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

DISPOSICIÓN Nº 1389

BUENOS AIRES, 07 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013051-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada XOLAIR / OMALIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, 75 mg; 150 mg, aprobada por Certificado Nº 52.539.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 190 obra el informe técnico favorable de la Dirección

de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada XOLAIR / OMALIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, 75 mg; 150 mg, aprobada por Certificado Nº 52.539 y Disposición Nº 6050/05, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 22 a 66.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6050/05 los prospectos autorizados por las fojas 22 a 36, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase 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 52.539 en los

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

términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-013051-11-1

DISPOSICIÓN Nº 1389

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº....1..3..8..9.. a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 52.539 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: XOLAIR / OMALIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, 75 mg; 150 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6050/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009472-04-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5331/10.-	Prospectos de fs. 22 a 66, corresponde desglosar de fs. 22 a 36.-

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 la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Autorización Nº 52.539 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 07 MAR 2012,

del mes de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-013051-11-1

DISPOSICIÓN Nº 1389

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

XOLAIR®
OMALIZUMAB
Polvo liofilizado para inyectable
Venta Bajo Receta Industria Suiza

FORMULA

Cada frasco ampolla de Xolair® 75 mg contiene:
Omalizumab .....75 mg
Excipientes: azúcar, histidina, histidina clorhidrato monohidrato, polisorbato 20.....c.s.
Cada ampolla de solución diluyente contiene:
Agua para inyección.....2 mL

Cada frasco ampolla de Xolair® 150 mg contiene:
Omalizumab.....150 mg
Excipientes: azúcar, histidina, histidina clorhidrato monohidrato, polisorbato 20.....c.s.
Cada ampolla de solución diluyente contiene:
Agua para inyección.....2 mL

ACCION TERAPEUTICA

Antiasmático. Grupo farmacoterapéutico: otras drogas sistémicas para las enfermedades obstructivas del sistema respiratorio. Código ATC R03DX05.

INDICACIONES

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. En otro tipo de pacientes alérgicos no se han establecido la seguridad ni la eficacia.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Xolair® 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 IgG (kappa) que contiene, enmarcadas por las regiones humanas, las regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo murino humanizado que se une a la IgE.

La reacción alérgica se inicia cuando la IgE ligada a los receptores FcεRI de alta afinidad (receptores IgE de alta afinidad) de la superficie de los mastocitos y los basófilos se une con el alergeno. Esto resulta en la degranulación de estas células y la liberación de histamina, leucotrienos, citocinas y otros mediadores. Estos mediadores están relacionados con la fisiopatología del asma alérgica incluyendo edema de la vía aérea, contracción del músculo liso y alteraciones de la actividad celular relacionadas asociadas con el 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, descarga y picazón nasal y lagrimeo ocular.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Xolair® se une a la IgE humana y previene la unión de la IgE a los receptores de alta afinidad FcεRI y por lo tanto al disminuir la IgE libre que está disponible para iniciar la reacción alérgica. El tratamiento de pacientes alérgicos con Xolair® resulta en una marcada reducción del número de receptores FcεR en los basófilos. Adicionalmente, en basófilos aislados de individuos tratados con Xolair® la liberación *in vitro* de histamina luego de la estimulación con un alergeno se redujo un 90% en comparación a los valores pretratamiento.

En estudios clínicos los niveles de IgE sérica libre fueron reducidos en forma dosis dependiente dentro de la primera hora luego de la administración de la primera dosis y se mantuvo bajo entre las dosis. La media de la disminución de la IgE libre fue superior al 96% utilizando las dosis recomendadas. La IgE sérica total (IgE libre + IgE unida al omalizumab) aumenta luego de la primera dosis debido a la formación de complejos omalizumab:IgE que tienen una eliminación más lenta comparada con la IgE libre. A las 16 semanas luego de la primera dosis la media de los niveles de IgE libre fue cinco veces más altos comparada con los niveles pretratamiento cuando se utilizan los métodos de medición tradicionales. Luego de la discontinuación de Xolair® el incremento de la IgE total y la disminución de la IgE libre se revirtieron y no se observó un rebote en el nivel de IgE. El nivel de IgE no retorna a los valores previos hasta un año después de la discontinuación del tratamiento.

Experiencia clínica (*Adultos y adolescentes >12 años de edad)*

Se evaluaron 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 el omalizumab fue superior al 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 3 y 4, respectivamente). Menos pacientes tratados con omalizumab experimentaron agudizaciones del asma (14,6% frente al 23,3%, p=0,009 en el estudio 3 y 12,8% frente al 30,5%, p<0,001 en el estudio 4).

En las fases de extensión con 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 al 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 el placebo (diferencia con respecto al 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» del 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 β_2 de acción prolongada. El estudio incluyó una fase estable de 16 semanas con corticoesteroides a los que se añadió la medicación de estudio, seguida por una fase de reducción de corticoesteroides de 16 semanas. La reducción porcentual de la dosis de corticoesteroides inhalados al final de la fase de tratamiento fue notoriamente mayor en los pacientes tratados con omalizumab que en los que recibieron el placebo (mediana del 60% frente al 50%, p=0,003). La proporción de pacientes tratados con omalizumab que pudieron

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

disminuir su dosis de fluticasona a ≤500 μg/día fue del 60,3%, frente al 45,8% en el grupo del 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 ≥400 μg de budesonida en 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 ≥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 del placebo (20,6% con el omalizumab, frente a 30,1% con el placebo, p=0,02) y hubo una proporción notoriamente mayor de pacientes tratados con omalizumab que con el placebo que mejoraron ≥1,0 puntos según ambas evaluaciones de la calidad de vida específicas del asma y la rinitis (57,7% con el omalizumab, frente a 40,6% con el 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 el placebo.

En el estudio 5 fueron patentes la eficacia y la seguridad de Xolair® durante el período de estudio de 28 semanas; en dicho estudio participaron 419 asmáticos intensamente alérgicos de entre 12 y 79 años de edad, cuya función pulmonar era subóptima (volumen expiratorio forzado en 1 segundo: FEV_1 40%–80%) y cuyo control de los síntomas asmáticos era insuficiente pese a que recibían más de 1000 μg de dipropionato de beclometasona (o su equivalente) más un agonista β_2 de acción prolongada. Los pacientes del estudio habían padecido múltiples agudizaciones del asma, que exigían tratamiento con corticoesteroides sistémicos, o habían sido hospitalizados o atendidos en un Servicio de urgencias por una agudización asmática intensa el año anterior, pese al tratamiento continuo con corticoesteroides inhalados en dosis elevadas y agonistas β_2 de acción prolongada. Se administró Xolair® o placebo por vía subcutánea como tratamiento complementario de >1000 μg (o cantidad equivalente) 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. El omalizumab redujo el porcentaje de agudizaciones asmáticas en un 19% (p=0,153). En otras evaluaciones que pusieron de manifiesto una significación estadística a favor de Xolair® (p<0,05) se registraron reducciones de las exacerbaciones agudas (en las que la función pulmonar del paciente había sido inferior al 60% del óptimo individual, lo cual necesitó corticoesteroides sistémicos), así como de las consultas de urgencia relacionadas con el asma (consultas médicas no programadas, consultas al Servicio de urgencias y hospitalizaciones), y se apreciaron mejoras en la evaluación general del médico de la eficacia del tratamiento, la calidad de vida del paciente asmático, los síntomas asmáticos y la función pulmonar. Los cinco estudios mencionados anteriormente incluyeron una evaluación general del médico como medida amplia de control

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.57
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

del asma. El médico pudo tomar 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® lograron alcanzar una marcada mejoría o un control completo del asma en comparación con los pacientes que utilizaron el 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 que evaluó la seguridad y la eficacia de Xolair® como tratamiento complementario en 628 pacientes con asma alérgica que no estaban bien controlados pese a seguir tratamiento regular con corticoesteroides inhalados (≥200 µg/d de fluticasona en inhalador de polvo seco o su equivalente), con o sin otros medicamentos antiasmáticos. Se consideró que eran aptos para el estudio los pacientes a los que se les hubiera diagnosticado el asma hacía más de 1 año, que en una prueba cutánea presentaran un resultado positivo al menos para un aeroalergeno perenne, y que tuvieran antecedentes de signos y síntomas clínicos de asma persistente moderada o grave, incluidos síntomas diurnos o nocturnos, además de antecedentes de agudizaciones en el año anterior a la entrada en el estudio. Se permitió el tratamiento de mantenimiento con agonistas β_2 de acción prolongada (67,4%), antileucotrienos (36,6%) y corticoesteroides orales (1,3%). Durante las 24 primeras semanas de tratamiento, las dosis de esteroides del paciente se mantuvieron constantes respecto a los valores iniciales; a continuación tuvo lugar un período de seguimiento de 28 semanas durante el cual se permitió el ajuste de los corticoesteroides inhalados.

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

Las tasas de agudizaciones asmáticas durante el periodo de tratamiento doble ciego de 52 semanas en los pacientes tratados con Xolair® que presentaban un FEV_1 >80% al inicio del estudio mostraron reducciones relativas del 43% en comparación con el placebo (p<0,001). En los pacientes tratados con Xolair® se observó, en comparación con aquellos que recibieron el 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 periodo de reducción de la dosis de esteroides de 12 semanas. El estudio evaluó la reducción porcentual de la dosis de dipropionato de beclometasona y la proporción de pacientes en los que se disminuyó la dosis de dipropionato de beclometasona a las 28 semanas. La reducción porcentual de la dosis de dipropionato de beclometasona a las 28 semanas fue mayor en el grupo de Xolair® que en el grupo del 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 del omalizumab (tasa media de 0,42 frente a 0,72, p<0,001; porcentaje de pacientes con agudizaciones del 18% frente al

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

39%, $p<0,001$). Durante las 16 primeras semanas del periodo de tratamiento de 24 semanas fue evidente la tendencia a la superioridad del 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 el placebo. Además, el número de pacientes en los que se redujo la dosis de corticoesteroides ≥50% fue mayor en el grupo del omalizumab que en el grupo del placebo (80,4% frente al 69,5%, $p=0,017$).

En los dos estudios mencionados (6 y 7) el médico realizó una evaluación general como determinación global del control del asma. El médico pudo tener en cuenta el flujo espiratorio máximo, los síntomas diurnos y nocturnos, la medicación de rescate, la espirometría y las agudizaciones. En ambos estudios, se consideró que la proporción de pacientes que mostraron una mejoría notable o un control completo del asma fue significativamente mayor en los tratados con Xolair® que en aquellos que recibieron el placebo.

Farmacocinética

La farmacocinética del omalizumab ha sido estudiada en pacientes adultos y adolescentes con asma alérgica.

Absorción: Luego de la administración subcutánea el omalizumab se absorbe con una biodisponibilidad absoluta media del 62%. A continuación de una administración subcutánea única en pacientes asmáticos adolescentes o adultos el omalizumab se absorbió lentamente alcanzando la concentración sérica pico luego de 7-8 días en promedio. La farmacocinética de omalizumab es lineal a dosis mayores a 0,5 mg/Kg. Luego de dosis múltiples de omalizumab el área bajo la curva tiempo-concentración del día 0 a 14 al momento de equilibrio fue hasta 6 veces mayor que luego de la primera dosis.

Distribución: *in vitro,* el omalizumab forma complejos de tamaño limitado con la IgE. Tanto *in vitro* como *in vivo* no se han observado complejos precipitados ni complejos mayores que un millón de Daltons de peso molecular. Los estudios de distribución realizados en monos mostraron que no existe una captación específica de omalizumabI^{125} por ningún órgano o tejido. El volumen de distribución aparente en pacientes luego de la administración subcutánea fue 78±32 mL/Kg.

Eliminación: La depuración del omalizumab involucra el proceso de depuración de IgG así como depuración por medio de la unión específica y la formación de complejos con su ligando específico la IgE. La eliminación hepática de IgG incluye la degradación en el sistema retículo-endotelial hepático y células endoteliales. IgG sin modificar también es excretada por la bilis. En estudios con ratones y monos los complejos omalizumab:IgE son eliminados por la interacción con los receptores Fcγ dentro del sistema retículo-endotelial a una velocidad generalmente mayor que la depuración de IgG. En pacientes asmáticos la vida media de eliminación de omalizumab promedia 26 días con una depuración aparente de 2,4±1,1 mL/Kg/día. Adicionalmente al duplicar el peso corporal aproximadamente se duplica la depuración aparente.

Efecto de la edad, raza, sexo e índice de masa corporal sobre la farmacocinética: La farmacocinética de Xolair® fue analizada para evaluar el efecto de las características demográfica. El análisis de estos datos sugiere que no es necesario realizar un ajuste de dosis debido a la edad (6 a 76 años), raza, etnia, género o índice de masa corporal.

Alteración hepática o renal: No existen datos farmacocinéticos ni farmacodinámicos en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Datos de seguridad preclínicos:

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

No se encontró ninguna evidencia de una reacción anafiláctica debida a la degranulación de los mastocitos en monos. Complejos omalizumab: IgE se encontraron en todos los monos estudiados, sin embargo no se encontró evidencia de enfermedades mediadas por complejos inmunes en ningún órgano (incluido el riñón) luego de la administración de omalizumab. El omalizumab no fija el complemento ni produce citotoxicidad mediada por el complemento.

La administración crónica de omalizumab en dosis de hasta 250 mg/kg (más de 14 veces superiores a la dosis clínica máxima admisible de 17,5 mg/kg según la tabla de administración recomendada) fue bien tolerada en primates no humanos, con la única excepción de una disminución dosis dependiente en el número de plaquetas que ocurrió en varias especies de primates no humanos a concentraciones séricas generalmente superiores a las observadas en los estudios clínicos. Adicionalmente, se observó hemorragia aguda e inflamación en el sitio de inyección en monos consistente con una respuesta inmune localizada a la administración subcutánea repetida de una proteína heteróloga. No se han realizado estudios formales de carcinogenicidad con omalizumab.

Anticuerpos anti-omalizumab fueron detectados en algunos monos luego de la administración subcutánea o intravenosa. Esto no fue inesperado debido a la administración de una proteína heteróloga. Algunos animales no pueden ser evaluados debido a la alta concentración de omalizumab, alta IgE o ambos. Sin embargo los animales fueron mantenidos con alta concentración sérica de omalizumab en todo el período en estudio y no existió toxicidad aparente debido a la presencia de anticuerpos anti omalizumab.

Los estudios de la función reproductora, la excreción en la leche y la fertilidad se describen en el apartado "Embarazo y lactancia".

POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Posología/Dosificación

La dosificación y frecuencia de administración de Xolair® se determina por la inmunoglobulina E (IgE IU/mL) basal medida 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 1 para la conversión de dosis a número de ampollas y volumen a administrar y tablas 2 y 3 para la determinación de dosis en dosis en niños (6 años a <12 años) y en adultos y adolescentes (≥12 años). Para dosis de 225, 375 o 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.
Sólo para administración subcutánea. No debe ser administrado por vía intravenosa o intramuscular.

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

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

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.

Duración del tratamiento, monitorización terapéutica y ajuste de dosis: 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 2 y 3).

Tabla 2: ADMINISTRACION CADA 4 SEMANAS. Dosis de Xolair® (miligramos por dosis) administrado por inyección subcutánea cada 4 semanas.

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

ADMINISTRACION CADA 2 SEMANAS: VER TABLA 3

Tabla 3: ADMINSTRACION CADA 2 SEMANAS. Dosis de Xolair® (miligramos por dosis) administrado por inyección subcutánea cada 2 semanas.

	Peso corporal (Kg)									
IgE Basal (UI/mL)	>20- 25	>25-30	>30-40	>40- 50	>50- 60	>60- 70	>70- 80	>80- 90	>90-125	>125-150	>150-200

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

> 30-100	ADMINISTRACION CADA 4 SEMANAS: VER TABLA 2										225
> 100-200									225	300	375
> 200-300						225	225	225	300	375	525
> 300-400				225	225	225	300	300	450	525	
> 400-500			225	225	300	300	375	375	525	600	
> 500-600			225	300	300	375	450	450	600		
> 600-700		225	225	300	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							

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 la insuficiencia hepática afecten a la depuración del omalizumab administrado en dosis clínicas, dado que ésta se realiza fundamentalmente a través del sistema reticuloendotelial (SRE). Aunque no se recomiende hacer ningún ajuste de dosis en particular, Xolair® debe administrarse con precaución en estos pacientes (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Pacientes pediátricos

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.

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.

Precauciones especiales de manipulación

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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

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

Para los frascos ampolla de Xolair® 75 mg

1. Retirar 0,9 mL de agua de inyección 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 inyección en el vial de omalizumab utilizando las técnicas asépticas estándar, dirigiendo el agua para inyección 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 completar 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.

*En algunos casos puede demorar más de 20 minutos para disolverse completamente el liofilizado. En este caso repita el paso 4 hasta que no queden partículas similares a un gel en la solución. Cuando está totalmente disuelto no deben quedar partículas parecidas a un gel en la solución. Es aceptable tener pequeñas burbujas o espuma alrededor de los bordes del frasco ampolla. La solución reconstituida tiene una apariencia clara o ligeramente opaca. No debe utilizarse si se observan partículas.

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, 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.

8. La inyección se administra en forma subcutánea en la región deltoidea del brazo o el muslo.

Para los frascos ampolla de Xolair® 150 mg

1. Retirar 1,4 mL de agua de inyección 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 inyección en el vial de omalizumab utilizando las técnicas asépticas estándar, dirigiendo el agua para inyección 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 completar 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.

*En algunos casos puede demorar más de 20 minutos para disolverse completamente el liofilizado. En este caso repita el paso 4 hasta que no queden partículas similares a un gel en la solución. Cuando está totalmente disuelto no deben quedar partículas parecidas a un gel en la solución. Es aceptable tener pequeñas burbujas o espuma alrededor de los

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

bordes del frasco ampolla. La solución reconstituida tiene una apariencia clara o ligeramente opaca. No debe utilizarse si se observan partículas.

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, 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.

8. La inyección se administra en forma subcutánea en la región deltoidea del brazo o el muslo.

Xolair® 75 mg y 150 mg polvo para solución inyectable es provisto en un frasco ampolla para un único uso y no contiene conservantes antibacterianos. Ha sido estudiada la estabilidad física y química del producto reconstituido hasta 8 horas a 2°C-8°C y 4 horas a 30°C. Desde un punto de vista microbiológico el producto debe ser utilizado inmediatamente luego de reconstituido. Si no se lo utiliza inmediatamente las condiciones de almacenamiento son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser mayor a 8 horas a 2°C-8°C a menos que la reconstitución haya sido hecha en condiciones controladas y validadas de asepsia. Cualquier producto no utilizado o material de descarte debe ser descartado según los requerimientos 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, con el 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 DNA los pacientes pueden en raros casos desarrollar anticuerpos contra omalizumab (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Raramente se ha observado enfermedad del suero y reacciones semejantes a la enfermedad del suero, que son reacciones alérgicas tipo III retardadas, 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/artralgias, rash (urticaria u otras formas), fiebre y linfoadenopatía. Los antihistamínicos

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

FOLIO 32

y corticosteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar estas alteraciones y se deberá advertir a los pacientes que notifiquen cualquier síntoma sospechoso.

General

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

Xolair® no fue estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulina E ni aspergilosis broncopulmonar alérgica o la prevención de reacciones anafilácticas.

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

Xolair® no ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunes, en enfermedades mediadas por complejos inmunes o 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

Es posible que la IgE participe en la respuesta inmunitaria a ciertas infecciones. En los pacientes expuestos a un riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo controlado con placebo reveló una tasa de infección algo superior con el omalizumab, si bien el curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de la infección permanecieron inalterados. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infecciones, fue inferior a 1 en 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario ejercer cautela en los pacientes que corren un riesgo elevado de infecciones por helmintos, especialmente cuando se viaje a zonas donde las helmintosis son endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmítico recomendado, hay que pensar en interrumpir el tratamiento con Xolair®.

Neoplasias malignas

En los estudios clínicos en adultos y adolescentes ≥12 años hubo un desequilibrio numérico de neoplasias malignas entre el grupo de Xolair® y el grupo de control. Los casos observados eran infrecuentes (se registraron menos de 1/100), tanto en el grupo de Xolair® como en el grupo de control, concretamente se registraron 25 neoplasias malignas en 5015 pacientes tratados con Xolair® (0,5%) y 5 neoplasias malignas en 2854 pacientes del grupo de control (0,18%). La diversidad de neoplasias malignas observadas, el tiempo relativamente breve de exposición y los cuadros clínicos individuales indican que no es probable que exista una relación causal. El porcentaje de incidencia general de malignidad observado en el programa de ensayos clínicos de Xolair® fue comparable al registrado en la población general.

Advertencia respecto a la administración

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Xolair® de interacciones con drogas o vacunas. No existe una razón farmacológica para esperar que los medicamentos comúnmente prescriptos para el tratamiento del asma puedan interactuar con Xolair®.

En los estudios clínicos Xolair® fue comúnmente utilizado conjuntamente con corticosteroides orales o inhalatorios, beta 2 agonistas inhalatorios de corta y larga acción, modificadores de leucotrienos, teofilinas y antihistamínicos orales. No hubo ninguna indicación que la seguridad de Xolair® fuera alterada por estos tratamientos comúnmente utilizados para el tratamiento del asma. Existen datos limitados sobre la utilización de Xolair® con inmunoterapia específica de desensibilización.

Embarazo y lactancia

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 (12 veces la dosis clínica máxima) 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 amamantamiento.

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 Xolair® en la leche humana, las IgG se excretan en ese líquido y, por consiguiente, cabe esperar que Xolair® pase a la leche humana. Se desconoce la capacidad de absorción de Xolair® y de daño al lactante; se debe tener cuidado cuando se administre Xolair® a una madre lactante.

Se valoró la excreción láctea del 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 utero* y de 28 días en el período de lactancia variaban entre un 11% y un 94% de la concentración plasmática materna. Las concentraciones lácteas de omalizumab eran un 1,5% de la concentración sanguínea materna.

Fertilidad

No existen datos sobre la posible influencia del omalizumab en la fecundidad humana. En estudios preclínicos de la fecundidad específicamente diseñados, 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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Resumen del perfil de la 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 tabular de las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos

La tabla 4 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 (≥10), frecuente (>1/100; <1/10), poco frecuente (>1/1000; <1/100), rara (<1/1000).

Tabla 4 – Reacciones adversas en estudios clínicos

Infecciones e infestaciones Poco frecuente Rara	 Faringitis Infección por parásitos
Desórdenes del sistema Inmune Rara	 Reacción anafiláctica y otras afecciones alérgicas, producción de anticuerpos contra el omalizumab
Desordenes del Sistema Nervioso Frecuente Poco frecuente	 Cefalea ** Embotamiento, somnolencia, parestesias, síncope
Desordenes vasculares Poco frecuente	 Hipotensión postural, enrojecimiento
Desordenes respiratorios, toráxicos y mediastinales Poco frecuente Rara	 Tos, broncoespasmo alérgico Laringoedema
Desordenes gastrointestinales Frecuente Poco frecuente	 Dolor abdominal alto * Nausea, diarrea, signos y síntomas de dispepsia
Desordenes de piel tejido subcutáneo Poco frecuente Rara	 Urticaria, rash, prurito, fotosensibilidad Angioedema
Desordenes generales y del sitio de inyección Muy frecuente Frecuente Poco frecuente	 Pirexia* Reacciones en sitio de aplicación como dolor, eritema, prurito, edema 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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

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 (por ejemplo, síndrome de Churg-Strauss).

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

Neoplasias malignas

En los estudios clínicos 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. El porcentaje de incidencia general de malignidad observado en el programa de ensayos clínicos de Xolair® fue comparable al registrado en la población general (ver "PRECAUCIONES").

No se registraron con el 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 estudios clínicos controlados y en un estudio observacional en curso, se observó un desequilibrio numérico de ETAs. ETA incluye accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, angina inestable y muerte de origen cardiovacular (incluye muerte de origen desconocido). La tasa de ETA en pacientes de estudios clínicos controlados fue 6,29 para los pacientes tratados con Xolair (17/2703 paciente-años) y 3,42 para los pacientes control (6/1755 pacientes-año). En un modelo proporcional de Cox, Xolair no se asoció con riesgo de ETA (riesgo relativo 1,86; intervalo de confianza del 95% 0,73-4,72). En el estudio observacional, la tasa de ETA fue 5,59 (79/14140 paciente-años) para los pacientes tratados con Xolair y 3,71 (31/8366 paciente-años) para los pacientes control. En un análisis multivariado controlado por factores de riesgo cardiovasculares basales, Xolair no se asoció con riesgo de ETA (riesgo relativo 1,11; intervalo de confianza 95% 0,70-1,76).

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

SOBREDOSIFICACION

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

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 adverso agudo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

PRESENTACION

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 entre 2°C y 8°C. No congelar. Conservar en el envase original. Xolair® no debe utilizarse después de la fecha de caducidad. Xolair® puede despacharse a temperatura ambiente controlada (≤30°C) o entre 2°C y 8°C.

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

Frasco ampolla de Xolair® 75 mg y Xolair® 150 mg elaborado por Genentech Inc. para Novartis Pharma AG, Basilea – Suiza.
Ampolla de solución diluyente elaborada por Nycomed para Novartis Pharma AG, Basilea – Suiza.
Acondicionado por: Novartis Pharma AG, Stein – Suiza.

Importado por
NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851 – C.P. C1429DUC
Buenos Aires - Argentina
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

CDS: 06/12/2010

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada