descritas con las dosis recomendadas (150 mg y 300 mg) en los tres estudios de fase III. Tales reacciones se observaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento, con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) en los que recibieron omalizumab que en los tratados con placebo, según una evaluación médica. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. La categoría de frecuencia de cada reacción adversa se define según la siguiente convención (CIOMS III): *Muy Frecuente* ($\geq 1/10$); *Frecuente* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *Poco Frecuente* ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); *rara* ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); *Muy Rara* ($< 1/10\ 000$).

Tabla 9 Reacciones adversas registradas en la base de datos conjuntos de seguridad en la UCE (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

| Reacciones adversas (por término preferido del MedDRA) | Omalizumab – estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g en conjunto | | | Categoría de frecuencia |
|---|---|-----------------|-----------------|-------------------------|
| | Placebo N=242 | 150 mg N=175 | 300 mg N=412 | |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| Rinofaringitis | 17 (7,0%) | 16 (9,1%) | 27 (6,6%) | Frecuente |
| Sinusitis | 5 (2,1%) | 2 (1,1%) | 20 (4,9%) | Frecuente |
| Infección viral de las vías respiratorias altas | 0 | 4 (2,3%) | 2 (0,5%) | Frecuente |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | |
| Cefalea | 7 (2,9%) | 21 (12,0%) | 25 (6,1%) | Muy frecuente |
| Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo | | | | |
| Artralgia | 1 (0,4%) | 5 (2,9%) | 12 (2,9%) | Frecuente |

Acontecimientos descritos adicionalmente en cualquier momento del período de tratamiento entre el día 1 y la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplieran los criterios de reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones: infección de las vías respiratorias altas (placebo: 3,1%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 5,7%), infección de las vías urinarias (placebo: 1,8%, 150 mg: 4,6%, 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal [por congestión de los senos paranasales] (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,3%).

Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo: mialgia (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,9%), dolor en las extremidades (placebo: 0%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 0,9%), dolor osteomuscular (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,9%).

Trastornos generales y en el lugar de la administración: pirexia (placebo: 1,2%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 0,9%).

Reacciones en el lugar de la inyección: Durante los estudios, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en los pacientes del grupo de omalizumab que en los de placebo (300 mg: 2,7%, 150 mg: 0,6%, placebo: 0,8%) y consistían en inflamación, eritema, dolor, equimosis, prurito, hemorragia y urticaria.

Reacciones adversas notificadas espontáneamente (frecuencia desconocida)

Se han identificado las siguientes reacciones mediante notificaciones espontáneas.

Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente:

Trastornos del sistema inmunitario: se han notificado reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración y en administraciones subsiguientes, enfermedad del suero (ver “ADVERTENCIAS”).

Trastornos de la piel y subcutáneos: alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia idiopática grave.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis eosinofílica con poliangitis).

Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo: artralgia, mialgia, hinchazón en las articulaciones.

Descripción de las reacciones adversas más importantes

Anafilaxia

Se ha estimado que, desde la comercialización del producto, la frecuencia de anafilaxia en pacientes tratados con Xolair® ha sido del 0,2%, tomando como base de cálculo el número total de reacciones anafilácticas notificadas y una exposición total estimada superior a 500.000 años-paciente.

Plaquetas

En los estudios clínicos pocos pacientes experimentaron un recuento plaquetario por debajo del límite inferior del intervalo de valores normales de laboratorio. Ninguno de estos cambios estuvo asociado con episodios de sangrado o descenso en la hemoglobina. No se ha comunicado ningún caso de descenso persistente en la cuenta plaquetaria en humanos (pacientes mayores a 6 años de edad) como fue observado en primates no humanos.

Se han notificado casos de trombocitopenia después de la comercialización.

Parasitosis

En los pacientes con asma alérgica que corrían un riesgo crónico elevado de contraer helmintosis, un ensayo controlado con placebo reveló un porcentaje de infección algo superior con omalizumab, pero este incremento no fue estadísticamente significativo. El curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de las infecciones permanecieron inalterados (ver "PRECAUCIONES").

Descripción de ciertos eventos adversos de interés

En pacientes tratados con Xolair® se han notificado los eventos adversos que figuran a continuación, aunque no se ha confirmado su relación de causalidad con el empleo de Xolair®.

Neoplasias malignas

En los estudios clínicos iniciales en adultos y adolescentes ≥ 12 años hubo un desequilibrio numérico de neoplasias malignas entre el grupo de tratamiento activo y el grupo de control. El número de casos observados fue reducido ($< 1/100$) en ambos grupos de tratamiento activo y de control. En un estudio observacional posterior comparando 5007 pacientes tratados con Xolair® y 2829 no tratados seguidos durante un máximo de 5 años, las tasas de incidencia de tumores malignos primarios por cada 1000 pacientes-año fueron 16,01 (295/18426 pacientes-año) y 19,07 (190/9963 pacientes año), respectivamente, lo que no indica un aumento de riesgo de malignidad (cociente de tasas 0,84; 95% intervalo de confianza, 0.62-1.13). En un nuevo análisis de estudios clínicos aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, incluyendo 4254 pacientes tratados con Xolair® y 3178 pacientes tratados con placebo, el tratamiento con Xolair® no se asoció con un riesgo mayor malignidad basado en las tasas de incidencia por cada 1000 pacientes-año de 4,14 (14/3382 años-paciente) para los pacientes tratados con Xolair® y 4,45 (11/2474 pacientes-año) en los pacientes tratados con placebo (cociente de tasas 0,93; intervalo de confianza del 95% 0,39 a 2,27). El porcentaje de incidencia general de malignidad observado en el programa de ensayos clínicos de Xolair® fue comparable al registrado en la población general.

No se registraron con omalizumab casos de neoplasias malignas en los estudios clínicos en el grupo de 6 a < 12 años; sólo se registró un caso en el grupo de referencia.

Eventos Tromboembólicos Arteriales (ETA)

En los ensayos clínicos comparativos y durante los análisis provisionales de un estudio de observación, se apreció un desequilibrio numérico de eventos tromboembólicos arteriales (ETA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio de observación, la tasa de ETA fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en los pacientes que recibieron Xolair®, y de 5,12 (51/9963 años-

paciente) en los del grupo de comparación. En un análisis multivariado en el que se controlaron los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91–1,91). Un nuevo análisis de todos los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y doble ciego de 8 o más semanas de duración, reveló que la tasa de ETA era de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair®, y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo de placebo (cociente de tasas de incidencia: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24–5,71).

Información para profesionales médicos

El producto Xolair® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

SOBREDOSIFICACION

No se han descrito casos de sobredosis. No se ha determinado la dosis máxima tolerada de Xolair®. Se han administrado dosis únicas intravenosas de hasta 4000 mg a pacientes sin que se apreciaran signos de toxicidad dosis-limitante. La dosis acumulada más elevada administrada a pacientes fue de 44000 mg durante un período de 20 semanas y esa dosis no dio lugar a ningún efecto adverso agudo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Polvo liofilizado para inyectable

Cada envase de Xolair® 150 mg Polvo liofilizado para inyectable contiene un frasco ampolla con polvo liofilizado estéril y una ampolla con diluyente.

Solución inyectable en jeringa prellenada

Cada envase de Xolair® 75 mg/0,5ml o Xolair® 150 mg/1ml Solución inyectable contiene una jeringa prellenada.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Polvo liofilizado para inyectable: Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C.

Solución inyectable en jeringa prellenada: Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 52.539

®Marca registrada

Polvo liofilizado para inyectable

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332, Stein, Suiza.

Ampolla de diluyente elaborada en: Takeda Austria GmbH, St. Peter-Strasse 25, 4020, Linz, Austria.

Solución inyectable en jeringa prellenada

Elaborado en: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Eisenbahnstrasse 2 – 4, D-88085 Langenargen, Alemania.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 – C.P. C1429DUC, Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

CDS: 11-Dec-2019

Tracking Number: N/A



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO EX 1-47-2002-000055-20-4

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 41 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.17 12:29:20 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.17 12:29:21 -03:00

1.9.3 Nuevo proyecto de información para el paciente.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Novartis

XOLAIR® OMALIZUMAB

Polvo liofilizado para inyectable
Solución inyectable en jeringa prellenada

Industria Suiza
Industria Alemana

Vía subcutánea

Venta Bajo Receta

El polvo liofilizado para inyectable debe ser administrado únicamente por un profesional de la salud.

Lea este prospecto detenidamente antes de aplicar XOLAIR®.

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No lo utilice para ninguna otra enfermedad ni se lo dé a otras personas, aunque tengan los mismos signos de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarlos.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico, farmacéutico, o profesional de la salud que lo atiende.

Si tiene alguna duda, consulte al médico, farmacéutico o profesional de la salud que lo atiende.

Fórmula

Cada frasco ampolla de Xolair® 150 mg contiene

Omalizumab.....150 mg
Excipientes: sacarosa 108,0 mg, L-histidina 1,3 mg, L-histidina clorhidrato monohidrato 2,1 mg, polisorbato 20 0,4 mg

Cada ampolla de diluyente contiene:

Agua para inyectables.....2 mL

Cada Jeringa prellenada de Xolair® 75mg/0,5 ml contiene:

Omalizumab.....75 mg
Clorhidrato de L-arginina 21,05 mg, Clorhidrato de L-histidina 1,17 mg, L-histidina 0,68 mg, Polisorbato 20 0,20 mg, Agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml.

Cada Jeringa prellenada de Xolair® 150mg/1ml contiene:

Omalizumab.....150 mg
Clorhidrato de L-arginina 42,10 mg, Clorhidrato de L-histidina 2,34 mg, L-histidina 1,37 mg, Polisorbato 20 0,40 mg, Agua para inyectables c.s.p. 1 ml.

En este prospecto

¿Qué es Xolair® y para qué se utiliza?

¿Qué debe saber antes y durante el tratamiento con Xolair®?

¿Cómo usar Xolair®?

Posibles efectos adversos

Información para Profesionales de la salud

¿Cómo conservar Xolair®?

Presentaciones

¿Qué es Xolair® y para qué se utiliza?

¿Qué es Xolair®?

Xolair® está disponible como un polvo y un diluyente para inyección o listo para usar en una solución inyectable en jeringa prellenada.

¿Para qué se utiliza?

Asma alérgica

Xolair® se utiliza para el tratamiento del asma alérgica persistente moderada o severa en adultos y niños (de 6 años en adelante) cuyos síntomas no sean bien controlados con corticoides inhalatorios.

Pólipos nasales

Xolair está indicado para el tratamiento de los pólipos nasales en adultos (mayores de 18 años) cuya enfermedad no está bien controlada con sus medicamentos actuales. Xolair ayuda a reducir el tamaño de los pólipos y mejora los síntomas causados por los mismos tales como congestión nasal, pérdida del sentido del olfato, goteo posnasal y secreción nasal.

Urticaria Espontánea Crónica

Xolair® está indicado como terapia de combinación para el tratamiento de urticaria espontánea crónica en pacientes adultos y adolescentes (de 12 años en adelante) con respuesta inadecuada al tratamiento de antihistamínicos H₁.

¿Cómo funciona Xolair®?

Asma alérgica y Pólipos nasales

Xolair® actúa bloqueando una sustancia llamada inmunoglobulina E (también conocida simplemente como IgE) que es producida por el cuerpo. La IgE contribuye a un tipo de inflamación que juega un papel clave en la causa del asma alérgica y los pólipos nasales. Su médico le medirá la cantidad de IgE en sangre antes de comenzar el tratamiento con Xolair®.

Urticaria Espontánea Crónica

Xolair® actúa bloqueando una sustancia llamada inmunoglobulina E (también conocida simplemente como IgE) que es producida por el cuerpo. Como consecuencia, la actividad de receptores específicos y/o células en el cuerpo que juegan un rol importante en promover la urticaria espontánea crónica se ven reducidos. Esto conduce a una reducción de los síntomas, tales como prurito y urticaria.

¿Qué debe saber antes y durante el tratamiento con Xolair®?

No use Xolair®

Si usted es alérgico a Xolair® o cualquiera de los componentes de Xolair® enumerados al principio de este prospecto.

Si usted cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Si se encuentra en alguna de las circunstancias siguientes, dígaselo al médico antes de usar Xolair®:

- Si padece problemas de riñón o de hígado.
- Si padece un trastorno por el que su propio sistema inmunitario ataca a partes de su organismo (enfermedad autoinmunitaria).
- Si vive en una región en la que son frecuentes las parasitosis, ya que Xolair® puede debilitar la resistencia a estas infestaciones.
- Si ha tenido alguna vez una reacción alérgica severa (anafilaxia) causada, por ejemplo, por un medicamento, una picadura de insecto o un alimento.
- Si ha tenido alguna vez una reacción alérgica al látex. El capuchón de la aguja de la jeringa prellenada puede contener goma seca (látex)

No use Xolair® para prevenir o tratar otras condiciones de tipo alérgico:

- Reacciones alérgicas repentinas
- Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia E (un trastorno hereditario inmunodeficiente)
- Aspergilosis (enfermedad pulmonar relacionada a un hongo)
- Alergia a los alimentos, erupción cutánea alérgica o fiebre del heno.

No use Xolair® para tratar los síntomas del asma agudo, como un ataque de asma repentino. Se le ha dado una medicina diferente para esto.

Esté atento a los signos de reacción alérgica y otros efectos secundarios graves

Xolair® puede causar graves efectos secundarios. Mientras esté usándolo, deberá prestar mucha atención a la aparición de signos de estos trastornos. Si observa algún signo indicativo de una reacción alérgica severa u otros efectos secundarios graves, busque atención médica de inmediato. Dichos signos se enumeran bajo el epígrafe “Algunos efectos secundarios pueden ser graves” en la sección “Posibles efectos adversos”.

Es importante que el médico o el profesional sanitario que lo atiende le enseñe a reconocer los primeros signos de una reacción alérgica severa y a tratarla si se produce (véase el apartado “Cómo usar Xolair®”). La mayor parte de las reacciones alérgicas severas aparecen con una de las tres primeras dosis de Xolair®.

Xolair® en niños y adolescentes

Asma alérgica

No administre Xolair® a niños menores de 6 años. El uso de Xolair® en niños menores a 6 años no ha sido suficientemente estudiado.

Pólipos nasales

No administre Xolair® a niños y adolescentes menores de 18 años. El uso de Xolair® en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido estudiado.

Urticaria Crónica Espontánea

No administre Xolair® a niños menores de 12 años. El uso de Xolair® en niños menores a 12 años no ha sido suficientemente estudiado.

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

Xolair® se puede administrar a personas de 65 años y mayores. No hay evidencia que sugiera tomar precauciones especiales cuando se tratan personas mayores con Xolair®, aunque la experiencia es todavía limitada.

Embarazo

Si usted está embarazada o planea quedar embarazada, informe a su médico antes de comenzar el tratamiento con Xolair®. Su médico discutirá con usted los beneficios y riesgos potenciales del uso de este medicamento durante el embarazo.

Si queda embarazada mientras está en tratamiento con Xolair®, informe a su médico inmediatamente.

Lactancia

Si está en período de lactancia o planea amamantar, pida consejo a su médico antes de usar Xolair®. Xolair® puede pasar en la leche materna a su bebé.

Uso de otros medicamentos

Por favor, informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Xolair® puede utilizarse junto con corticosteroides inhalados y/o intranasales y otros medicamentos para el asma alérgica y/o pólipos nasales, como así también con antihistamínicos H1 ó H2 y antagonistas de receptores de leucotrienos para la urticaria crónica espontánea; aun así es importante que informe a su médico que los está tomando antes de recibir Xolair®.

¿Cómo usar Xolair®?

Utilice siempre este medicamento exactamente como se lo ha indicado el médico. Si tiene alguna duda, consulte al médico, a la enfermera o al farmacéutico.

Xolair® se utiliza en forma de inyección bajo la piel (denominada “inyección subcutánea”).

Inyección de Xolair

- Xolair® polvo liofilizado debe ser administrado únicamente por un profesional de la salud.
- El médico y usted decidirán si debe inyectarse Xolair® jeringa prellenada usted mismo. Las 3 primeras dosis deben ser administradas por un profesional sanitario o bajo su supervisión (ver sección ¿Qué debe saber antes y durante el tratamiento con Xolair®?)

- Es importante que, antes de inyectarse usted mismo el medicamento, le hayan enseñado correctamente cómo se realiza la inyección.
- También puede inyectarle Xolair® jeringa prellenada un cuidador (por ejemplo, uno de los padres, enfermero o farmacéutico) después de que le hayan enseñado adecuadamente cómo hacerlo.

Las instrucciones detalladas para inyectar Xolair® figuran al final de este prospecto, bajo el epígrafe “Instrucciones de uso de la jeringa prellenada de Xolair®”.

Preparación para saber reconocer las reacciones alérgicas graves

Es importante que no se inyecte Xolair® usted mismo hasta que el médico o la enfermera lo hayan capacitado para:

- reconocer los primeros signos y síntomas de una reacción alérgica grave.
- saber qué hacer si dichos signos y síntomas aparecen.

En la sección “Posibles efectos adversos” se ofrece más información sobre los primeros signos y síntomas de una reacción alérgica grave.

La inyección para la que se utiliza la formulación en polvo para solución inyectable solo debe administrarla un médico, un farmacéutico o un profesional sanitario.

¿Cuánto Xolair® usar?

Asma Alérgica y Pólipos Nasales

El médico decidirá qué dosis de Xolair® necesita y con qué frecuencia debe recibirla. Ello dependerá del peso corporal y de los resultados de un análisis de sangre que se le realizará antes de iniciar el tratamiento para medir la concentración sanguínea de IgE.

Usted necesitará 1-4 inyecciones cada vez cada dos o cuatro semanas según lo prescriba el médico.

Continúe usando la medicina para el asma y/o pólipos nasales actual durante el tratamiento con Xolair®. No deje de tomar cualquier medicamento para el asma y/o pólipos nasales sin consultar a su médico.

Urticaria Espontanea Crónica

Usted necesitará 1-2 inyecciones cada vez cada cuatro semanas.

Continúe usando la medicina para la urticaria espontanea crónica actual durante el tratamiento con Xolair®. No deje de tomar cualquier medicamento sin consultar a su médico.

¿Durante cuánto tiempo usará Xolair®?

Continúe usando Xolair® hasta que su médico lo indique.

Si usted tiene preguntas acerca de cuánto tiempo debe tomar Xolair®, hable con su médico o farmacéutico.

Asma alérgica y pólipos nasales

No verá una mejora inmediata luego de iniciar tratamiento con Xolair®. Por lo general toma varias semanas para lograr el efecto completo.

Si usa más Xolair® del que debiera

Si accidentalmente, usted recibió más Xolair® que el prescrito, por favor póngase en contacto con su médico para que le aconseje.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Si olvidó usar Xolair®

Si no ha acudido a una de las visitas para recibir la inyección de Xolair® póngase en contacto con su médico y reciba la inyección en cuanto se acuerde .

Si ha olvidado una dosis de Xolair®, inyéctela en cuanto se acuerde. Hable luego con el médico para que le indique cuándo debe inyectar la siguiente.

Si interrumpe el tratamiento con Xolair®

La interrupción o finalización del tratamiento con Xolair® puede causar la recurrencia de los síntomas del asma o de la urticaria crónica espontánea.

Si tiene alguna duda sobre el uso de Xolair®, consulte al médico, al farmacéutico o al profesional de la salud que lo atiende.

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Xolair® puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves.

Solicite atención médica de inmediato si observa alguno de los signos de los efectos secundarios siguientes

Raros. Pueden afectar a entre 1 de cada 1000 personas.

- Xolair®, contiene una proteína, y como con cualquier proteína, pueden ocurrir potenciales reacciones alérgicas locales o sistémicas. Raramente, han sido reportadas reacciones alérgicas repentinas graves. Si observa signos repentinos de alergia como erupción cutánea, picazón o urticaria en la piel, hinchazón de la cara, labios, lengua, laringe (garganta), tráquea u otras partes del cuerpo, latidos rápidos del corazón, mareos y aturdimiento, dificultad para respirar, sibilancias o dificultad para respirar, informe a su médico inmediatamente.

Frecuencia desconocida: *Los datos disponibles no permiten estimar la frecuencia:*

- Recuento bajo de plaquetas con síntomas como sangrado o aparición de moretones con más facilidad de lo normal (signos de trombocitopenia).
- Aparición conjunta de algunos de los siguientes síntomas: dolor, entumecimiento u hormigueo en los brazos y las piernas, bultos o manchas elevadas en la piel, debilidad y fatiga, pérdida de apetito y pérdida de peso (signos de "Síndrome de Churg-Strauss").
- Aparición conjunta de algunos de los siguientes síntomas: dolor en las articulaciones, rigidez, sarpullido, fiebre, ganglios linfáticos inflamados/agrandados (signos de la enfermedad del suero). Cuando esto ocurre es por lo general de uno a cinco días después de la inyección.

Otros posibles efectos secundarios

A continuación se enumeran otros efectos secundarios. Si estos efectos se tornan severos, dígaselo al médico, al farmacéutico o al profesional de la salud que lo atiende.

Muy frecuentes. Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- fiebre (en niños).

Frecuentes. Pueden afectar hasta entre 1 de cada 10 pacientes

- Reacciones en el lugar de inyección que incluyen dolor, inflamación, picazón y enrojecimiento.
- Dolor en la parte superior del abdomen
- Dolor de cabeza (muy frecuente en los niños)
- Sentirse mareado
- Dolor de garganta y congestión nasal (nasofaringitis)
- Sensación de presión o dolor en las mejillas y la frente (sinusitis y dolor de cabeza sinusal)
- Infección del tracto respiratorio superior, tal como la inflamación de la faringe y el resfriado común
- Sensación de ardor o dolor al orinar y necesidad de orinar con frecuencia (posible síntoma de una infección del tracto urinario)
- Dolor en las extremidades superiores o inferiores (brazos y/o piernas)
- Dolor en los músculos y/o huesos y/o articulaciones (dolor musculoesquelético, mialgia, artralgia)

Poco frecuentes. Pueden afectar a entre 1 de cada 100 pacientes

- Sentirse somnoliento o cansado
- Hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies,
- Desmayos, hipotensión postural (baja presión arterial al sentarse o ponerse de pie), sofocos,
- Dolor de garganta, tos, problemas respiratorios agudos,
- Náuseas, diarrea, indigestión,
- Picazón, ronchas, erupción cutánea, aumento de la sensibilidad de la piel al sol,
- Aumento de peso,
- Síntomas gripales,
- Hinchazón de los brazos.

Raros: *pueden afectar a hasta 1 de cada 1000 personas*

- Parasitosis

Frecuencia desconocida: *los datos disponibles no permiten estimar la frecuencia.*

- Hinchazón de las articulaciones.
- Caída del cabello.

Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico o al profesional de la salud que lo atiende.

INSTRUCCIONES DE USO

La siguiente información sólo está intencionada para profesionales de la salud.

XOLAIR® - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE Y AMPOLLA DE DISOLVENTE

Xolair® 150 mg polvo para solución inyectable se suministra en viales para uso único y no contienen conservantes antibacterianos. Desde el punto de vista químico y físico, el producto reconstituido es estable durante 8 horas entre 2 y 8°C y durante 4 horas a 30°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato después de la reconstitución. Si no se usa de inmediato, tanto el tiempo de conservación durante el uso como las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario; por lo general, la solución no debe conservarse más de 8 horas entre 2 y 8°C, a menos que se haya reconstituido en condiciones asépticas validadas y controladas.

El producto liofilizado tarda de 15 a 20 minutos para disolverse, aunque en algunos casos puede tomar más tiempo. El producto completamente reconstituido tiene un aspecto entre límpido y ligeramente opalescente, entre incoloro y amarillo parduzco pálido y puede presentar unas cuantas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial. Debido a que el producto reconstituido es algo viscoso, se debe tener cuidado de EXTRAER TODO EL PRODUCTO del vial antes de eliminar el aire o el exceso de solución de la jeringa con el fin de obtener la dosis completa de 1,2 ml de dosis.

Para preparar Xolair® para la administración subcutánea siga por favor las siguientes instrucciones

Para los frascos ampolla de Xolair® 150 mg

1. Extraer 1,4 mL de agua para inyectables de la ampolla con una jeringa equipada con una aguja gruesa de extracción (calibre 18).
2. Con el vial colocado en posición vertical sobre una superficie plana, insertar la aguja e inyectar el agua para inyectables en el vial de omalizumab utilizando las técnicas asépticas estándar, dirigiendo el agua para inyectables directamente sobre el polvo.
3. Manteniendo el frasco ampolla en posición vertical girar vigorosamente (no batir) por aproximadamente 1 minuto para humedecer uniformemente el polvo.
4. Para acelerar la disolución luego de completar el paso 3, gire suavemente el frasco ampolla en posición vertical por aproximadamente 5-10 segundos aproximadamente cada 5 minutos a fin de disolver los sólidos remanentes.

Tenga en cuenta que a veces pueden transcurrir más de 20 minutos antes de que el polvo se disuelva por completo. En tal caso, repita el paso 4 hasta que desaparezcan las partículas gelatinosas de la solución.

Una vez que el polvo se haya disuelto por completo, no deben quedar partículas gelatinosas en la solución. Las burbujas pequeñas o la espuma en la superficie del líquido son perfectamente normales. El producto reconstituido tiene un aspecto transparente o algo opalescente. No utilice el producto si observa partículas extrañas.

5. Invertir el vial por 15 segundos y dejar escurrir la solución hacia el tapón. Utilizando una nueva jeringa equipada con una aguja gruesa de extracción (calibre 18), insertar la aguja en el frasco ampolla invertido. Posicionar la aguja de modo que la punta apenas penetre en la solución

contenida en la ranura central del tapón y extraer la solución. Antes de retirar la aguja arrastre el émbolo hasta el extremo del cilindro de la jeringa para remover toda la solución del frasco ampolla invertido.

6. Reemplace la aguja calibre 18 que se utilizó para la extracción por una aguja para administración subcutánea (calibre 25).

7. Expulsar el aire, las burbujas grandes y líquido excedente de la jeringa para obtener la dosis de 1,2 mL requerida. Una fina capa de burbujas pequeñas puede permanecer en el extremo de la solución de la jeringa. Como la solución es ligeramente viscosa la administración puede tomar 5 a 10 segundos.

El vial proporciona 1,2 ml de Xolair® (150 mg de omalizumab).

8. Las inyecciones se aplican por vía subcutánea en el brazo, el muslo o la parte inferior del abdomen (pero no en un radio de 5 cm en torno al ombligo). No inyecte el producto en ninguna zona cutánea que sea dolorosa a la palpación o que esté magullada, enrojecida o dura. Evite las zonas con cicatrices o estrías. Si debe aplicar más de una inyección para administrar toda la dosis, elija una zona diferente para cada inyección.

Tabla 1 Conversión de la dosis al número de ampollas, número de inyecciones y volumen total para cada administración.

| Dosis (mg) | Número de ampollas | | Número de inyecciones | Volumen de inyección total (mL) |
|---------------|--------------------|---------------------|-----------------------|------------------------------------|
| | 75 mg | 150 mg ^b | | |
| 75 | 1 ^c | 0 | 1 | 0,6 |
| 150 | 0 | 1 | 1 | 1,2 |
| 225 | 1 ^c | 1 | 2 | 1,8 |
| 300 | 0 | 2 | 2 | 2,4 |
| 375 | 1 ^c | 2 | 3 | 3,0 |
| 450 | 0 | 3 | 3 | 3,6 |
| 525 | 1 ^c | 3 | 4 | 4,2 |
| 600 | 0 | 4 | 4 | 4,8 |

^b 1,2 mL = volumen máximo por ampolla (Xolair® 150 mg).

^c o usar 0,6 mL de la ampolla de 150 mg.

Precauciones especiales de eliminación: Xolair polvo y disolvente para solución inyectable

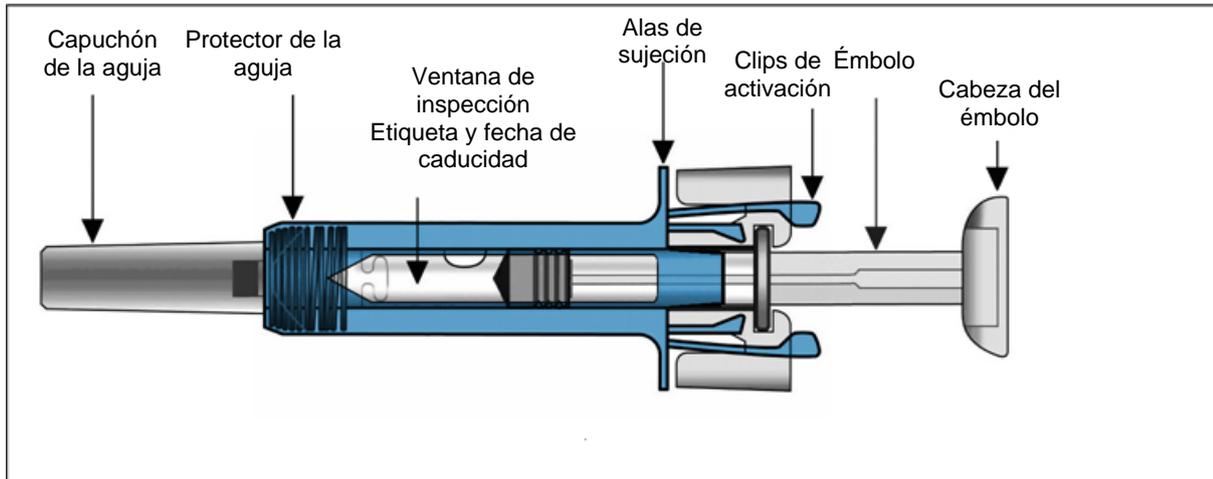
Todo el producto que no se haya utilizado y el material de desecho deben eliminarse con arreglo a la normativa local.

XOLAIR® SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA

Lea detenidamente TODAS las instrucciones antes de inyectar el medicamento. Si el médico decide que usted mismo o un cuidador podrían aplicar las inyecciones de Xolair® en el domicilio, tendrán que recibir capacitación del médico, la enfermera o el farmacéutico antes de aplicar la inyección. Los niños de 6 a menos de 12 años no deben inyectarse Xolair® ellos solos, pero un cuidador que haya recibido la capacitación pertinente podrá aplicarles la inyección de Xolair® si el médico lo considera apropiado. La caja contiene jeringas prellenadas de Xolair® selladas individualmente dentro de una bandeja de plástico.

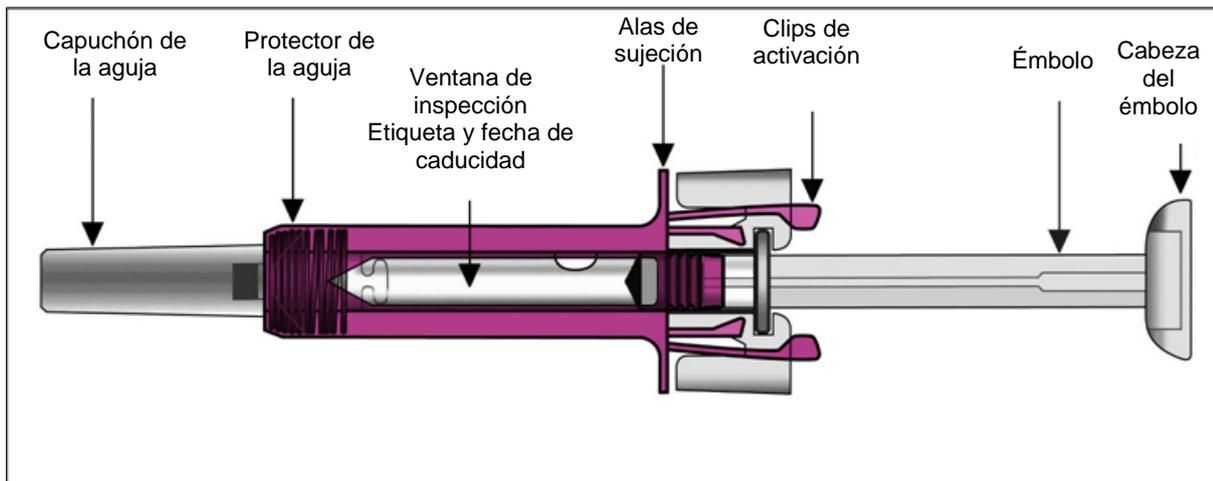
Las jeringas prellenadas de Xolair® se presentan en dos dosis farmacéuticas: 75 y 150 mg. En la farmacia le entregarán una de ellas o ambas.

Jeringa prellenada de Xolair® 75 mg



Una vez que el medicamento haya sido inyectado, se activará el protector para cubrir la aguja. Esto tiene la finalidad de evitar pinchazos accidentales.

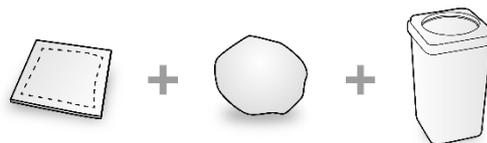
Jeringa prellenada de Xolair® 150 mg



Una vez que el medicamento haya sido inyectado, se activará el protector para cubrir la aguja. Esto tiene la finalidad de evitar pinchazos accidentales.

Otro material necesario para la inyección:

- Toallita impregnada en alcohol.
- Gasa o torunda de algodón
- Recipiente para objetos punzantes



Información importante de seguridad

Advertencia: Mantenga la jeringa fuera de la vista y del alcance de los niños.

- El capuchón de la aguja de la jeringa puede contener goma seca (látex), que no debe ser manipulada por personas que sean sensibles a ella.
- No abra la caja externa precintada hasta que esté listo para usar este medicamento.
- No use este medicamento si el precinto de la caja o el precinto de la bandeja de plástico están rotos, ya que esto puede implicar un riesgo para usted.
- Nunca deje la jeringa donde otras personas puedan manipularla.
- No agite la jeringa.
- Tenga mucho cuidado de no tocar los clips de activación antes de la utilización. Si se tocan esos clips, el protector de la aguja podría activarse demasiado pronto.
- No retire el capuchón de la aguja a menos que esté listo para aplicar la inyección.
- La jeringa no puede reutilizarse. Una vez usada, deséchela inmediatamente en un recipiente para objetos punzantes.

Conservación de las jeringas prellenadas de Xolair®

- Conserve este medicamento sellado dentro de su caja externa para protegerlo de la luz. Consérvelo en el refrigerador a una temperatura de entre 2 y 8 °C. **NO LO CONGELE.**
- Recuerde sacar la jeringa del refrigerador y deje que alcance la temperatura ambiente (25 °C) antes de prepararla para la inyección (aproximadamente 20 minutos). Deje la jeringa dentro de la caja para protegerla de la luz. La jeringa sin usar no debe estar a temperatura ambiente (25 °C) más de 4 horas.
- No utilice la jeringa después de la fecha de caducidad indicada en la caja externa y en la etiqueta de la jeringa. Si el producto ha caducado, devuélvalo entero dentro de su envase a la farmacia.

Lugar de la inyección

| | |
|--|---|
| | <p>El lugar de inyección es el sitio del cuerpo donde usted aplicará la inyección.</p> |
| | <ul style="list-style-type: none"> • El lugar recomendado es la cara anterior de los muslos. También se puede inyectar el producto en la parte inferior del abdomen, pero no en un radio de 5 centímetros en torno al ombligo. • Si debe aplicar más de una inyección para administrar toda la dosis, elija una zona diferente para cada inyección • No inyecte el producto en ninguna zona cutánea que sea dolorosa a la palpación o que esté magullada, enrojecida o dura. Evite las zonas con cicatrices o estrías. |
| | <p>Si quien pone la inyección es el cuidador, entonces también se puede usar la cara lateral de los brazos.</p> |

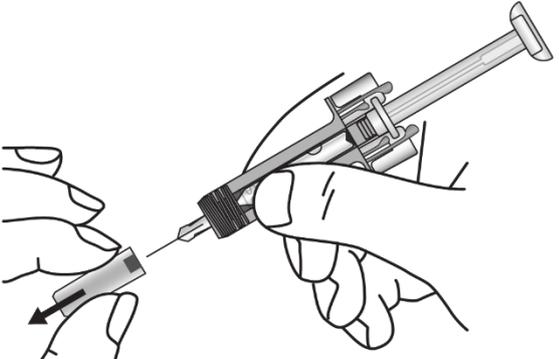
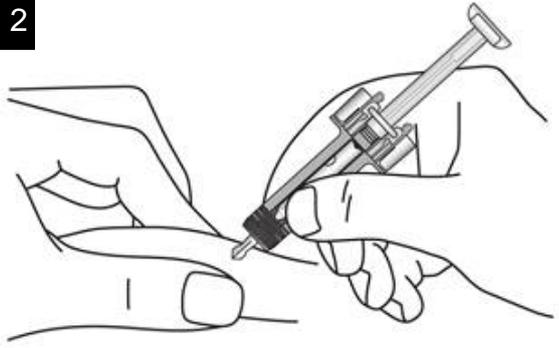
Preparación de la jeringa prellenada de Xolair para su utilización

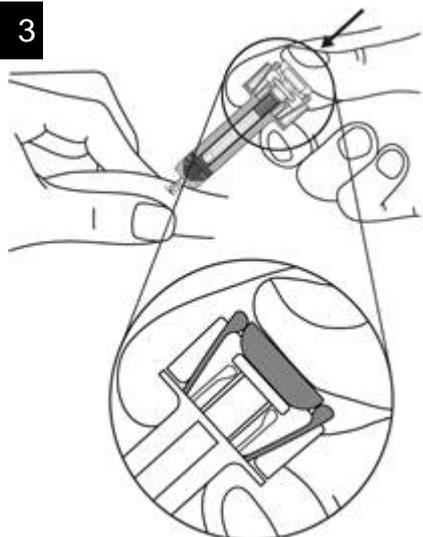
Nota: En función de la dosis que le haya recetado el médico, es posible que usted tenga que preparar más de una jeringa prellenada e inyectar el contenido de todas ellas. En la tabla que figura a continuación se ofrecen ejemplos de la cantidad de inyecciones de cada dosis farmacéutica que se necesitarán para una dosis determinada:

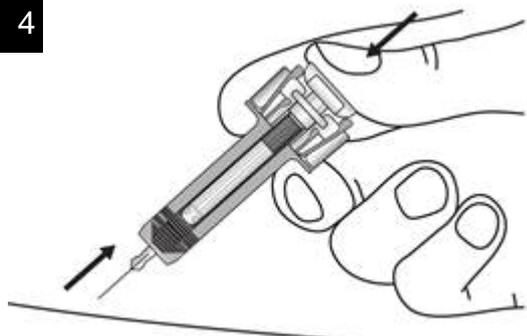
| Dosis | Jeringas necesarias para la dosis | | |
|--------|-----------------------------------|----------------------|--|
| 75 mg | 1 azul (75 mg) | | |
| 150 mg | | 1 morada (150 mg) | |
| 225 mg | 1 azul (75 mg) | + 1 morada (150 mg) | |
| 300 mg | | 2 moradas (150 mg) | |
| 375 mg | 1 azul (75 mg) | + 2 moradas (150 mg) | |
| 450 mg | | 3 moradas (150 mg) | |
| 525 mg | 1 azul (75 mg) | + 3 moradas (150 mg) | |
| 600 mg | | 4 moradas (150 mg) | |

1. Saque del refrigerador la caja que contiene la jeringa y déjela unos 20 minutos sin abrir para que alcance la temperatura ambiente (deje la jeringa dentro de la caja para protegerla de la luz).
2. Cuando esté listo para utilizar la jeringa, lávese bien las manos con agua y jabón.
3. Desinfecte el lugar de la inyección con una toallita impregnada en alcohol.
4. Retire la bandeja de plástico de la caja y desprenda la cubierta de papel. Agarrándola por el centro del protector de la aguja, saque la jeringa de la bandeja.
5. Examine la jeringa. El líquido debe ser límpido o levemente turbio, y puede ser incoloro o levemente amarillo-parduzco. Es posible que vea una burbuja de aire, pero eso es normal. **NO USE** la jeringa si está rota o si es evidente que el líquido está turbio o pardo, o contiene partículas. En todos estos casos, devuelva el producto entero dentro de su envase a la farmacia.
6. Sostenga la jeringa horizontalmente y mire por la ventana de inspección para comprobar la fecha de caducidad impresa en la etiqueta. Nota: Se puede girar la parte interna del módulo de la jeringa hasta que la etiqueta quede legible en la ventana de inspección. **NO USE** el producto si ha caducado. Si ha caducado, devuelva el producto entero dentro de su envase a la farmacia.

Modo de empleo de las jeringas prellenadas de Xolair

| | |
|---|--|
| <p>1</p>  | <p>Retire con cuidado el capuchón de la aguja y deséchelo. Puede que observe una gota de producto en la punta de la aguja. Esto es normal.</p> |
| <p>2</p>  | <p>Pellizque suavemente la piel en el lugar de la inyección e inserte la aguja como muestra la imagen. Introduzca la aguja por completo para garantizar que se administre todo el medicamento.</p> |

| | |
|---|---|
| <p>3</p>  | <p>Sostenga la jeringa como se muestra. Presione lentamente el émbolo hasta el fondo de forma que la cabeza del émbolo quede totalmente encajada entre los clips de activación del protector.</p> |
|---|---|

| | |
|--|--|
| <p>4</p>  | <p>Sin soltar el émbolo, saque cuidadosamente la aguja del lugar de la inyección.</p> |
|--|--|

| | |
|---|---|
| <p>5</p>  | <p>Suelte el émbolo lentamente y deje que el protector cubra automáticamente la aguja expuesta.</p> <p>Es posible que haya un poco de sangre en el lugar de la inyección. Con una gasa o torunda de algodón, presione durante 30 segundos sobre el lugar de la inyección. No frote el lugar de la inyección. Si fuera necesario, cúbralo con un pequeño apósito adhesivo.</p> |
|---|---|

Instrucciones de eliminación



Deseche inmediatamente la jeringa usada en un recipiente para objetos punzantes que se pueda cerrar y sea imperforable. Por su propia seguridad y salud (y las de otras personas), las agujas y las jeringas usadas **nunca deben volver a usarse**. Todo el medicamento que no se haya utilizado y el material de desecho deben eliminarse con arreglo a la normativa local. No tire ningún medicamento por el sistema de desagüe ni en la basura doméstica. Pregunte al farmacéutico cómo desechar los medicamentos que usted ya no necesita. Estas medidas contribuirán a proteger el medio ambiente.

¿Cómo conservar Xolair®?

Polvo liofilizado para inyectable: Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C.

Solución inyectable en jeringa prellenada: Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

Presentaciones

Polvo liofilizado para inyectable

Cada envase de Xolair® 150 mg Polvo liofilizado para inyectable contiene un frasco ampolla con polvo liofilizado estéril y una ampolla con diluyente.

Solución inyectable en jeringa prellenada

Cada envase de Xolair® 75 mg/0,5ml o Xolair® 150 mg/1ml Solución inyectable contiene una jeringa prellenada.

**Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 52.539

®Marca Registrada

Polvo liofilizado para inyectable

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332, Stein, Suiza.

Ampolla de diluyente elaborada en: Takeda Austria GmbH, St. Peter-Strasse 25, 4020, Linz, Austria.

Solución inyectable en jeringa prellenada

Elaborado en: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Eisenbahnstrasse 2 – 4, D-88085 Langenargen, Alemania.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 – C.P. C1429DUC, Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

BPL: 11-Dic-2019

Tracking Number: N/A



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE EX 1-47-2002-000055-20-4

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.17 12:29:08 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.17 12:29:08 -03:00