



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **7052**

BUENOS AIRES, **01 OCT 2014**

VISTO el Expediente Nº 1-47-0000-001335-14-4 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 nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XOLAIR/OMALIZUMAB 75 mg y 150 mg, forma farmacéutica POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, autorizada por el Certificado Nº 52539.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92.

Que como surge de la documentación aportada, se han satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable para la autorización de modificaciones del rótulo y prospecto aprobado.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

7052

otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que a fojas 620 a 621 de las actuaciones referenciadas en el VISTO de la presente, 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 los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

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., los nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada XOLAIR/OMALIZUMAB 75 mg y 150 mg, forma farmacéutica POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, autorizada por el Certificado Nº 52539, cuyos textos constan a fojas 609 a 610, 611 a 612 y 613 a 614 para los rótulos; 500 a 526, 536 a 562 y 572 a 598 para el prospecto y 527 a 532, 563 a 571 y 599 a 607 para la información para el paciente; desglosándose las fojas 609 a 610 para los



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

7052

rótulos, 500 a 526 para el prospecto y 527 a 532 para la información para el paciente.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT 6050/05 las fojas 609 a 610 para los rótulos, 500 a 526 para el prospecto y 527 a 532 para la información para el paciente, aprobadas en el artículo 1º.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones, el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 52539 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospecto e información para el paciente y Anexo; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-0000-001335-14-4

DISPOSICIÓN Nº

jm

7052

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición **Nº 7052** a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56372, y de acuerdo a lo solicitado por NOVARTIS ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/ Genérico: XOLAIR/OMALIZUMAB 75 mg y 150 mg.

Forma Farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6050/05

Tramitado por expediente Nº 1-0047-0000-009472-04-5

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATOS AUTORIZADOS HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
RÓTULO	Anexo de Disposición Nº 6050/05	De fs. 609 a 610, 611 a 612 y 613 a 614. Se desglosa: 609 a 610.
PROSPECTOS	Anexo de Disposición Nº 2495/13	500 a 526, 536 a 562 y 572 a 598. Se desglosa: 500 a 526.
INFORMACIÓN PARA	-----	527 a 532, 563 a 571 y



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

EL PACIENTE	599 a 607. Se desglosa: 527 a 532.
-------------	---------------------------------------

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente anexo de Autorización de Modificaciones del REM a NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 52539, en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de **01 OCT 2014** de

.....

Expediente N°: 1-47-0000-001335-14-4

DISPOSICIÓN N°

7052

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

7052



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**XOLAIR®
OMALIZUMAB**

Polvo liofilizado para inyectable
Venta Bajo Receta

Industria Suiza

Lea este prospecto detenidamente antes de aplicar XOLAIR®.

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

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.

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 o farmacéutico.

Fórmula

Cada frasco ampolla de Xolair® 75 mg contiene:

Omalizumab75 mg

Excipientes: sacarosa 54,0 mg, L-histidina 0,7 mg, L-histidina clorhidrato monohidrato 1,0 mg, polisorbato 20 0,2 mg

Cada ampolla de diluyente contiene:

Agua para inyectables.....2 mL

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

En este prospecto

¿Qué es Xolair® y para qué se utiliza?

Antes de administrar Xolair®

¿Cómo usar Xolair®?

Posibles efectos adversos

¿Cómo conservar Xolair®?

Presentaciones

¿Qué es Xolair® y para qué se utiliza?

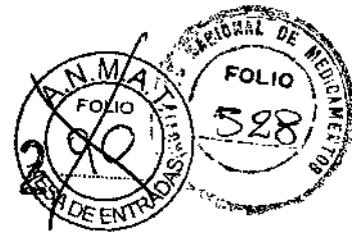
Xolair® está disponible como un polvo y un diluyente para inyección.

Asma alérgica

Novartis Argentina S.A.
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

705



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.

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

Xolair® actúa bloqueando una sustancia llamada inmunoglobulina E (también conocida simplemente como IgE) que es producida por el cuerpo. IgE juega un papel clave en la causa del asma alérgica. 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.

Antes de utilizar 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.

Tenga especial cuidado con Xolair®

Tomé las reacciones alérgicas a Xolair® seriamente. Xolair® contiene una proteína y las proteínas pueden causar reacciones alérgicas en algunas personas. Los síntomas incluyen: erupción, dificultad para respirar, hinchazón o sensación de desmayo. Si usted tiene una reacción alérgica después de tomar Xolair®, contacte con su médico tan pronto como sea posible.

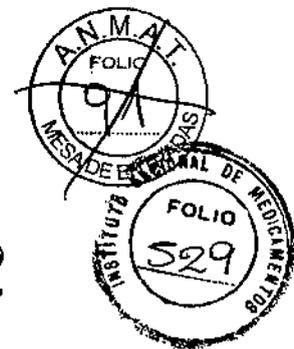
Un tipo específico de reacción alérgica (enfermedad del suero) también se ha observado en pacientes tratados con Xolair® o productos similares. Los síntomas incluyen dolor en las articulaciones, rigidez, sarpullido, fiebre, hinchazón/inflamación de los ganglios linfáticos y se producen típicamente de uno a cinco días después de la inyección. Si usted tiene una reacción de este tipo después de la administración de Xolair®, contacte con su médico inmediatamente.

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

- Reacciones alérgicas repentinas
- Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia E (un trastorno hereditario en el cual el sistema inmunitario produce anticuerpos que atacan a las células del cuerpo)
- Aspergilosis (enfermedad pulmonar relacionada a un hongo)

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Inspector Técnico M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



- Alergia a los alimentos, erupción cutánea alérgica o fiebre del heno.

7052

Asma alérgica

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.

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.

Urticaria Espontánea Crónica

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

Xolair® y personas mayores a 65 años

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

Pacientes con problemas renales o hepáticos

Si usted tiene problemas de riñón o hígado, hable con su médico acerca del uso de Xolair®.

Infecciones parasitarias

Si usted vive o va a viajar a una región donde las infecciones parasitarias son frecuentes, por favor informe a su médico. Xolair® puede debilitar su resistencia a las infecciones.

Si usted está tomando un tratamiento contra la infección por un parásito, por favor informe a su médico. Xolair® puede reducir la eficacia de su tratamiento.

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 de la administración 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, pida consejo a su médico antes de tomar Xolair®. Xolair® puede pasar en la leche materna a su bebé.

Uso de otros medicamentos

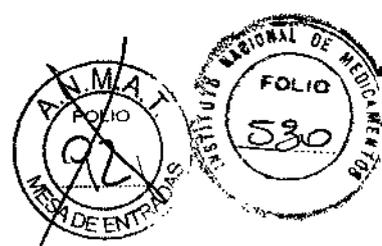
Por favor, informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Cis. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521

Atestado

ORIGINAL



7052

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

Cómo usar Xolair®

Su médico le dará Xolair® como una inyección bajo la piel.

Asma alérgica

Antes de iniciar tratamiento con Xolair®, su médico le hará un examen de sangre para medir la cantidad de IgE. El médico le indicará la cantidad de Xolair® que necesita y la frecuencia con la que se le administrará. Esto dependerá de su peso corporal y la cantidad de IgE medidos en la sangre. Siga las instrucciones de su médico cuidadosamente.

¿Cuánto Xolair® se le administrará?

Asma Alérgica

Se le administrarán 1-4 inyecciones cada dos o cuatro semanas.

Usted tendrá que seguir usando la medicina para el asma actual durante el tratamiento con Xolair®. No deje de tomar cualquier medicamento para el asma sin consultar a su médico.

Urticaria Espontanea Crónica

Se le administrarán 1-2 inyecciones cada cuatro semanas.

Usted tendrá que seguir usando la medicina para la urticaria espontánea crónica actual durante el tratamiento con Xolair®. No deje de tomar cualquier medicamento sin consultar a su médico.

¿Cuándo se administra Xolair®?

Asma alérgica

Xolair® se administrará cada 2 ó 4 semanas, según lo prescrito por su médico.

Urticaria Espontanea Crónica

Xolair® se administrará una vez cada 4 semanas.

¿Durante cuánto tiempo administrar Xolair®?

Usted debe continuar 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

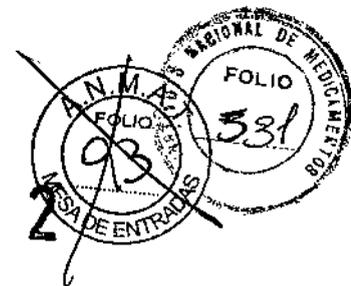
No verá una mejora inmediata del asma luego de iniciar tratamiento con Xolair®. Por lo general toma varias semanas para lograr el efecto completo.

Si usa más Xolair® del que debiera

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Eje. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

7052



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

Si olvidó usar Xolair®

Si olvidó usar Xolair®, adminístrelo tan pronto como lo recuerde, o póngase en contacto con su médico. No administre una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Pregunte a su médico.

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 espontánea crónica.

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.

Efectos adversos 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 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.

Otros efectos adversos se han reportado en la fase post-marketing:

- Recuento bajo de plaquetas con síntomas como sangrado o aparición de moretones con más facilidad de lo normal
- 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.

Si usted experimenta alguno de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente.

Algunos efectos adversos son muy frecuentes. Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- Dolor de cabeza

Si alguno de estos le afecta de forma grave, informe a su médico.

Algunos efectos adversos son frecuentes. Probabilidad de afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Martínez
Código de Registro Regulatorios
Subdirector Técnico - M.N. 14527
Apoderado

CS

ORIGINAL

7052



- Reacciones en el lugar de inyección que incluyen dolor, inflamación, picazón enrojecimiento.
- Dolor en la parte superior del abdomen (en los niños)
-
- Fiebre (muy frecuente en los niños)
- 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)

Efectos adversos poco frecuentes. Pueden afectar a entre 1 de cada 100 pacientes

- Sentirse mareado, 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 las articulaciones.
- Caída del cabello.

Si alguno de estos le afecta de forma grave, informe a su médico.

Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Información para Profesionales de la salud

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

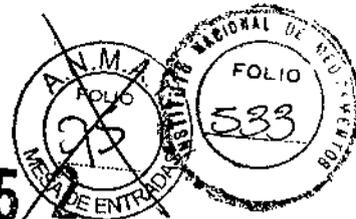
Xolair® polvo y diluyente para solución inyectable

Xolair® 75 mg y 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, ~~o~~ ^{Navarro Argentina SA.} reconstituido en condiciones asépticas validadas y controladas.

Navarro Argentina SA.
Farm. Sergio Imirzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 1152
Apoderado

ORIGINAL

7052



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 transparente o ligeramente turbio 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 ó 0,6 ml de dosis.

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

Para los frascos ampolla de Xolair® 75 mg

1. Extraer 0,9 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 ó algo opalescente. No utilice el producto si observa partículas extrañas.

5. Invertir el vial por 15 segundos para que la solución fluya 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 0,6 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.

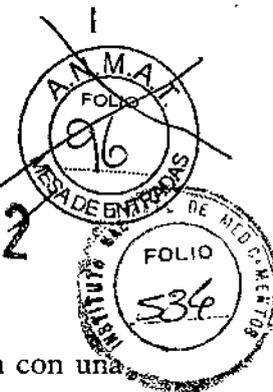
El vial proporciona 0,6 ml de Xolair® (75 mg de omalizumab)

8. La inyección se administra en forma subcutánea en la región deltoidea del brazo o el muslo, evitando las lesiones urticariales.

Novartis Argentina S.A.
Orlando del Río Milizian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11421
Apoderado

ORIGINAL

7052



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).

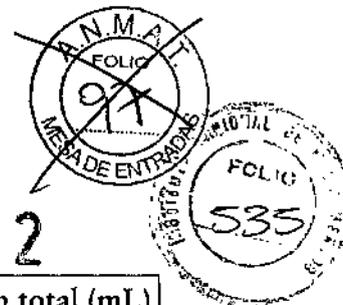
8. La inyección se administra en forma subcutánea en la región deltoidea del brazo o el muslo, evitando las lesiones urticariales.

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

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzián
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



7052

Dosis (mg)	Número de ampollas		Número de inyecciones	Volumen de inyección total (mL)
	75 mg ^a	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

^a 0,6 mL = volumen máximo por ampolla (Xolair® 75 mg).

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

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

¿Cómo conservar Xolair®?

Conservar refrigerado de 2°C a 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

Presentaciones

Cada envase de Xolair® 75 mg o Xolair® 150 mg contiene un frasco ampolla con polvo liofilizado estéril y una ampolla con diluyente

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

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

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

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

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

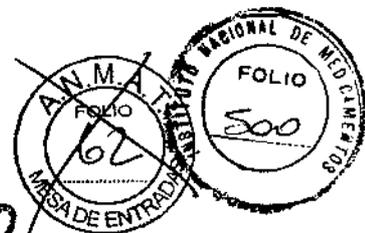
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

BPL: 13/03/2014

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

7052



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPPLICADO

Novartis

**XOLAIR®
OMALIZUMAB**

Polvo liofilizado para inyectable
Venta Bajo Receta

Industria Suiza

FORMULA

Cada frasco ampolla de Xolair® 75 mg contiene:
Omalizumab75 mg
Excipientes: sacarosa 54,0 mg, L-histidina 0,7 mg, L-histidina clorhidrato monohidrato 1,0 mg,
polisorbato 20 0,2 mg
Cada ampolla de diluyente contiene:
Agua para inyectables.....2 mL

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

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.

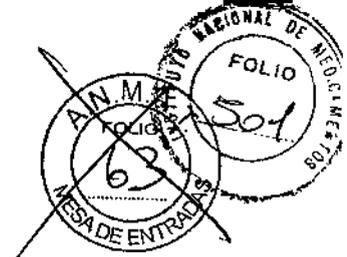
Urticaria Espontánea Crónica

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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Injuzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

7052



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

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.

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 Urticaria Espontánea Crónica (UEC)

Existen varias teorías sobre la etiología de la UEC; 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 UEC. 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 UEC es que reduce las concentraciones de IgE libre en la sangre y posteriormente en la piel, lo que causa un descenso del número de receptores superficiales de la IgE y de ese modo se reduce la transcripción de señales a través de la vía del FcεRI, lo cual redundaría en una inhibición de las

Novartis Argentina S.A.
Eje de Avellaneda 11521
Codirector Técnico - M.N. 11521

ORIGINAL 7052



reacciones inflamatorias y de activación celular. Como consecuencia, disminuyen la frecuencia y la intensidad de los síntomas de la UEC. 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 UEC, 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.

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.

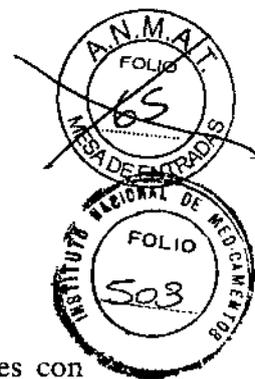
Eliminación

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 Fcγ en el sistema reticuloendotelial del hígado a una velocidad generalmente mayor que la depuración de las IgG.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imritzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL 7052



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, raza o grupo étnico, 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), la raza, el grupo étnico, el género o el índice de masa corporal.

Pacientes con urticaria espontánea crónica (UEC)

Absorción

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

En pacientes con UEC, el omalizumab presenta una farmacocinética lineal en la gama de dosis de 75 a 600 mg administradas una sola vez por vía subcutánea. Luego de la administración de dosis de 75, 150 o 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 UEC es similar a la de los pacientes con asma alérgica.

Eliminación

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

Dr. Sergio Invernizzi
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 1521
Apoderado

ORIGINAL



7052



Edad, raza o grupo étnico, 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 UEC en función de la edad (12 a 75 años), raza o grupo étnico, 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), quedaron demostradas 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 µg/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 de «evitación de corticoesteroides» de omalizumab en 246 pacientes que padecían de asma alérgica aguda que necesitaban tratamiento diario con corticoesteroides inhalados en dosis altas (fluticasona 1000 µg/día) y en quienes se permitieron agonistas β₂ de acción prolongada. El estudio principal se estable

Novartis Argentina S.A.
Ge. de Asuntos Regulatorios
Contructor Facundo M. N. 4152
Apoderado

ORIGINAL

7052



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 $\leq 500 \mu\text{g}/\text{día}$ fue del 60,3%, frente al 45,8% en el grupo de placebo ($p>0,05$).

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 $\geq 400 \mu\text{g}$ 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 $>1000 \mu\text{g}$ 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 $>1000 \mu\text{g}$ (o cantidad equivalente) 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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Invernizzi
Colector Técnico - M.N. 11521
APROBADO

ORIGINAL

7052



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 Expiratorio (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 ($\geq 200 \mu\text{g}/\text{d}$ 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 fondo. 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 período de tratamiento doble ciego de 52 semanas en los pacientes tratados con Xolair® que presentaban un $\text{FEV}_1 > 80\%$ 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, controlado, doble ciego, que evaluó principalmente la seguridad en 334 pacientes que estaban bien controlados con corticoesteroides inhalados. Durante las 16 primeras semanas se mantuvieron las mismas dosis de esteroides que al principio del estudio; a continuación tuvo lugar un período 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

Novartis Argentina S.A.
Sergio Inzunza
Codirector Técnico - M.N. 11521
Aprobado

ORIGINAL

7052



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 período 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.

Urticaria espontánea crónica (UEC)

El programa de desarrollo clínico de fase III en urticaria espontánea crónica comprendió los siguientes tres estudios comparativos con placebo, con grupos paralelos, aleatorizados, doble ciegos 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 UEC resistente pese a su tratamiento con antihistamínicos H_1 .

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 UEC resistente pese a su tratamiento con antihistamínicos H_1 o H_2 o con un antagonista del receptor de leucotrienos.

CS
Jh

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

7052

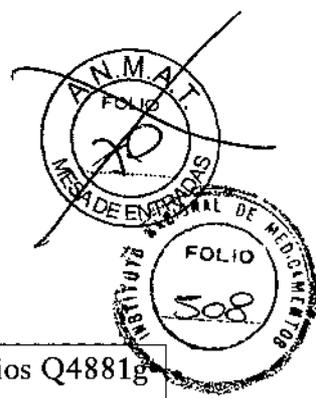


Tabla 1 Criterios de eficacia

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 puntuación de la actividad urticarial durante un período de 7 días con respecto al inicio al cabo de 12 semanas (PAU7 ^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 (PAU7 ^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 (PAU7 ^b = 0)	
Variación de la puntuación semanal del número de ronchas con respecto al inicio al cabo de 12 semanas	
Variación del ICVD (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 PAU7: 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 (ver Tabla 2).

Novartis Argentina S.A.

Pam. Bergio Mitelman

Director Técnico M.N. 11521

Apoderado

ORIGINAL

7052



Tabla 2 Variación de la PIP semanal con respecto al inicio al cabo de 12 semanas en 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 p 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 p de la comparación con placebo ²	-	0,0011	<0,0001
Estudio Q4883g			
n	83	-	252
Media (± 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 p 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 ≥13) y el peso al inicio del estudio (< 80 kg frente a ≥ 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.

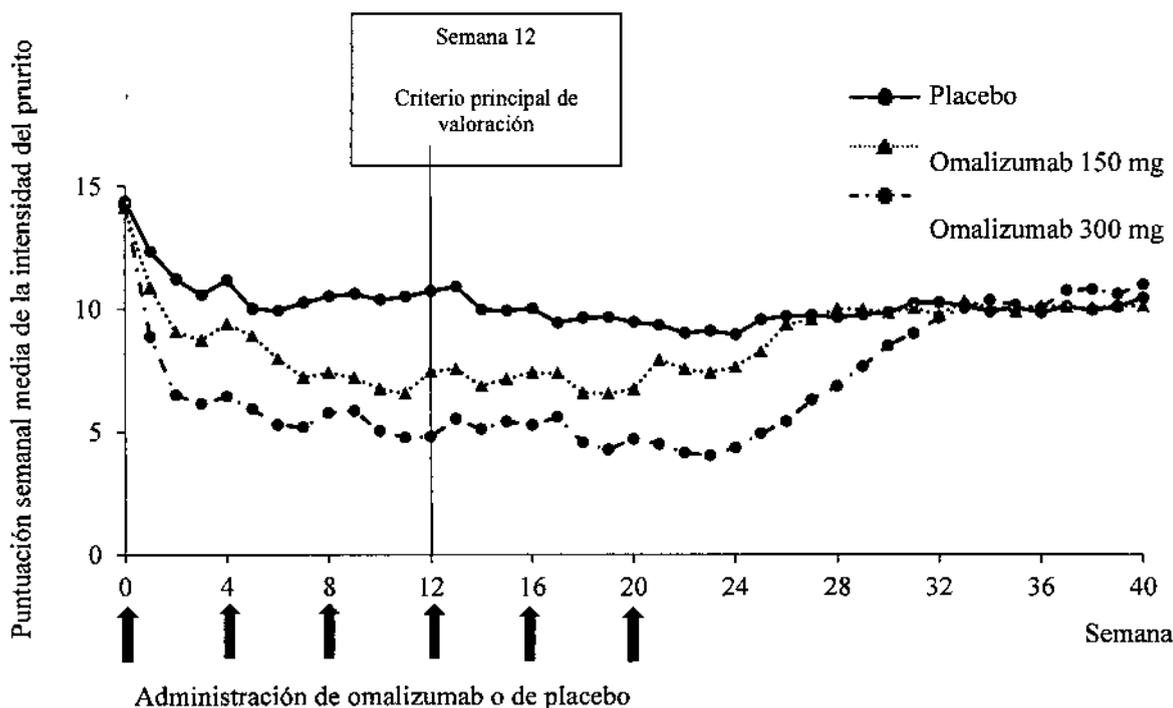
En los tres estudios (ver la Figura 1 correspondiente al estudio Q4881g) la puntuación semanal media de la intensidad del prurito aumentó gradualmente con ambas dosis de omalizumab

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imizian
de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico L.M.N. 1952



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 DMI en la PIP semanal durante el período de 12 semanas

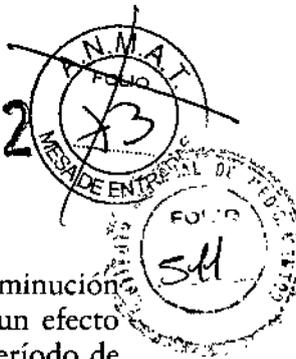
En los estudios Q4881g y Q4882g, el tiempo mediano transcurrido hasta observar una DMI de 5 puntos en la puntuación semanal de la intensidad del prurito fue de 2 semanas en el grupo de 150 mg ($p=0,0301$ en el estudio Q4881g; $p=0,0101$ en el estudio Q4882g), de 1 semana ($p<0,0001$) en el grupo de 300 mg y de 4 semanas con 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 PAU7 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 PAU7 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 15 mg de los estudios Q4881g ($p=0,0008$) y Q4882g ($p=0,0001$).

Novartis Argentina S.A.
 C.A. de Asuntos Regulatorios
 Colección Técnico - M.N. 11.851
 Expediente N° 11.851/00000000000

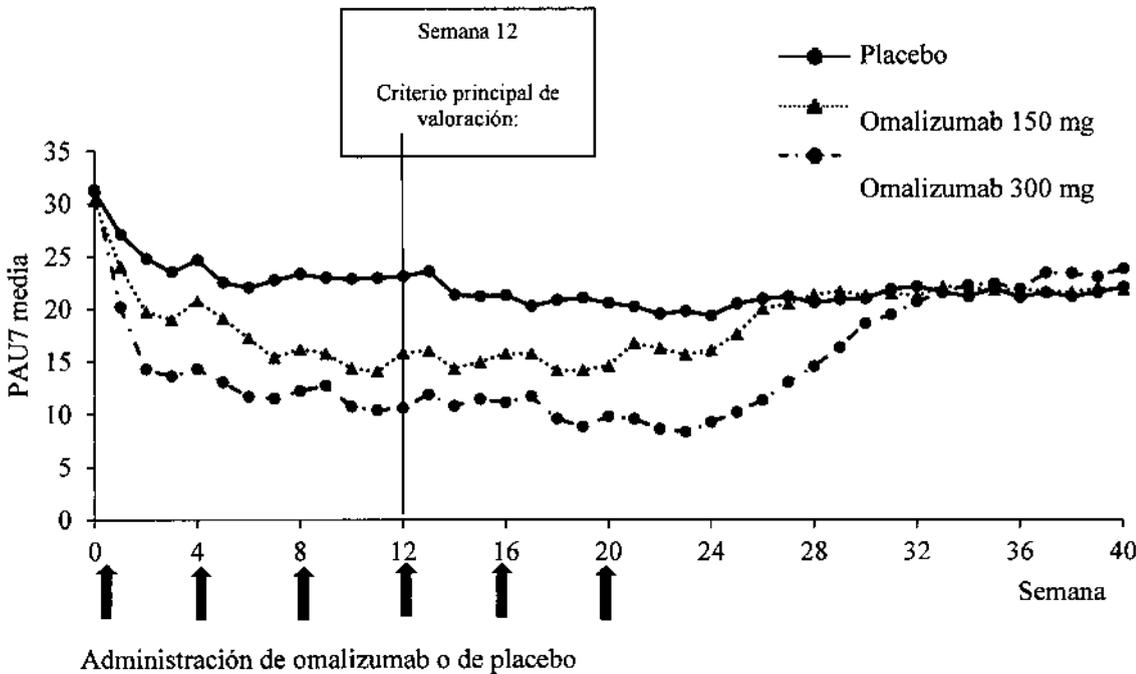
Handwritten signature



La Figura 2 muestra la PAU7 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 PAU7 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 PAU7 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 PAU7 ≤ 6 al cabo de 12 semanas

Los porcentajes de respuesta PAU7 ≤6 al cabo de 12 semanas fueron todos estadísticamente significativos, 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; $p < 0,0001$) o de 40–43% en el grupo de 150 mg (40,0% en el estudio Q4881g, 42,7% en el estudio Q4882g; $p < 0,001$), en comparación con 11–19% del grupo de placebo (11,3% en el estudio Q4881g, 19,0% en el estudio Q4882g y 12,0% en el estudio Q4883g).

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Ibarzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

ORIGINAL

7052



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

La proporción de pacientes que habían respondido por completo al tratamiento (PAU7 = 0) fue estadísticamente significativa en el grupo de 300 mg al cabo de 12 semanas –a saber, de 34-44% (35,8% en el estudio Q4881g, 44,3% en el estudio Q4882g y 33,7% en el estudio Q4883g, todos con una $p < 0,0001$)– y 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 5-9% del grupo de placebo (8,8% en el estudio Q4881g, 5,1% en el estudio Q4882g y 4,8% en el estudio Q4883g).

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 ($p < 0,001$); 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). 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 ICVD (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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imrtzian
Site de Asuntos Regulatorios
Buenos Aires, Argentina
1521
Director Ejecutivo

ORIGINAL

7052

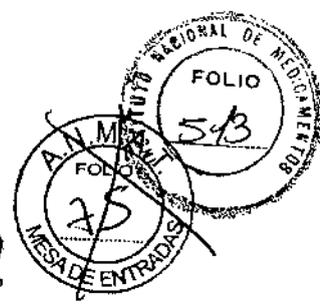


Tabla 3 Resultados de eficacia al cabo de 24 semanas de tratamiento, estudios Q4881g y Q4883g (población IDTm*)

Parámetro			Omalizumab	Omalizumab
Estudio	Semana	Placebo	150 mg	300 mg
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 PAU7 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 PAU7 ≤ 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 PAU7 = 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.

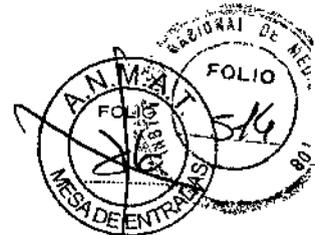
BOCF: (Imputación de la) observación realizada al inicio

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 mostraron signos de inflamación y hemorragia aguda en el lugar de la inyección, indicativos de una reacción hipersensibilidad local a la administración subcutánea repetida de una proteína heteróloga. No se han realizado estudios formales del poder cancerígeno de omalizumab.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Bto. de Asuntos Regulatorios
Calle Dorrego 1150
Buenos Aires, Argentina
Apostillado



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 Y LACTANCIA".

POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Este producto debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Posología en asma alérgica La dosificación y frecuencia de administración de Xolair® 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 para la conversión de dosis a número de ampollas y volumen a administrar y tablas 5 y 6 para la determinación de dosis en niños (6 años a <12 años) y en adultos y adolescentes (≥12 años). 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 ^a	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

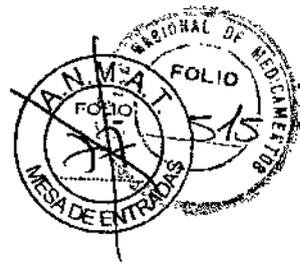
^a 0,6 mL = volumen máximo por ampolla (Xolair® 75 mg).

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

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imintzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Coordinador Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



Duración del tratamiento, monitorización terapéutica y ajuste de dosis **7052**

En los estudios clínicos 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®.

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 5 y 6).

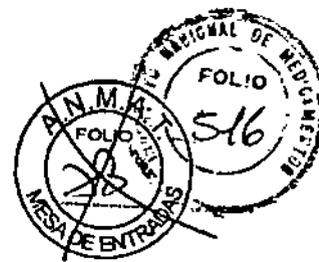
Tabla 5 ADMINISTRACION CADA 4 SEMANAS. Dosis de Xolair® (miligramos por dosis) administrado por inyección subcutánea cada 4 semanas.

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 6

Handwritten initials/signature

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imizian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Aprobado



7052

Tabla 6 ADMINISTRACION CADA 2 SEMANAS. 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 5										225				
> 100-200											375				
> 200-300											375	525			
> 300-400											450	525			
> 400-500											375	375	525	600	
> 500-600											375	450	450	600	
> 600-700	225											375	450	450	525
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600							
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600								
> 900-1000	225	300	375	450	525	600									
> 1000-1100	225	300	375	450	600	NO ADMINISTRAR – no se dispone de datos para recomendar una dosis.									
> 1100-1200	300	300	450	525	600										
> 1200-1300	300	375	450	525											
> 1300-1500	300	375	525	600											

Posología en Urticaria Espontánea Crónica (UEC)

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

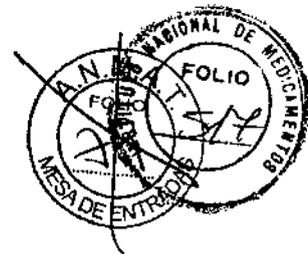
No se han realizado estudios sobre el efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de Xolair®; no obstante, es improbable que la insuficiencia renal o insuficiencia hepática afecten a la depuración de omalizumab administrado en dosis clínicas, dado que ésta se realiza fundamentalmente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

Novartis Argentina S.A.
Codirector Técnico - M.N. 11524
Apoderado

Oru

ORIGINAL

7052



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 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

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

Instrucciones de uso y manipulación Xolair® 75 mg y 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 toma 15-20 minutos para disolverse y en algunos casos puede tomar más tiempo. El producto completamente disuelto tiene un aspecto claro o ligeramente opaco 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 0,6 mL o 1,2 mL.

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

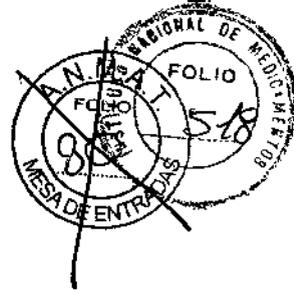
Para los frascos ampolla de Xolair® 75 mg

1. Extraer 0,9 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.

Novartis Argentina S.A.
FARM. Sergio Imrtzlan
Codirector Técnico M.N. 1152
Apoderado

ORIGINAL



7052

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 para que la solución fluya 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 0,6 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 0,6 ml de Xolair® (75 mg de omalizumab).

8. La inyección se administra en forma subcutánea en la región deltoidea del brazo o el muslo, evitando las lesiones urticariales.

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.

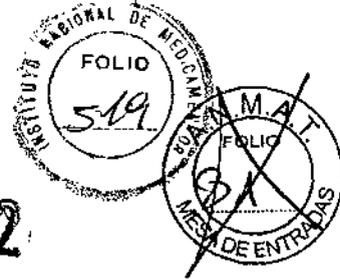
5. Invertir el vial por 15 segundos y dejar escurrir la solución hacia el tapón. Utilizando una nueva jeringa equipada con una aguja gruesa de extracción (calibre 18), insertar la aguja en el frasco ampolla invertido. Posicionar la aguja de modo que la punta apenas penetre en la solución contenida en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

Novartis Argentina S.A.
Com. Inscripción N.º 23
C/ de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Buenos Aires

CV JM

ORIGINAL

7052



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 la región deltoidea del brazo o el muslo, evitando las lesiones urticariales.

Precauciones especiales para el deshecho

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

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. Por ello deben estar disponibles 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. 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 esas reacciones ocurrieron dentro de dos horas, pero algunas pasadas las dos horas.

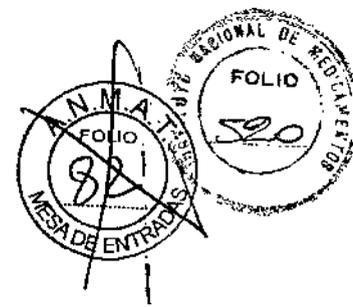
Como con todos los anticuerpos monoclonales humanizados derivados del ADN, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra omalizumab en raros casos (Ver "REACCIONES ADVERSAS").

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.

Handwritten initials: CR and JM

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



7052

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®. Las reducciones de los corticoesteroides deben realizarse bajo supervisión directa de un médico y posiblemente deban hacerse de forma gradual.

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®.

Recomendación al usuario

Xolair® está destinado exclusivamente a una administración subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

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 o de la urticaria espontánea crónica puedan interactuar con Xolair®.

Asma alérgica

En los estudios clínicos, Xolair® fue comúnmente utilizado conjuntamente con corticoesteroides orales o inhalatorios, beta 2 agonistas inhalatorios de corta y larga acción, modificadores de

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imizian

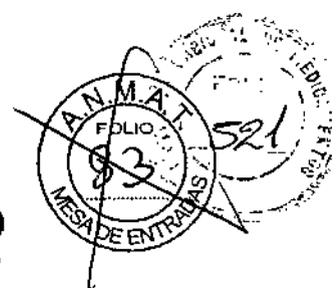
Ste. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico - M.N. 11521

Aprobado

ORIGINAL

7052



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.

Urticaria espontánea crónica

En los estudios clínicos de UEC, 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).

Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad fértil

No existen recomendaciones especiales para las mujeres en edad fértil.

Embarazo

No existen estudios adecuadamente bien controlados de la utilización de Xolair® en mujeres gestantes. Se sabe que las moléculas de IgG atraviesan la barrera placentaria. Como los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos Xolair® debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Se han realizado estudios de reproducción en monos con omalizumab. Las dosis subcutáneas de hasta 75 mg/Kg por semana (al menos 8 veces la dosis clínica máxima en mg/Kg 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.

Aunque no se observaron efectos clínicamente significativos sobre las plaquetas en pacientes, 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 estudios de reproducción en monos no se encontró evidencias de trombocitopenia en monos neonatales de madres tratadas con hasta 75 mg/Kg de omalizumab, sin embargo el recuento plaquetario no fue medido en esos neonatos.

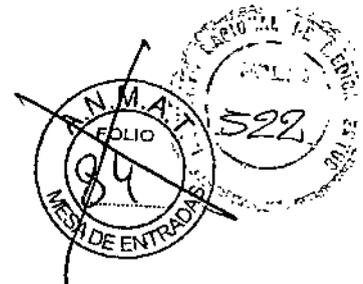
Lactancia

Aunque no se ha investigado la presencia de omalizumab en la leche humana, las IgG se excretan en ese líquido y, por consiguiente, cabe esperar que omalizumab se encuentre en la leche humana. Se desconoce la capacidad de absorción de omalizumab y de daño al lactante; se debe tener cuidado cuando se administre Xolair® a una madre lactante.

Se valoró la excreción láctea de omalizumab en 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.

Novartis Argentina S.A.
Gerente General
Gerente de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL 7 0 5 2



Fertilidad

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 repetida de omalizumab en dosis de hasta 75 mg/Kg.

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

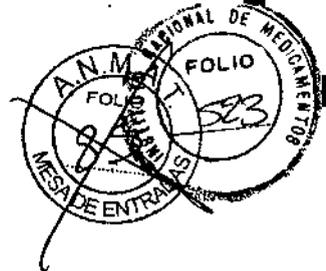
La tabla 7 muestra los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en los pacientes tratados con omalizumab clasificados por sistema y por frecuencia. Las frecuencias fueron definidas como *Muy Frecuente* ($\geq 1/10$), *Frecuente* ($> 1/100$; $< 1/10$), *Poco Frecuente* ($> 1/1000$; $< 1/100$), *Rara* ($< 1/1000$).

Tabla 7 Reacciones adversas en estudios clínicos

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	Novartis Argentina S.A. Ezequiel Martínez Ste. de Asuntos Regulatorios Codirector Técnico - M.N. 11521 Apoderado

ORIGINAL

7052



de inyección	Pirexia*
Muy frecuente	Reacciones en sitio de aplicación como dolor, eritema, prurito, edema.
Frecuente	
Poco frecuente	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.

Reacciones adversas notificadas espontáneamente desde la comercialización de Xolair®

Se han identificado las siguientes reacciones mediante notificaciones espontáneas.

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: vasculitis granulomatosa alérgica (síndrome de Churg-Strauss).

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

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.

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

La Tabla 8 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 (OCRAS III): *Muy Frecuente* ($\geq 1/10$); *Frecuente* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *Poco Frecuente* ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); *Rara* ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); *Muy Rara* ($\geq 1/100000$ a $< 1/10000$); *Indefinida* ($< 1/100000$).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Servicio
Dir. de Asuntos Regulatorios
Ejecutivo de Asuntos Regulatorios
Apoderado

ORIGINAL

7052



000 a < 1/1000); *Muy Rara* (<1/10 000); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles).

Tabla 8 Reacciones adversas registradas en la base de datos conjuntos de seguridad en la UEC (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.

Descripción de los aspectos de seguridad más importantes para las **Neovías Argonias de asma alérgica y UEC**

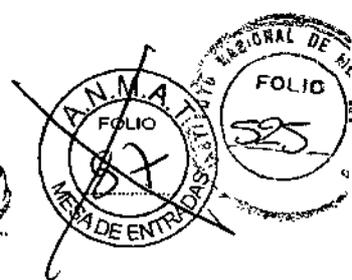
Los estudios clínicos en la UEC no han arrojado ningún dato importante que pudiera exigir una modificación de los apartados siguientes.

Neovías Argonias de asma alérgica S.A.
Farm. Sergio Intirizian
C/ de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M. N. 1990
Aprobado

CS JM

ORIGINAL

7052



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).

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.

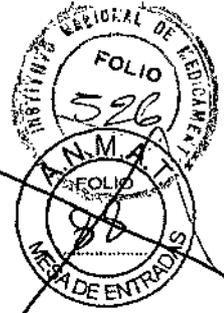
Parasitosis

En los pacientes alérgicos que corrían un riesgo crónico elevado de coinfección por hongos, un ensayo controlado con placebo reveló un porcentaje de infección alto superior con omalizumab, pero este incremento no fue estadísticamente significativo. La gravedad y la respuesta al tratamiento de las infecciones permanecieron inalterados (Ver "PRECAUCIONES").

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio J. Martínez
Calle de Asunción Reguladora
Edificio El Encanto, N.º 1621
Buenos Aires, Argentina

ORIGINAL

7052



SOBREDOSIFICACION

No se han descripto 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 adversó 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

Cada envase de Xolair® 75 mg o Xolair® 150 mg contiene un frasco ampolla con polvo liofilizado estéril y una ampolla con diluyente.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar refrigerado de 2°C a 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

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

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

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

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

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

CDS: 13/03/2014

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Inirtziar
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

7052



PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

XOLAIR®
OMALIZUMAB

75 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Venta bajo receta

Industria Suiza

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de Xolair® 75 mg contiene:

Ómalizumab75 mg

Excipientes: sacarosa 54,0 mg, L-histidina 0,7 mg, L-histidina clorhidrato monohidrato 1,0 mg, polisorbato 20 0,2 mg

Cada ampolla de diluyente contiene:

Agua para inyectables.....2 mL

Posología

Según prescripción medica

Conservar refrigerado de 2°C a 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

Especialidad Medicinal autorizada por el ministerio de Salud – Certificado N° 52.539

Contenido

Envase conteniendo un frasco ampolla con polvo liofilizado estéril y una ampolla con diluyente.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

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

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

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos aires, Argentina
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imfizzari
Ste. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Lote N°:
® Marca Registrada

Fecha de Vencimiento:

7052



ORIGINAL

PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

XOLAIR®

OMALIZUMAB

150 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Venta bajo receta

Industria Suiza

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

Posología

Según prescripción medica

Conservar refrigerado de 2°C a 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

Especialidad Medicinal autorizada por el ministerio de Salud – Certificado N° 52.539

Contenido

Envase conteniendo un frasco ampolla con polvo liofilizado estéril y una ampolla con diluyente.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

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

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

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos aires, Argentina
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico
Lote N°:

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Iminzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

Fecha de Vencimiento:

® Marca Registrada

Handwritten initials/signature