



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

DISPOSICIÓN N°

**5331**

BUENOS AIRES, 14 SEP 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010126-10-0 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 75mg – 150mg; aprobada por Certificado N° 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 las Disposición N°: 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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 155 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.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

Por ello:

DISPOSICIÓN N°

5331

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, aprobada por Certificado N° 52.539 y Disposición N° 6050/05, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 28 a 42, 43 a 57 y 58 a 72.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6050/05 los prospectos autorizados por las fojas 28 a 42, 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 N° 52.539 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

DISPOSICIÓN Nº **5331**

de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-010126-10-0

DISPOSICION Nº

js

5331

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5331** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 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 75mg – 150mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 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° 5815/09.-	Prospectos de fs. 28 a 42, 43 a 57 y 58 a 72, corresponde desglosar de fs. 28 a 42.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo 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 Autorización N° 52.539 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes de.....de 2010

**14 SEP 2010**

Expediente N° 1-0047-0000-010126-10-0

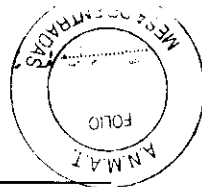
DISPOSICIÓN N°

**5331**

DR. CARLOS CHIAJE  
 INTERVENTOR  
 A.N.M.A.T.

ORIGINAL

53311



**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**

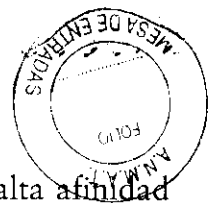
Xolair® está indicado para el tratamiento del asma alérgica persistente moderada o severa en pacientes adultos y niños (de 6 años en adelante) cuyos síntomas no sean adecuadamente controlados con corticoides inhalatorios. En estos pacientes Xolair® ha demostrado que disminuye la incidencia de exacerbaciones.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



Xolair<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> resulta en una marcada reducción del número de receptores FcεR en los basófilos. Adicionalmente, en basófilos aislados de individuos tratados con Xolair<sup>®</sup> la liberación *in vitro* de histamina luego de la estimulación con un alérgeno 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, 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  $\geq 1000$  µg/día) y en quienes se permitieron agonistas  $\beta_2$  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

podieron disminuir su dosis de fluticasona a  $\leq 500$   $\mu\text{g}/\text{día}$  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  $\geq 400$   $\mu\text{g}$  de budesonida en Turbohaler. Se permitió el uso de agonistas  $\beta_2$  inhalados de acción prolongada (39%) y corticoesteroides nasales (17%).

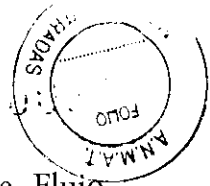
En el estudio 4, otros criterios igualmente importantes de valoración fueron la incidencia de agudizaciones del asma (agravamiento del asma que necesitaba corticoesteroides sistémicos o la duplicación de la dosis de budesonida inicial del paciente) y la proporción de pacientes de cada grupo terapéutico 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 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  $\geq 1,0$  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<sup>®</sup> 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<sub>1</sub> 40%–80%) y cuyo control de los síntomas asmáticos era insuficiente pese a que recibían más de 1000  $\mu\text{g}$  de dipropionato de beclometasona (o su equivalente) más un agonista  $\beta_2$  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  $\beta_2$  de acción prolongada. Se administró Xolair<sup>®</sup> o placebo por vía subcutánea como tratamiento complementario de  $> 1000$   $\mu\text{g}$  (o cantidad equivalente) más un agonista  $\beta_2$  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<sup>®</sup> ( $p < 0,05$ ) se registraron reducciones de las exacerbaciones agudas (en las que la función pulmonar del paciente había sido inferior al 60% del óptimo individual, lo cual necesitó corticoesteroides sistémicos), así como de las consultas de urgencia relacionadas con el asma (consultas médicas no programadas, consultas al Servicio de urgencias y hospitalizaciones), y se apreciaron mejoras en la evaluación general del médico de la eficacia del tratamiento, la calidad de vida del paciente asmático, los síntomas asmáticos y la función pulmonar. Los cinco estudios mencionados anteriormente incluyeron una evaluación general del médico como medida



amplia de control del asma. El médico 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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).

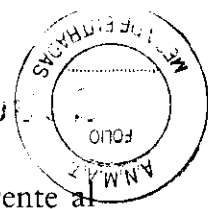
El estudio 6 fue un estudio de 52 semanas que evaluó la seguridad y la eficacia de Xolair<sup>®</sup> como tratamiento complementario en 628 pacientes con asma alérgica que no estaban bien controlados pese a seguir tratamiento regular con corticoesteroides inhalados ( $\geq 200$   $\mu\text{g}/\text{d}$  de fluticasona en inhalador de polvo seco o su equivalente), con o sin otros 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  $\beta_2$  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<sup>®</sup> que presentaban un FEV<sub>1</sub> >80% al inicio del estudio mostraron reducciones relativas del 43% en comparación con el placebo ( $p < 0,001$ ). En los pacientes tratados con Xolair<sup>®</sup> 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  $\beta_2$  de acción prolongada al inicio del estudio, que supuso una reducción del 45% en los pacientes que usaron agonistas  $\beta_2$  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<sup>®</sup> 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 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 periodo 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  $\geq 50\%$  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<sup>®</sup> 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 omalizumab<sup>125</sup> por ningún órgano o tejido. El volumen de distribución aparente en pacientes luego de la administración subcutánea fue  $78 \pm 32$  mL/Kg.

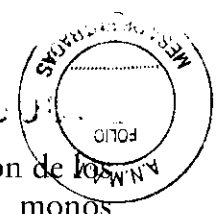
Eliminación: La depuración del omalizumab involucra el proceso de depuración de IgG así como depuración por medio de la unión específica y la formación de complejos con su ligando específico la IgE. La eliminación hepática de IgG incluye la degradación en el sistema retículo-endotelial hepático y células 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 Fc $\gamma$  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  $2,4 \pm 1,1$  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<sup>®</sup> 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:

5331



No se encontró ninguna evidencia de una reacción anafiláctica debida a la degranulación de 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 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.

**POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION**

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 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.

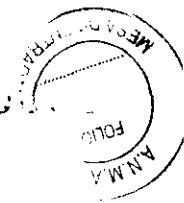
Sólo para administración subcutánea. No debe ser administrado por vía intravenosa o intramuscular.

**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 <sup>a</sup>	150 mg <sup>b</sup>		
75	1 <sup>c</sup>	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 <sup>c</sup>	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 <sup>c</sup>	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 <sup>c</sup>	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

<sup>a</sup> 0,6 mL = volumen máximo por ampolla (Xolair® 75 mg).  
<sup>b</sup> 1,2 mL = volumen máximo por ampolla (Xolair® 150 mg).  
<sup>c</sup> o usar 0,6 mL de la ampolla de 150 mg.

ORIGINAL



> 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						

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.

Uso en ancianos:

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.

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.

reconstituido. Si no se lo utiliza inmediatamente las condiciones de almacenamiento 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

### General

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

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

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

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

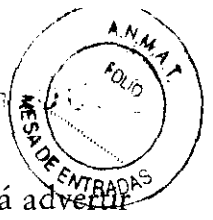
En pacientes con diabetes mellitus, síndrome de mala absorción de glucosa-galactosa, intolerancia a la fructosa o deficiencia de sacarasa-isomaltasa deben saber que un vial de polvo y el disolvente para la solución de Xolair<sup>®</sup> 150 mg contiene 108 mg de sacarosa, y que un vial de polvo y el disolvente para la solución de Xolair<sup>®</sup> 75 mg contiene 54 mg de sacarosa. De todas las presentaciones de Xolair<sup>®</sup>, sólo los viales de polvo de Xolair<sup>®</sup> contienen sacarosa.

### 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<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup>, 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.

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 linfadenopatía. Los antihistamínicos



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

## 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  $\geq 12$  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.

### Interacciones

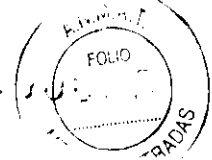
Las enzimas del citocromo P450, las bombas de expulsión y los mecanismos de unión a proteínas no están involucrados en la depuración de omalizumab; por lo cual existe un bajo potencial para interacciones con otras drogas. No se han realizado estudios formales con Xolair® de interacciones con drogas o vacunas. No existe una razón farmacológica para esperar que los medicamentos comúnmente prescritos para el tratamiento del asma 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. Existe datos limitados sobre la utilización de Xolair® con inmunoterapia específica de desensibilización.

### 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.

**Madres lactantes**

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.

**Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinaria**

Los pacientes que reciben Xolair® deben ser advertidos que si experimentan mareos, fatiga, síncope o somnolencia no deben conducir o utilizar maquinarias.

**REACCIONES ADVERSAS**

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.

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**

<b>Infecciones e infestaciones</b> Poco frecuente Rara	Faringitis Infección por parásitos
<b>Desórdenes del sistema Inmune</b> Rara	Reacción anafiláctica y otras afecciones alérgicas
<b>Desordenes del Sistema Nervioso</b> Frecuente Poco frecuente	Cefalea ** Embotamiento, somnolencia, parestesias, síncope
<b>Desordenes vasculares</b> Poco frecuente	Hipotensión postural, enrojecimiento
<b>Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales</b> Poco frecuente Rara	Tos, broncoespasmo alérgico Laringoedema
<b>Desordenes gastrointestinales</b> Frecuente	Dolor abdominal alto *



Poco frecuente	Nausea, diarrea, signos y síntomas de dispepsia
<b>Desordenes de piel tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuente	Urticaria, rash, prurito, fotosensibilidad
Rara	Angioedema
<b>Desordenes generales y del sitio de inyección</b>	
Muy frecuente	Pirexia*
Frecuente	Reacciones en sitio de aplicación como dolor, eritema, prurito, edema
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.

**Neoplasias malignas**

En los estudios clínicos en adultos y adolescentes  $\geq 12$  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 cardiovascular (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) [62].

**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**

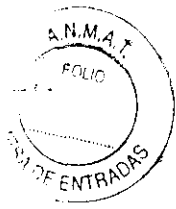
En los pacientes que corrían un riesgo crónico elevado de contraer helmintosis, un ensayo controlado con placebo reveló un porcentaje de infección algo superior con el olizumab, pero



ORIGINAL

Buenos Aires - Argentina  
Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico  
CDS: 26/04/2010.-

53311



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*