

PROYECTO DE PROSPECTO

Novartis

XOLAIR®

OMALIZUMAB

Polvo liofilizado para inyectable

Solución inyectable

Vía subcutánea

Venta Bajo Receta

FORMULA

Cada frasco ampolla de Xolair® 150 mg contiene:

Omalizumab.....150 mg

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

Cada ampolla de diluyente contiene:

Agua para inyectables.....2 mL

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

Omalizumab..... 75 mg

Excipientes: Clorhidrato de L-arginina 21,05 mg, Clorhidrato de L-histidina 1,17 mg, L-histidina 0,68 mg, Polisorbato 20 0.20 mg. Agua para inyectables 0,5 ml.

Cada jeringa prellenada con dispositivo de seguridad de la aguja (NSD)/Autoinyector de Xolair® 75 mg/0,5 ml contiene:

Omalizumab75 mg

Excipientes: Clorhidrato de L-arginina 21,05 mg, L-histidina clorhidrato monohidrato 1,17 mg, L-histidina 0,68 mg, Polisorbato 20 0.20 mg. Agua para inyectables c.s.p 0,5 ml.

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

Omalizumab.....150 mg

Excipientes: Clorhidrato de L-arginina 42,10 mg, Clorhidrato de L-histidina 2,34 mg, L-histidina 1,37 mg, Polisorbato 20 0,4 mg, Agua para inyectables c.s.p. 1ml.

Cada jeringa prellenada con dispositivo de seguridad de la aguja (NSD)/Autoinyector de Xolair® 150 mg/ml contiene:

Omalizumab150 mg

Excipientes: Clorhidrato de L-arginina 42,10 mg, L-histidina clorhidrato monohidrato 2,34 mg, L-histidina 1,37 mg, Polisorbato 20 0,4 mg, Agua para inyectables c.s.p. 1ml.

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

Cada jeringa prellenada con dispositivo de seguridad de la aguja (NSD)/Autoinyector de Xolair® 300 mg/2ml contiene:

Omalizumab300 mg

Excipientes: Clorhidrato de L-arginina 84,20 mg, L-histidina clorhidrato monohidrato 4,68 mg, L-histidina 2,74 mg, Polisorbato 20 0,8 mg, Agua para inyectables c.s.p. 2 ml.

ACCION TERAPEUTICA

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

INDICACIONES

Asma alérgica

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

Pólipos nasales

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

Urticaria Crónica Espontánea

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Características generales

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

Pacientes con asma alérgica y pólipos nasales

La IgE desempeña un papel efector fundamental en la fisiopatología de las enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias. La cascada alérgica se inicia cuando el alérgeno interconecta las IgE que se fijan a los receptores FcεRI (receptores con gran afinidad por la IgE) en la superficie de los mastocitos y los basófilos. Esto resulta en la desgranulación de estas células y la liberación de histamina, leucotrienos, citoquinas y otros mediadores. Estos mediadores están relacionados con la fisiopatología del asma alérgica incluyendo edema de las vías aéreas, contracción del músculo liso y alteraciones de la actividad celular asociada al proceso

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

inflamatorio. Estos mediadores también contribuyen a los signos y síntomas de enfermedades alérgicas como la broncoconstricción, producción de moco, sibilancias, disnea, opresión torácica, congestión nasal, estornudos, picazón nasal, rinorrea, picazón y lagrimeo ocular.

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

Pacientes con asma alérgica

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

Pacientes con pólipos nasales

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

Pacientes con Urticaria Crónica Espontánea (UCE)

Existen varias teorías sobre la etiología de la UCE; una de ellas apunta a un origen autoinmunitario de la enfermedad. Se han aislado anticuerpos autoinmunitarios contra la IgE y

su receptor, FcεRI, del suero de algunos pacientes que padecían UCE. Tales autoanticuerpos pueden activar los basófilos o mastocitos y provocar la liberación de histamina.

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

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

Farmacocinética

Características generales

Absorción

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

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

Distribución

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

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

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

Eliminación

La depuración de omalizumab comprende procesos de depuración de IgG y de depuración a través de uniones específicas y de formación de complejos con su ligando específico, la IgE. La eliminación hepática de IgG incluye una degradación en las células endoteliales y

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

reticuloendoteliales del hígado. La IgG inalterada se elimina asimismo en la bilis. En los estudios con ratones y monos, los complejos de omalizumab-IgE se eliminaron a través de interacciones con los receptores Fcγ en el sistema reticuloendotelial del hígado a una velocidad generalmente mayor que la depuración de las IgG.

Pacientes con asma alérgica

Absorción

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

Distribución

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

Eliminación

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

Edad, población étnica, género e índice de masa corporal

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

Pacientes con pólipos nasales

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

Pacientes con Urticaria Crónica Espontánea (UCE)

Absorción

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

En pacientes con UCE, omalizumab presenta una farmacocinética lineal en el rango de dosis de 75 a 600 mg administradas una sola vez por vía subcutánea. Luego de la administración de dosis

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

de 75, 150 ó 300 mg cada 4 semanas, la concentración sérica mínima de omalizumab aumenta de forma proporcional a la dosis.

Distribución

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

Eliminación

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

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

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

Alteración hepática o renal

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

Asma alérgica

Adultos y adolescentes ≥12 años de edad

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

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

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

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

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

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

En el estudio 3, se demostró la seguridad y el “efecto ahorrador de corticoides ” de omalizumab en 246 pacientes que padecían de asma alérgica aguda que necesitaban tratamiento diario con corticoesteroides inhalados en dosis altas (fluticasona ≥ 1000 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 placebo (mediana del 60% frente al 50%, $p=0,003$). La proporción de pacientes tratados con omalizumab que pudieron disminuir su dosis de fluticasona a ≤ 500 µg/día fue del 60,3%, frente al 45,8% en el grupo de placebo.

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

En el estudio 4, otros criterios igualmente importantes de valoración fueron la incidencia de agudizaciones del asma (agravamiento del asma que necesitaba corticoesteroides sistémicos o la duplicación de la dosis de budesonida inicial del paciente) y la proporción de pacientes de cada grupo terapéutico que habían mejorado $\geq 1,0$ desde el inicio al final de la fase de tratamiento en ambas evaluaciones de la calidad de vida específicas del asma y la rinitis (Evaluación de la calidad de vida de Juniper).

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

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

El estudio 5, de 28 semanas de duración, demostró la eficacia y la seguridad de Xolair® en 419 pacientes de 12 a 79 años de edad con asma alérgica grave que presentaban una reducción de la función pulmonar (Volumen Espiratorio Máximo en el Primer Segundo [FEV₁]: 40-80% del previsto) y un control insuficiente de los síntomas asmáticos a pesar de recibir tratamiento con >1000 µg de dipropionato de beclometasona (o su equivalente) asociado a un agonista β_2 de acción prolongada. Los pacientes admitidos en el estudio habían padecido múltiples agudizaciones del asma que exigían tratamiento con corticoesteroides sistémicos o habían sido hospitalizados o atendidos en un Servicio de urgencias a causa de una agudización asmática intensa el año anterior, pese a su tratamiento continuo con corticoesteroides inhalados en dosis elevadas y agonistas β_2 de acción prolongada. Se administró Xolair® o placebo por vía subcutánea

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

como tratamiento complementario de >1000 µg (o cantidad equivalente) de dipropionato de beclometasona más un agonista β_2 de acción prolongada. Se permitió la administración de un tratamiento de mantenimiento a base de corticoesteroides orales (22%), teofilina (27%) o antileucotrienos (35%). En la fase de tratamiento no se modificó la terapia antiasmática concomitante.

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

Niños de 6 años a <12 años

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

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

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

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

Las tasas de agudizaciones asmáticas durante el periodo de tratamiento doble ciego de 52 semanas en los pacientes tratados con Xolair® que presentaban un FEV₁ >80% al inicio del estudio mostraron reducciones relativas del 43% en comparación con placebo ($p<0,001$). En los

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

pacientes tratados con Xolair® se observó, en comparación con aquellos que recibieron placebo, una reducción estadísticamente significativa de la tasa de agudizaciones asmáticas, independientemente del uso concomitante de agonistas β_2 de acción prolongada al inicio del estudio, que supuso una reducción del 45% en los pacientes que usaron agonistas β_2 de acción prolongada y una disminución del 42% en quienes no los utilizaron ($p<0,001$ y $p=0,011$, respectivamente).

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

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

Pólipos nasales

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

Tabla **Características iniciales y demográficas en los estudios de pólipos nasales**

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

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

Las variables principales fueron la PPN bilateral y la PCN diaria media en la semana 24. La PPN se determinó mediante endoscopia al inicio y en momentos predefinidos, empleando un intervalo de 0 a 4 por orificio nasal para obtener el valor total de 0 (la mejor) a 8 (la peor). La congestión nasal se determinó mediante una PCN diaria, empleando un intervalo de 0 (la mejor) a 3 (la peor). Los pacientes debían tener una PPN ≥ 5 y una media semanal de PCN > 1 antes de la aleatorización, a pesar del uso de mometasona intranasal. La PPN media al inicio estaba equilibrada entre los dos grupos de tratamiento en ambos estudios.

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

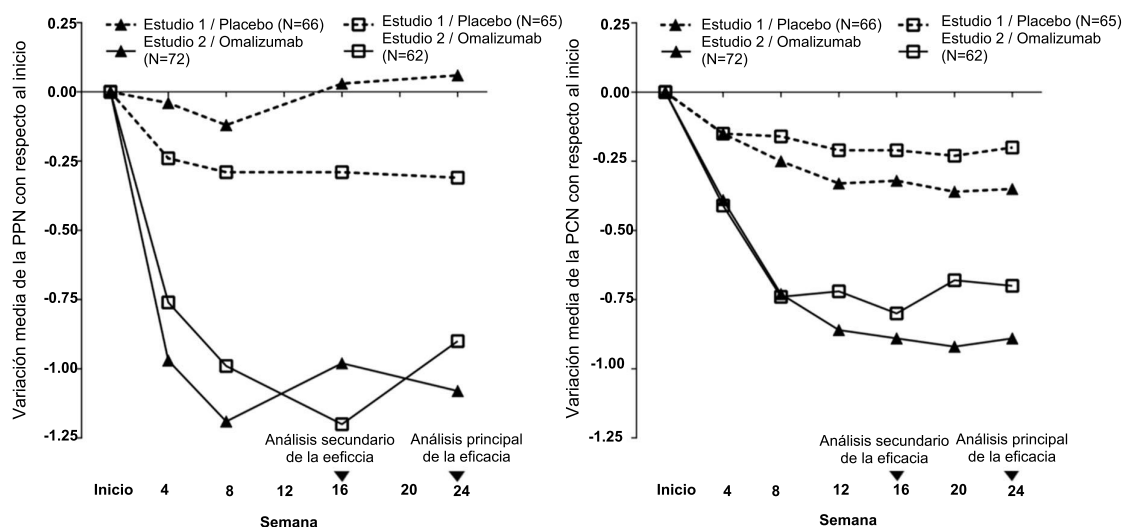
Las mejorías superiores de la PPN y la PCN en el grupo de Xolair® con respecto al grupo del placebo se observaron ya en la primera evaluación (semana 4) de ambos estudios, como se ilustra en la Figura a continuación. En la comparación de Xolair® con el placebo, la diferencia de las medias minimocuadráticas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

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

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

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

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



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

Xolair® mejoró significativamente los resultados del cuestionario SNOT-22, que combina parámetros de síntomas nasosinusales con parámetros psicológicos y de disfunción del sueño. El intervalo del SNOT 22 iba de 0 (el mejor) a 110 (el peor). En la comparación de Xolair® con el placebo, la diferencia de las medias minimocuadráticas de la variación del SNOT-22 entre el

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

inicio y la semana 24 fue de -16,12 (IC del 95%: -21,86; -10,38; $p < 0,0001$) en el estudio 1 y de -15,04 (IC del 95%: -21,26; -8,82; $p < 0,0001$) en el estudio 2.

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

El efecto sobre la PTSN y SNOT-22 se observó ya en la primera evaluación (semana 4) en ambos estudios. Además, en ambos estudios se observó el efecto sobre la UPSIT en la primera evaluación (semana 8). En la comparación de Xolair® con el placebo, la diferencia de las medias minimocuadráticas de la variación de la PTSN entre el inicio y la semana 4 fue de -0,97 (IC del 95%: -1,61; -0,33) en el estudio 1 y -1,18 (IC del 95%: -1,76; -0,59) en el estudio 2. En la comparación de Xolair® con el placebo, la diferencia de las medias minimocuadráticas de la variación del SNOT-22 entre el inicio y la semana 4 fue de -10,43 (IC del 95%: -15,08; -5,79) en el estudio 1 y -8,84 (IC del 95%: -13,84; -3,84) en el estudio 2. En la comparación de Xolair® con el placebo, la diferencia de las medias minimocuadráticas de la variación de la UPSIT entre el inicio y la semana 8 fue de 3,72 (IC del 95%: 1,54; 5,90) en el estudio 1 y 5,12 (IC del 95%: 2,57; 7,67) en el estudio 2. Estos análisis no estaban predefinidos.

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

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

Urticaria Crónica Espontánea (UCE)

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

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

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

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

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

Variación de la PIP semanal con respecto al inicio al cabo de 12 semanas (PIP: Puntuación de la Intensidad del Prurito; escala de 0–21)	Criterio principal en los estudios Q4881g y Q4882g Criterio secundario en el estudio Q4883g (en el que se evaluó principalmente la seguridad)
Tiempo transcurrido hasta observar una DMI ^a (disminución ≥5 puntos con respecto al inicio) en la PIP semanal durante el período de 12 semanas	Criterios secundarios en los tres estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g
Variación de la escala de medición de la actividad de la urticaria durante un período de 7 días con respecto al inicio al cabo de 12 semanas (UAS7 ^b ; escala de 0-42)	
Proporción de pacientes con una puntuación de la actividad urticarial ≤ 6 durante un período de 7 días al cabo de 12 semanas (UAS7 ^b ≤ 6)	
Proporción de pacientes con una puntuación de la actividad urticarial = 0 durante un período de 7 días al cabo de 12 semanas ^c (UAS7 ^b = 0)	
Variación de la puntuación semanal del número de ronchas con respecto al inicio al cabo de 12 semanas	
Variación del DLQI (índice de calidad de vida en dermatología) general con respecto al inicio al cabo de 12 semanas	
Proporción de pacientes con días transcurridos sin angioedema desde la semana 4 hasta la semana 12 ^d	

^a DMI: Diferencia Mínimamente Importante

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

^c Análisis a posteriori del estudio Q4882g

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

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

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

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

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

	Placebo	Omalizumab 150 mg	Omalizumab 300 mg
Estudio Q4881g			
N	80	80	81
		IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT	

	Placebo	Omalizumab 150 mg	Omalizumab 300 mg
Media ($\pm$ DE)	-3,63 (5,22)	-6,66 (6,28)	-9,40 (5,73)
Diferencia de medias minimocuadráticas entre omalizumab y placebo ¹	–	-2,95	-5,80
IC (del 95%) de la diferencia	–	-4,72,-1,18	-7,49,-4,10
Valor de <i>p</i> de la comparación con placebo ²	–	0,0012	<0,0001
Estudio Q4882g			
<i>N</i>	79	82	79
Media ($\pm$ DE)	-5,14 (5,58)	-8,14 (6,44)	-9,77 (5,95)
Diferencia de medias minimocuadráticas entre omalizumab y placebo ¹	–	-3,04	-4,81
IC (del 95%) de la diferencia	–	-4,85,-1,24	-6,49,-3,13
Valor de <i>p</i> de la comparación con placebo ²	–	0,0011	<0,0001
Estudio Q4883g			
<i>n</i>	83	–	252
Media ($\pm$ DE)	-4,01 (5,87)	–	-8,55 (6,01)
Diferencia de medias minimocuadráticas entre omalizumab y placebo ¹	–	–	-4,52
IC (del 95%) de la diferencia	–	–	-5,97, -3,08
Valor de <i>p</i> de la comparación con placebo ²	–	–	<0,0001

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

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

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

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

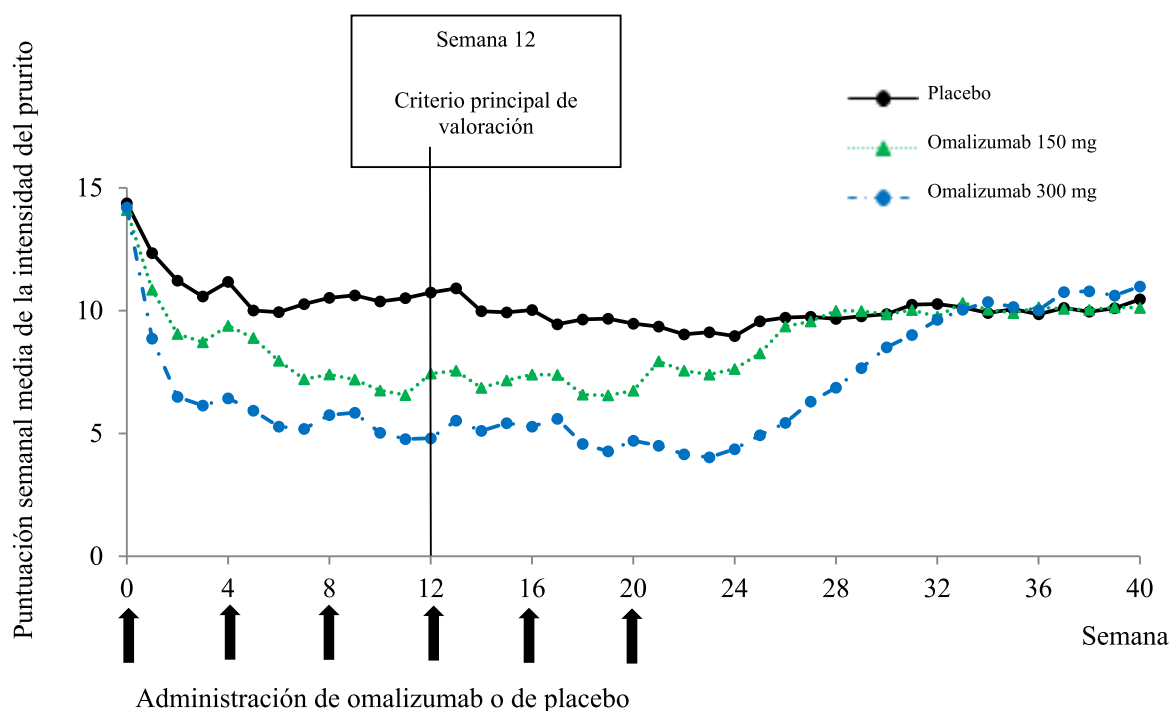
La Figura 1 presenta la puntuación semanal media de la intensidad del prurito obtenida a lo largo del estudio Q4881g. Las puntuaciones semanales medias de la intensidad del prurito disminuyeron considerablemente en ambos grupos terapéuticos; el efecto máximo se registró alrededor de la semana 12 y fue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

En los tres estudios (ver la Figura 1 correspondiente al estudio Q4881g), la puntuación semanal media de la intensidad del prurito aumentó gradualmente con ambas dosis de omalizumab durante el período de observación sin tratamiento de 16 semanas, lo cual es indicativo de una

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

recidiva de los síntomas. Los valores medios al final del período de observación fueron similares a los del grupo del placebo, pero menores que los respectivos valores medios iniciales.

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



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

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

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

$p=0,0101$ en el estudio Q4882g). La mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar una DMI fue de 1 semana en los grupos tratados con 300 mg, de 2 semanas en aquellos que recibieron 150 mg y de 4 semanas en los grupos del placebo.

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

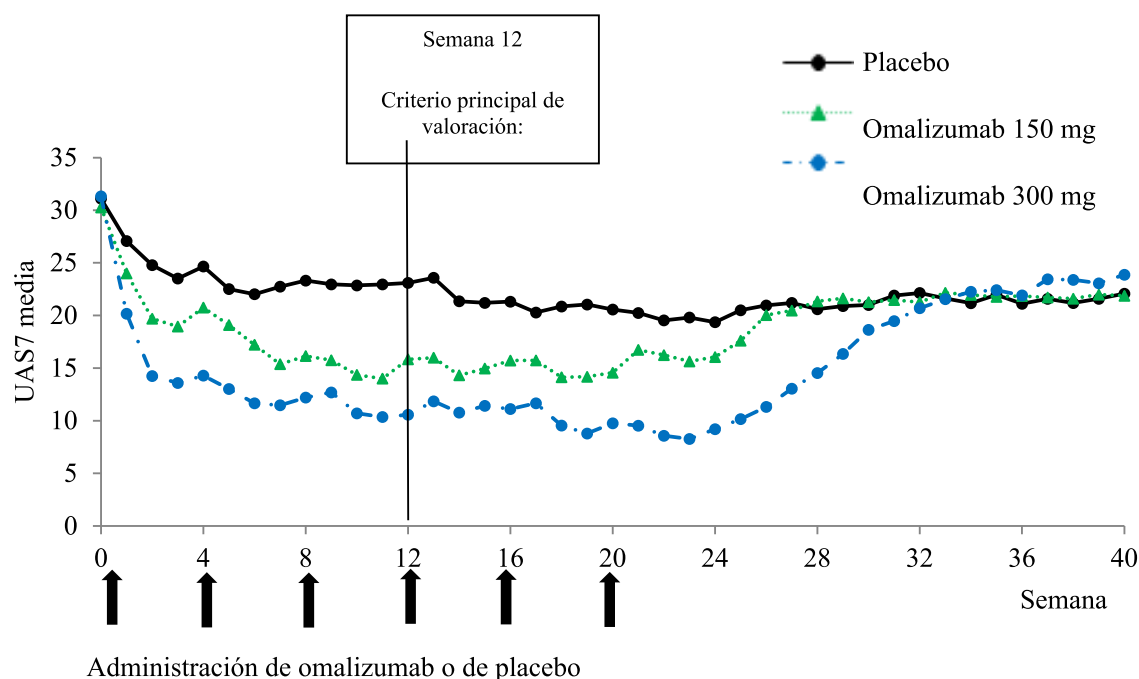
Variación de la UAS7 con respecto al inicio al cabo de 12 semanas

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

La Figura 2 muestra la UAS7 media a lo largo del estudio Q4881g y revela una disminución significativa con respecto a los valores iniciales en ambos grupos terapéuticos, con un efecto máximo alrededor de la semana 12. La magnitud del efecto se mantuvo durante el período de tratamiento de 24 semanas. En los estudios Q4883g (300 mg administrados durante 12 semanas) y Q4882g (150 ó 300 mg administrados durante 24 semanas) se obtuvieron resultados similares a los del estudio Q4881g.

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

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



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

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

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

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

La proporción de pacientes que habían respondido por completo al tratamiento (UAS7 = 0) al cabo de 12 semanas fue estadísticamente significativa en el grupo de 300 mg frente a los grupos de placebo, variaron de 34 a 44% (35,8% en el estudio Q4881g, 44,3% en el estudio Q4882g y 33,7% en el estudio Q4883g) versus 8,8% en Q4881g, 5,1% en Q4882g y 4,8% en Q4883g con placebo; todos con $p < 0,0001$) Fue numéricamente mayor que la observada en el grupo de 150 mg, que fue de 15,0% en el estudio Q4881g y de 22,0% en el estudio Q4882g, en comparación con los grupos de placebo.

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

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

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

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

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

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

Eficacia tras 24 semanas de tratamiento

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

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

Parámetro			Omalizumab	Omalizumab
Estudio	Semana	Placebo	150 mg	300 mg
Variación de la PIP semanal con respecto al inicio (BOCF), media de valores				
Estudio Q4881g	Semana 24	-5,41	-6,47	-9,84**

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

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

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

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

NA: No Aplica.

BOCF: (Imputación de la) observación realizada al inicio

Eficacia luego de 48 semanas de tratamiento

En un estudio de 48 semanas de duración, se inscribieron 206 pacientes de entre 12 y 75 años en un período de tratamiento abierto de 24 semanas con omalizumab 300 mg cada 4 semanas. Los pacientes que respondieron al tratamiento en este período abierto fueron luego aleatorizados para recibir 300 mg de omalizumab (81 pacientes) o placebo (53 pacientes) cada 4 semanas durante 24 semanas adicionales.

De los pacientes que permanecieron en tratamiento con omalizumab durante 48 semanas, el 21 % experimentó un empeoramiento clínico (puntuación UAS7 >12 durante al menos 2 semanas consecutivas después de la aleatorización entre las semanas 24 y 48), frente al 60,4 % de los tratados con placebo en la semana 48 (diferencia -39,4%, $p < 0,0001$, IC del 95%: -54,5%, -22,5%).

Datos de seguridad preclínicos

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

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

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

Se han detectado anticuerpos anti-omalizumab en algunos monos tras la administración subcutánea o intravenosa. Cabe esperar que ello suceda al administrar una proteína heteróloga. Algunos animales no pudieron ser evaluados debido a las concentraciones séricas elevadas de omalizumab, a las concentraciones elevadas de IgE o a ambas a la vez. No obstante, los animales mantuvieron las elevadas concentraciones séricas de omalizumab durante el período de tratamiento de los estudios, y no hubo signos evidentes de toxicidad debido a la presencia de anticuerpos contra omalizumab.

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

POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Posología en Asma Alérgica y Pólipos Nasales

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

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

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

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

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

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

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

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

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

*La jeringa prellenada de 300 mg de Xolair® y todas las concentraciones del autoinyector de Xolair® no están destinadas para usarse en pacientes <12 años.

**Esta tabla representa el número mínimo de inyecciones para los pacientes; sin embargo, hay otras combinaciones posológicas posibles con jeringa/autoinyector para alcanzar la dosis deseada.

Duración del tratamiento, monitorización terapéutica y ajuste de dosis

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

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

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

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

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

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

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

IE-2624-124716419-APN-DECBR#ANMAT

≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600		ADMINISTRACION CADA 2 SEMANAS VER TABLA 7				

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

Tabla 7 ADMINISTRACION CADA 2 SEMANAS – asma alérgica y pólipos nasales.
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*
≥ 30-100	ADMINISTRACION CADA 4 SEMANAS VER TABLA 6										225
> 100-200											375
> 200-300											525
> 300-400											600
> 400-500											600
> 500-600											600
> 600-700											600
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600				
> 900-1000	225	300	375	450	525	600					
> 1000-1100	225	300	375	450	600			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							

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

Posología en Urticaria Crónica Espontánea (UCE)

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

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

Pacientes pediátricos

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

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

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

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

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

Modo de administración

XOLAIR® POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE Y AMPOLLA DE DISOLVENTE

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

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

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

Instrucciones de uso y manejo de Xolair® polvo para solución inyectable

La siguiente información está destinada únicamente al médico o profesional de la salud. Xolair® 150 mg polvo para solución inyectable se suministra en viales para uso único y no contienen conservantes antibacterianos. Desde el punto de vista químico y físico, el producto reconstituido

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

es estable durante 8 horas entre 2 y 8°C y durante 4 horas a 30°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato después de la reconstitución. Si no se usa de inmediato, tanto el tiempo de conservación durante el uso como las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario; por lo general, la solución no debería conservarse más de 8 horas entre 2 y 8°C, o 2 horas a 25° C, a menos que se haya reconstituido en condiciones asépticas validadas y controladas.

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

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

Para los frascos ampolla de Xolair® 150 mg

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

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

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

5. Invertir el vial por 15 segundos y dejar escurrir la solución hacia el tapón. Utilizando una nueva jeringa equipada con una aguja gruesa de extracción (calibre 18), insertar la aguja en el frasco ampolla invertido. Posicionar la aguja de modo que la punta apenas penetre en la solución contenida en la ranura central del tapón y extraer la solución. Antes de retirar la aguja arrastre el émbolo hasta el extremo del cilindro de la jeringa para remover toda la solución del frasco ampolla invertido.
6. Reemplace la aguja calibre 18 que se utilizó para la extracción por una aguja para administración subcutánea (calibre 25).
7. Expulsar el aire, las burbujas grandes y líquido excedente de la jeringa para obtener la dosis de 1,2 mL requerida. Una fina capa de burbujas pequeñas puede permanecer en el extremo de la

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

solución de la jeringa. Como la solución es ligeramente viscosa la administración puede tomar 5 a 10 segundos.

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

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

Precauciones especiales para el deshecho

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

XOLAIR® SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA Y AUTOINYECTOR

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

La jeringa prellenada de 300 mg de Xolair® y todas las concentraciones del autoinyector de Xolair® no están destinadas para usarse en pacientes <12 años. La jeringa prellenada de 75 mg de Xolair®, la jeringa prellenada de 150 mg de Xolair® o el polvo y disolvente para solución inyectable de Xolair® pueden usarse en niños de 6 a 11 años con asma alérgica [79].

Si se necesita más de una inyección para alcanzar la dosis requerida, se deben dividir en dos o más lugares de inyección (ver tabla). A partir de la cuarta administración (inclusive), si el médico lo considera apropiado, los pacientes sin antecedentes de anafilaxia pueden inyectarse Xolair® ellos mismos o recibir la inyección por parte de un cuidador (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones). El paciente o el cuidador deberán haber recibido capacitación sobre la técnica correcta de inyección y sobre el reconocimiento de los primeros signos y síntomas de reacción alérgica grave.

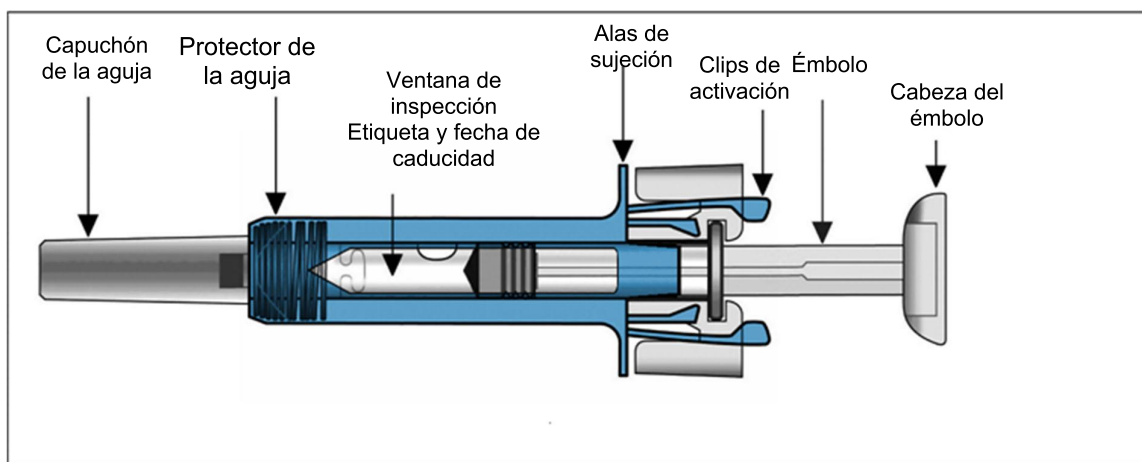
Se debe explicar a los pacientes o cuidadores que inyecten toda la cantidad de Xolair® según las instrucciones de uso que figuran a continuación.

Instrucciones de uso y manejo de Xolair® solución inyectable en jeringa prellenada (aguja calibre 26)

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

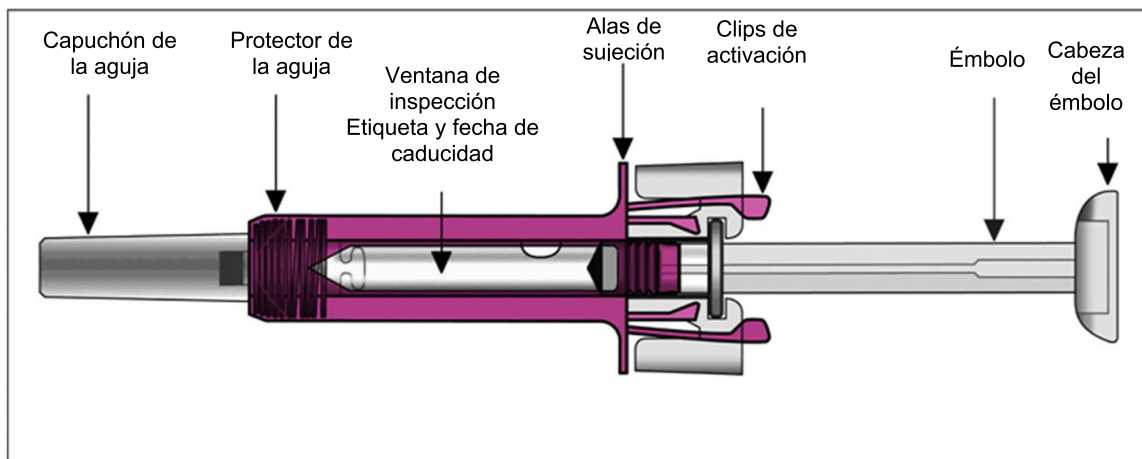
Las jeringas prellenadas de Xolair® se presentan en dos dosis farmacéuticas: 75 y 150 mg. En la farmacia le entregarán una de ellas o ambas.

Jeringa prellenada de Xolair® 75 mg



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

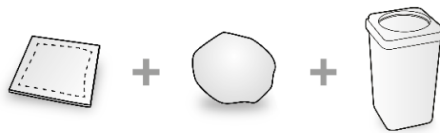
Jeringa prellenada de Xolair® 150 mg



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

Otro material necesario para la inyección:

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



Información importante de seguridad

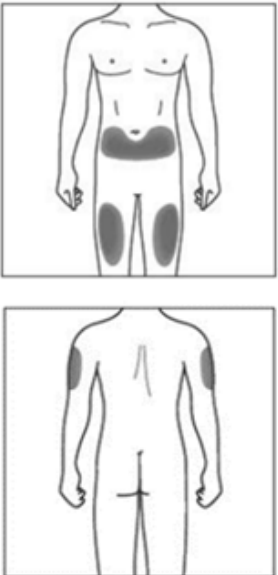
Advertencia: Mantenga la jeringa fuera de la vista y del alcance de los niños.

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

Conservación de las jeringas prellenadas de Xolair®

- Conserve este medicamento sellado dentro de su caja externa para protegerlo de la luz. Consérvelo en el refrigerador a una temperatura de entre 2 y 8 °C. **NO LO CONGELE.**
- Recuerde sacar la jeringa del refrigerador y deje que alcance la temperatura ambiente (25 °C) antes de prepararla para la inyección (aproximadamente 20 minutos). Deje la jeringa dentro de la caja para protegerla de la luz. Si fuera necesario, se puede volver a refrigerar el producto para usarlo posteriormente. La jeringa sin usar no debe estar a temperatura ambiente (25 °C) más de 48 horas.
- No utilice la jeringa después de la fecha de caducidad indicada en la caja externa o en la etiqueta de la jeringa. Si el producto ha caducado, devuélvalo entero dentro de su envase a la farmacia.

Lugar de la inyección

	El lugar de inyección es el sitio del cuerpo donde usted aplicará la inyección. • El lugar recomendado es la cara anterior de los muslos. También se puede inyectar el producto en la parte inferior del abdomen, pero no en un radio de 5 cm en torno al ombligo. • Si debe aplicar más de una inyección para administrar toda la dosis, elija una zona diferente para cada inyección. • No inyecte el producto en ninguna zona cutánea que sea dolorosa a la palpación o que esté magullada, enrojecida o dura. Evite las zonas con cicatrices o estrías. Si quien pone la inyección es el cuidador, entonces también se puede usar la cara lateral de los brazos.
---	---

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

Preparación de la jeringa prellenada de Xolair® para su utilización

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

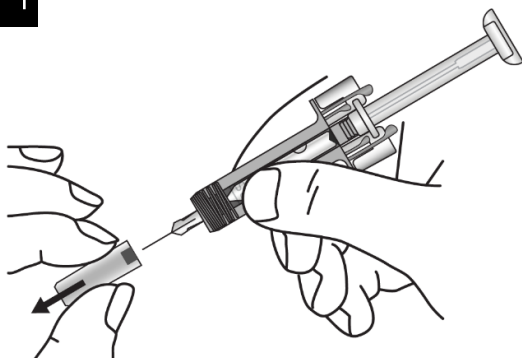
Dosis	Jeringas necesarias para la dosis	
75 mg	1 azul (75 mg)	
150 mg	1 morada (150 mg)	
225 mg	1 azul (75 mg) + 1 morada (150 mg)	 
300 mg	2 moradas (150 mg)	 
375 mg	1 azul (75 mg) + 2 moradas (150 mg)	  
450 mg	3 moradas (150 mg)	  
525 mg	1 azul (75 mg) + 3 moradas (150 mg)	   
600 mg	4 moradas (150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

1. Saque del refrigerador la caja que contiene la jeringa y déjela unos 30 minutos **sin abrir** para que alcance la temperatura ambiente (deje la jeringa dentro de la caja para protegerla de la luz).
2. Cuando esté listo para utilizar la jeringa, lávese bien las manos con agua y jabón.
3. Desinfecte el lugar de la inyección con una toallita impregnada en alcohol.
4. Retire la bandeja de plástico de la caja y desprenda la cubierta de papel. Agarrándola por el centro del protector de la aguja, saque la jeringa de la bandeja.
5. Examine la jeringa. El líquido debe ser límpido o levemente turbio, y puede ser incoloro o levemente amarillo-parduzco. Es posible que vea una burbuja de aire, pero eso es normal. **NO USE** la jeringa si está rota o si es evidente que el líquido está turbio o pardo, o contiene partículas. En todos estos casos, devuelva el producto entero dentro de su envase a la farmacia.
6. Sostenga la jeringa horizontalmente y mire por la ventana de inspección para comprobar la fecha de caducidad impresa en la etiqueta. Nota: Se puede girar la parte interna del módulo de la jeringa hasta que la etiqueta quede legible en la ventana de inspección. **NO USE** el producto si ha caducado. Si ha caducado, devuelva el producto entero dentro de su envase a la farmacia.

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

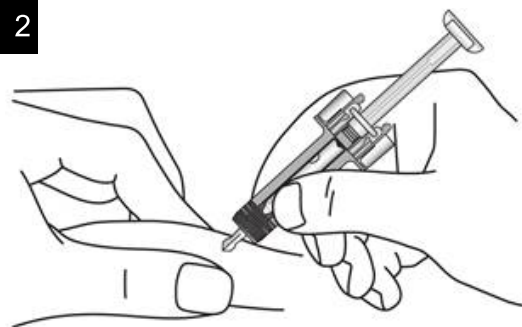
Modo de empleo de las jeringas prellenadas de Xolair®

1



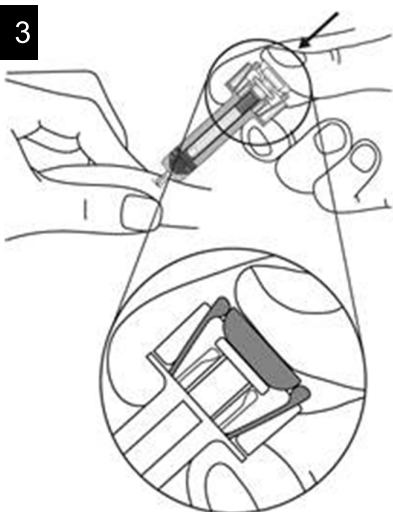
Retire con cuidado el capuchón de la aguja y deséchelo. Puede que observe una gota de producto en la punta de la aguja. Esto es normal.

2



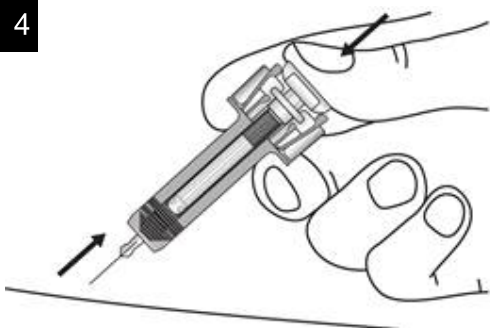
Pellizque suavemente la piel en el lugar de la inyección e inserte la aguja como muestra la imagen. Introduzca la aguja por completo para garantizar que se administre todo el medicamento.

3



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

4



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

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

5



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

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

Instrucciones de eliminación



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

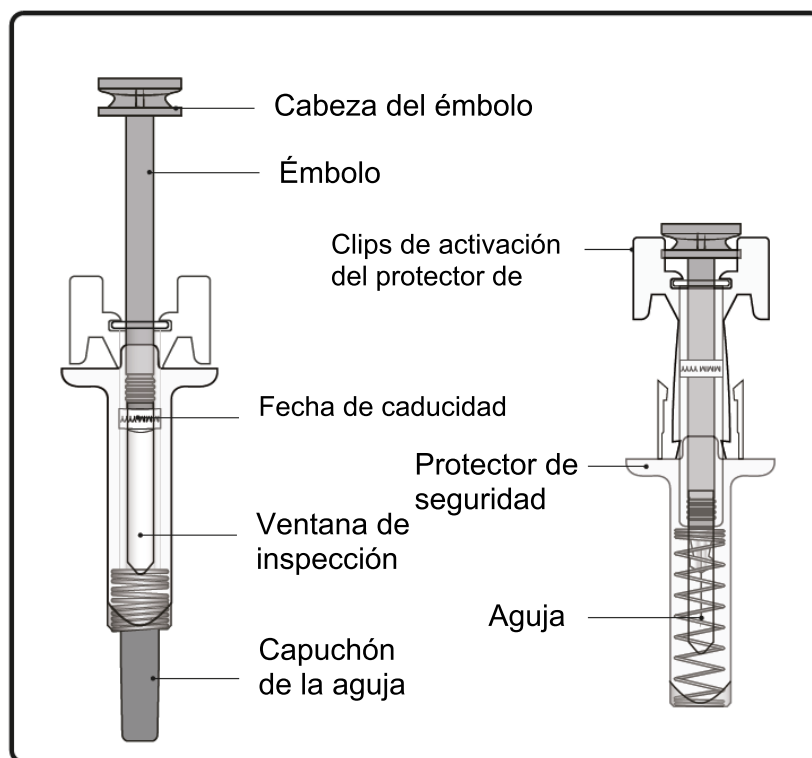
Instrucciones de uso y manipulación: Xolair®, solución inyectable en jeringa prellenada con dispositivo de seguridad de la aguja (NSD-aguja calibre 27) [79]

Estas «Instrucciones de uso» contienen información sobre cómo inyectar Xolair®.

Si su médico decide que usted o su cuidador pueden administrar las inyecciones de Xolair® en casa, asegúrese de que su médico o enfermero le enseñe a usted o a su cuidador cómo preparar e inyectar la jeringa prellenada de Xolair® antes de utilizarla por primera vez.

Los niños menores de 12 años no deben inyectarse Xolair® ellos mismos, pero un cuidador que haya recibido la capacitación pertinente podrá aplicar inyecciones de Xolair® si el médico lo considera apropiado.

Asegúrese de leer y comprender estas «Instrucciones de uso» antes de inyectar la jeringa prellenada de Xolair®. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.



Información importante que debe conocer antes de inyectar Xolair®

- Xolair® debe inyectarse únicamente por vía subcutánea (directamente en la capa grasa situada debajo de la piel).
- No use la jeringa prellenada si el precinto del embalaje exterior o el precinto de la bandeja de plástico están rotos.
- No lo use si la jeringa prellenada ha caído sobre una superficie dura o se ha caído tras retirar el capuchón de la aguja.
- No lo inyecte si la jeringa prellenada se ha dejado sin refrigerar durante más de 48 horas en total. Deséchela (ver paso 12) y utilice una nueva jeringa prellenada para su inyección.
- La jeringa prellenada tiene un protector de seguridad que se activará para cubrir la aguja después de que finalice la inyección. El protector de seguridad ayudará a evitar que cualquier persona que manipule la jeringa prellenada después de la inyección sufra lesiones por pinchazos con la aguja.
- No intente reutilizar ni desmontar la jeringa prellenada.
- No tire del émbolo hacia atrás.

Conservación de Xolair®

- Conservar en heladera (a una temperatura de entre 2 y 8 °C). La caja que contiene la jeringa prellenada puede conservarse durante un total de 48 horas a temperatura ambiente (25 °C) antes de su uso. Si es necesario, puede volver a refrigerarse.
- No la congele.
- Conserve la jeringa prellenada en el embalaje original para protegerla de la luz hasta el momento de usarla.
- Mantenga la jeringa prellenada fuera de la vista y del alcance de los niños.

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

Tabla posológica

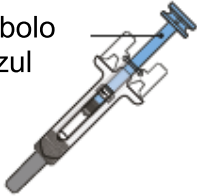
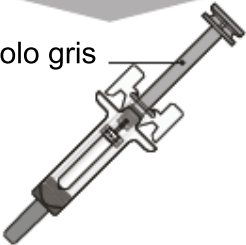
Las jeringas prellenadas de Xolair® están disponibles en 3 concentraciones (una jeringa prellenada en cada caja). Estas instrucciones son las mismas para las tres concentraciones.

En función de la dosis que le haya recetado el médico, es posible que usted tenga que seleccionar más de una jeringa prellenada e inyectar el contenido de todas ellas para alcanzar la dosis completa. La siguiente tabla posológica muestra la combinación de jeringas prellenadas necesarias para administrar su dosis completa.



Importante: Si la dosis es para un niño menor de 12 años, se recomienda utilizar únicamente jeringas prellenadas de color azul (75 mg) y púrpura (150 mg). Consulte la siguiente tabla posológica para conocer la combinación recomendada de jeringas prellenadas para niños menores de 12 años.

Si tiene alguna duda sobre la tabla posológica, póngase en contacto con su médico.

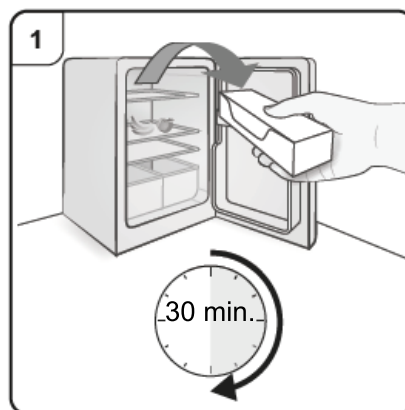
Xolair 75 mg jeringa prellenada con un émbolo azul		Xolair 150 mg jeringa prellenada con un émbolo púrpura		Xolair 300 mg jeringa prellenada con un émbolo gris	
Émbolo azul 		Émbolo púrpura 		Émbolo gris 	
DOSIS	Jeringas prellenadas necesarias para la dosis	Azul 75 m	Púrpura 150 mg	Gris 300 mg	
75 mg	1 azul				
150 mg	1 púrpura				
225 mg	1 azul + 1 púrpura				
300 mg (mayores de 12 años)	1 gris				
300 mg (niños menores de 12 años)	2 púrpuras				
375 mg (mayores de 12 años)	1 azul + 1 gris				
375 mg (niños menores de 12 años)	1 azul + 2 púrpuras				
450 mg (mayores de 12 años)	1 púrpura + 1 gris				
450 mg (niños menores de 12 años)	3 púrpuras				
525 mg (mayores de 12 años)	1 azul + 1 púrpura + 1 gris				
525 mg (niños menores de 12 años)	1 azul + 3				
600 mg (mayores de 12 años)	2 grises				
600 mg (niños menores de 12 años)	4 púrpuras				

Preparación para la inyección de Xolair®

Paso 1. Llevar a temperatura ambiente

Saque de refrigeración la caja que contiene la jeringa prellenada **y déjela reposar sin abrirla para que alcance la temperatura ambiente (mínimo 30 minutos)**.

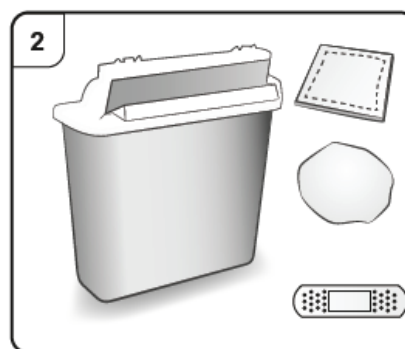
Nota: Si necesita más de una jeringa prellenada (una jeringa prellenada por caja) para administrar su dosis completa (ver Tabla posológica), saque de refrigeración todas las cajas al mismo tiempo.



Paso 2. Reunir el material necesario

Necesitará el siguiente material (no incluido en la caja):

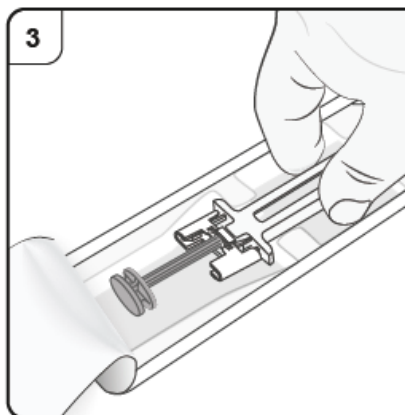
- Toallita empapada en alcohol
- Gasa o torunda de algodón
- Recipiente para objetos punzantes
- Apósito adhesivo



Paso 3. Desembalar

Abra la bandeja de plástico quitando la cubierta. Retire la jeringa prellenada sujetándola por la mitad como se muestra.

No retire el capuchón de la aguja hasta que esté listo para aplicar la inyección.



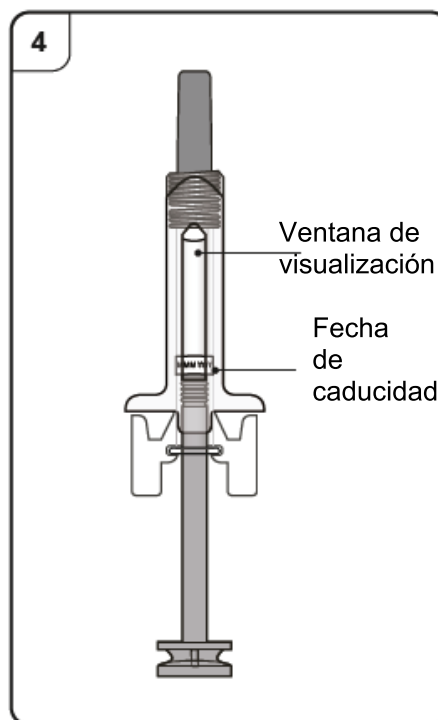
Paso 4. Inspeccionar la jeringa prellenada

Mire a través de la ventana de visualización de la jeringa prellenada.

El líquido del interior debe ser límpido o levemente turbio, y puede ser incoloro o levemente amarillo-parduzco. Es posible que vea burbujas de aire, pero eso es normal. No intente eliminar el aire.

- **No** utilice la jeringa prellenada si el líquido contiene partículas o si el líquido se ve claramente turbio o claramente marrón.
- **No** utilice la jeringa prellenada si parece dañada o si hubo una fuga de líquido.
- **No** utilice la jeringa prellenada después de la fecha de caducidad (EXP), que está impresa en la etiqueta de la jeringa prellenada y en la caja.

Ante cualquiera de estos casos, póngase en contacto con su médico, enfermero o farmacéutico.

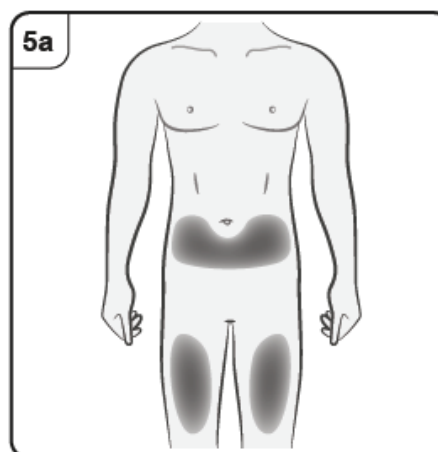


Paso 5. Elegir el lugar de la inyección

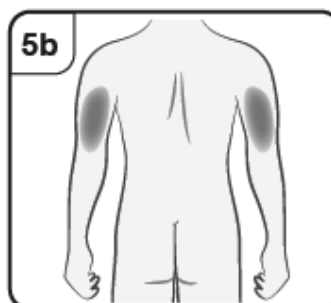
Debe aplicar la inyección en la parte delantera de los muslos o en la zona inferior del abdomen, pero no a menos de 5 cm del ombligo.

No aplique la inyección en zonas de piel sensibles, contusionadas, enrojecidas, escamosas o duras, ni en zonas con cicatrices o estrías.

Nota: Si necesita más de una jeringa prellenada para administrar su dosis completa, asegúrese de que las inyecciones están separadas al menos 2 cm.



Si el cuidador, el médico o el enfermero aplica la inyección, también puede ponerse en la parte superior externa del brazo.



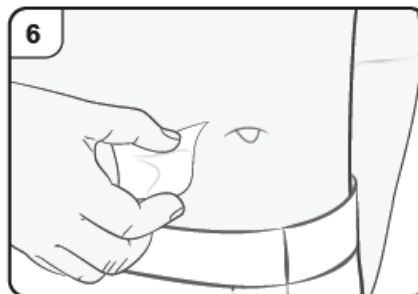
Inyección con Xolair®

Paso 6. Limpiar el lugar de la inyección

Límpiese las manos.

Desinfecte el lugar de la inyección con una toallita empapada en alcohol. Deje secar la zona antes de aplicar la inyección.

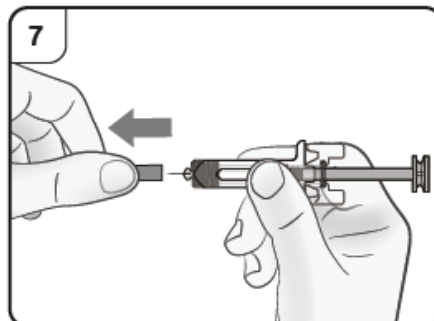
No toque ni sople la piel limpia antes de la inyección.



Paso 7. Retirar el capuchón de la aguja

Tire firmemente sin doblar la aguja para retirar el capuchón de la jeringa prellenada. Puede que observe una gota de producto en la punta de la aguja. Esto es normal.

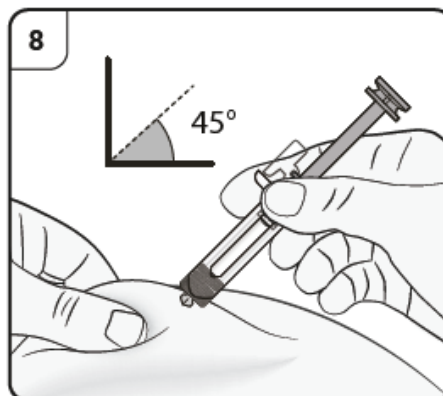
No vuelva a colocar el capuchón de la aguja. Deseche el capuchón de la aguja.



Paso 8. Insertar la aguja

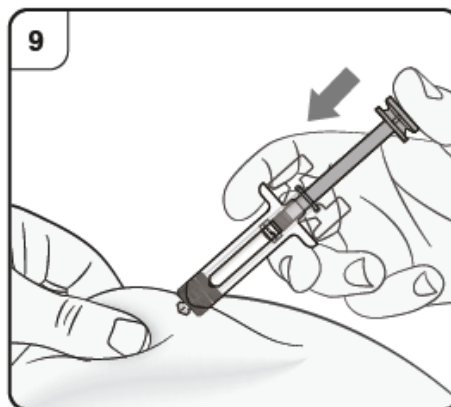
Pellizque suavemente la piel en el lugar de la inyección y no la suelte mientras dure la inyección. Con la otra mano introduzca la aguja en la piel con un ángulo de aproximadamente 45 grados como se muestra.

No presione el émbolo mientras introduce la aguja.



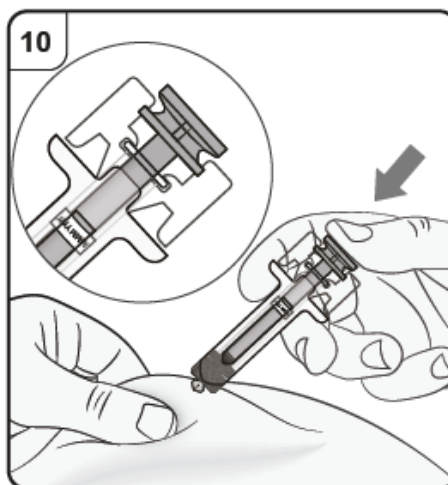
Paso 9. Iniciar la inyección

Continúe pellizcando la piel. Presione lentamente el émbolo **hasta llegar al tope**. De esta forma se garantiza la inyección de la dosis completa.



Paso 10. Completar la inyección

Confirme que la cabeza del émbolo se encuentra entre los clips de activación del protector de seguridad, tal y como se muestra. De esta forma se garantiza que el protector de seguridad se haya activado y cubrirá la aguja una vez finalizada la inyección.



Paso 11. Soltar el émbolo

Manteniendo la jeringa prellenada en el lugar de inyección, suelte lentamente el émbolo hasta que la aguja quede cubierta por el protector de seguridad. Retire la jeringa prellenada del lugar de la inyección y deje de pellizcar la piel.

Es posible que haya un poco de sangre en el lugar de la inyección. Puede presionar con una gasa o torunda de algodón el lugar de la inyección hasta que el sangrado se detenga.

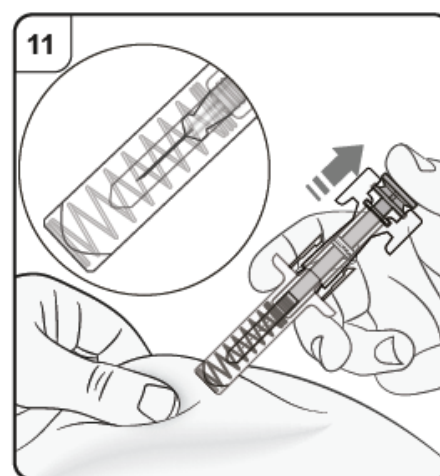
No frote el lugar de la inyección. Si es necesario, cubra el lugar de la inyección con un pequeño trozo de apósito adhesivo.

Nota: Si necesita más de una jeringa prellenada para administrar su dosis completa, deseche la jeringa prellenada usada tal y como se describe en el paso 12.

Repita del paso 2 al paso 12 con todas las jeringas prellenadas necesarias para administrar la dosis completa.

Aplique las inyecciones una inmediatamente después de otra.

Asegúrese de que la separación entre inyecciones sea de al menos 2 cm.



Después de la inyección

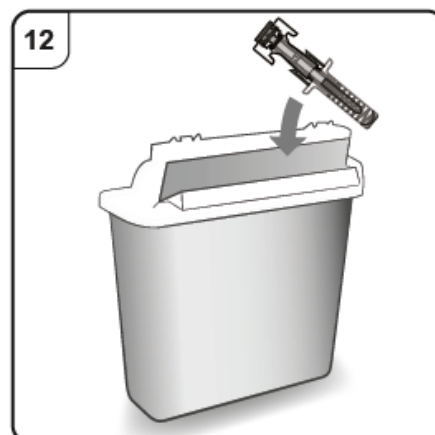
Paso 12. Desechar la jeringa prellenada

Deposite la jeringa prellenada usada en un recipiente para objetos punzantes (es decir, en un recipiente resistente a la punción y con tapa, u otro similar) inmediatamente después de su uso.

No tire la jeringa prellenada a la basura doméstica.

No intente volver a colocar el capuchón de la aguja en la jeringa.

Pregunte a su médico o farmacéutico cómo desechar correctamente el recipiente para objetos punzantes. Es posible que exista una normativa local al respecto.



IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

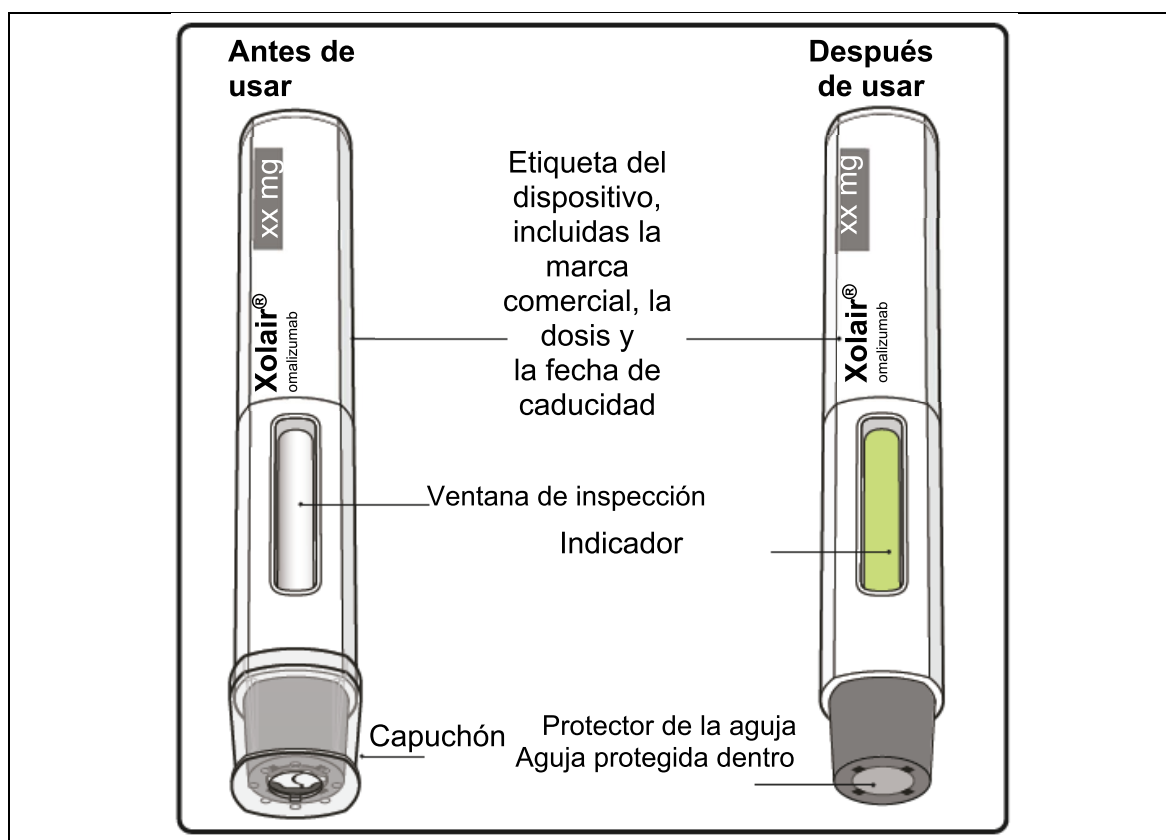
Instrucciones de uso y manipulación: Xolair®, solución inyectable en Autoinyector [79]

Estas «Instrucciones de uso» contienen información sobre cómo inyectar Xolair®.

Si su médico decide que usted o su cuidador pueden administrar las inyecciones de Xolair® en casa, asegúrese de que su médico o enfermero le enseñe a usted o a su cuidador cómo preparar e inyectar el autoinyector de Xolair® antes de utilizarla por primera vez.

Este autoinyector de Xolair® está indicado para pacientes mayores de 12 años.

Asegúrese de leer y comprender estas «Instrucciones de uso» antes de inyectar el autoinyector de Xolair®. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.



Información importante que debe conocer antes de inyectar Xolair®

- Xolair® debe inyectarse únicamente por vía subcutánea (directamente en la capa grasa situada debajo de la piel).
- No utilice el autoinyector si el precinto del embalaje exterior está roto.
- No use el autoinyector si se ha caído después de quitar el capuchón.
- No lo inyecte si el autoinyector se ha dejado sin refrigerar durante más de 48 horas en total. Deséchelo (ver paso 13) y utilice un nuevo autoinyector para su inyección.
- No toque ni presione el protector de la aguja, ya que podría lesionarse. Tocar o presionar el protector de la aguja podría causar una lesión por pinchazo.

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

- No intente reutilizar ni desmontar el autoinyector.
- No intente volver a colocar el capuchón una vez que se ha retirado.

Conservación de Xolair®

- Conservar en refrigeración (a una temperatura de entre 2 y 8 °C). La caja que contiene el autoinyector puede conservarse durante un total de 48 horas a temperatura ambiente (25 °C) antes de su uso. Si es necesario, puede volver a refrigerarse.
- No lo congele.
- Conserve el autoinyector en el embalaje original para protegerlo de la luz hasta el momento de usarlo.
- Mantenga el autoinyector fuera de la vista y del alcance de los niños.

Tabla posológica

Los autoinyectores de Xolair® están disponibles en 3 concentraciones (un autoinyector en cada caja). Estas instrucciones son las mismas para las tres concentraciones.

En función de la dosis que le haya recetado el médico, es posible que usted tenga que seleccionar más de un autoinyector e inyectar el contenido de todos ellos para alcanzar la dosis completa. La siguiente tabla posológica muestra la combinación de autoinyectores necesarios para administrar su dosis completa.

Si tiene alguna duda sobre la tabla posológica, póngase en contacto con su médico.

Xolair 75 mg autoinyector con protector de aguja azul		Xolair 150 mg autoinyector con protector de aguja púrpura		Xolair 300 mg autoinyector con protector de aguja gris	
Protector de la aguja azul 		Protector de la aguja morado 		Protector de la aguja gris 	
Dosis	Número de autoinyectores necesarios para la dosis	Azul 75 mg	Púrpura 150 mg	Gris 300 mg	
75 mg	1 azul				
150 m	1 púrpura				
225 mg	1 azul + 1 púrpura				
300 mg	1 gris				
375 mg	1 azul + 1 gris				
450 mg	1 púrpura + 1 gris				
525 m	1 azul + 1 púrpura + 1 gris				
600 mg	1 gris + 1 gris				

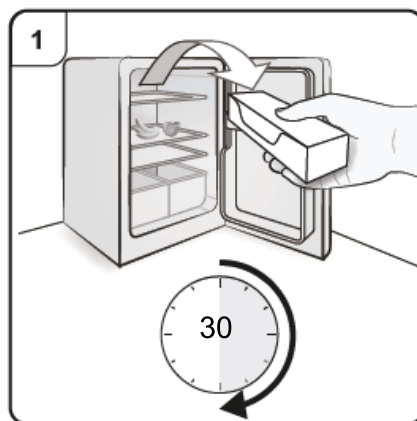
IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

Preparación para la inyección de Xolair®

Paso 1. Llevar a temperatura ambiente

Saque de refrigeración la caja que contiene el autoinyector **y déjelo reposar sin abrirlo para que alcance la temperatura ambiente (mínimo 30 minutos)**.

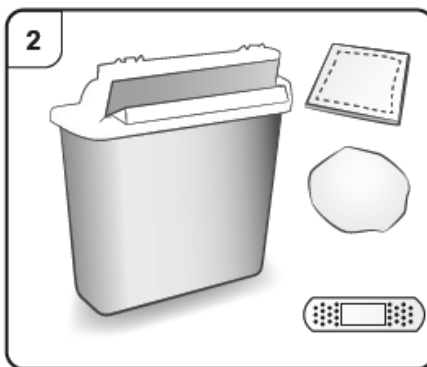
Nota: Si necesita más de un autoinyector (un autoinyector por caja) para administrar su dosis completa (ver Tabla posológica), saque de refrigeración todas las cajas al mismo tiempo.



Paso 2. Reunir otro material necesario

Necesitará el siguiente material (no incluido en la caja):

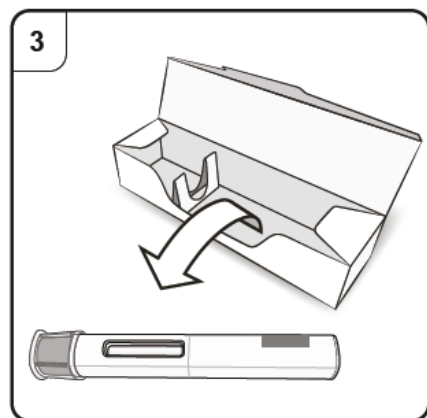
- Toallita empapada en alcohol
- Gasa o torunda de algodón
- Recipiente para objetos punzantes
- Apósito adhesivo



Paso 3. Desembalar

Saque el autoinyector del embalaje exterior.

No retire el capuchón hasta que esté listo para aplicar la inyección.



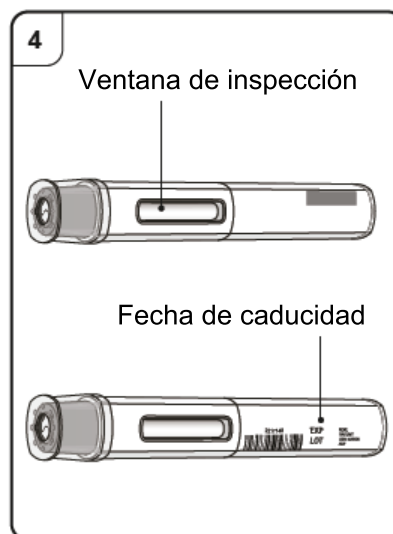
Paso 4. Inspeccionar el autoinyector

Mire a través de la ventana de inspección del autoinyector.

El líquido del interior debe ser límpido o levemente turbio, y puede ser incoloro o levemente amarillo-parduzco. Es posible que vea burbujas de aire, pero eso es normal.

- **No** utilice el autoinyector si el líquido contiene partículas o si el líquido se ve claramente turbio o claramente marrón.
- **No** utilice el autoinyector si parece estar dañado.
- **No** utilice el autoinyector después de la fecha de caducidad (EXP), que está impresa en la etiqueta del autoinyector y en la caja.

Ante cualquiera de estos casos, póngase en contacto con su médico, enfermero o farmacéutico.

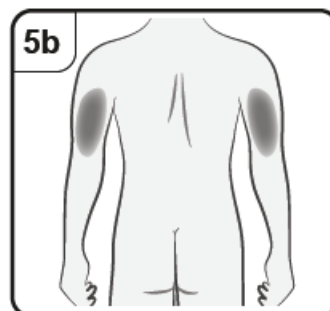
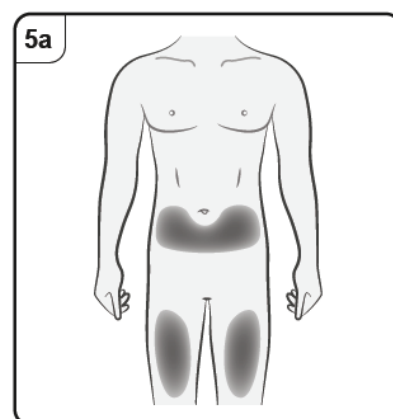


Paso 5. Elegir el lugar de la inyección

Debe aplicar la inyección en la parte delantera de los muslos o en la zona inferior del abdomen, pero no a menos de 5 cm del ombligo.

No aplique la inyección en zonas de piel sensibles, contusionadas, enrojecidas, escamosas o duras, ni en zonas con cicatrices o estrías.

Nota: Si necesita más de un autoinyector para administrar su dosis completa, asegúrese de que las inyecciones están separadas al menos 2 cm.



Si el cuidador, el médico o el enfermero aplica la inyección, también puede ponerse en la parte superior externa del brazo.

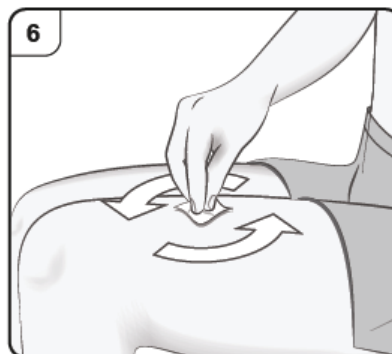
Inyección con Xolair®

Paso 6. Limpiar el lugar de la inyección

Límpiese las manos.

Desinfecte el lugar de la inyección con una toallita empapada en alcohol. Deje secar la zona antes de aplicar la inyección.

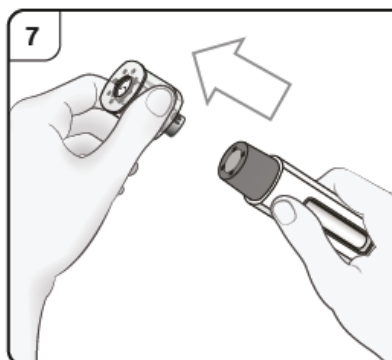
No toque ni sople la piel limpia antes de la inyección.



Paso 7. Retirar el capuchón

Tire del capuchón sin doblar la aguja en el sentido de la flecha.

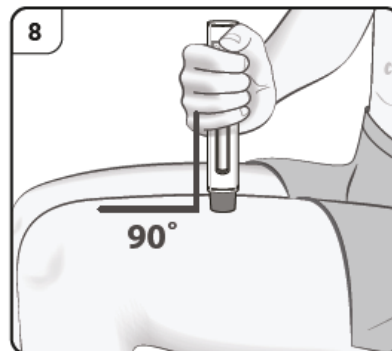
No vuelva a colocar el capuchón. Deseche el capuchón.



Paso 8. Colocar el autoinyector

Sujete el autoinyector cómodamente **con el protector de la aguja directamente contra la piel.**

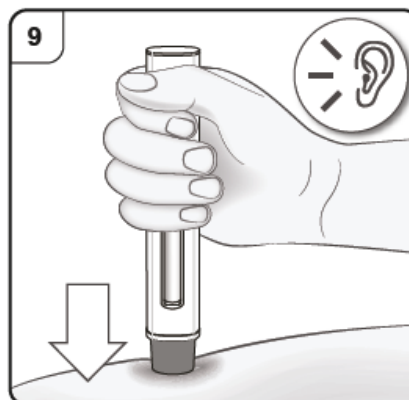
El autoinyector debe colocarse en un ángulo de 90° con respecto a la piel, tal y como se muestra.



Paso 9. Iniciar la inyección

Presione y mantenga el autoinyector firmemente contra la piel. Preste atención al **1.º clic**, que indica el inicio de la inyección.

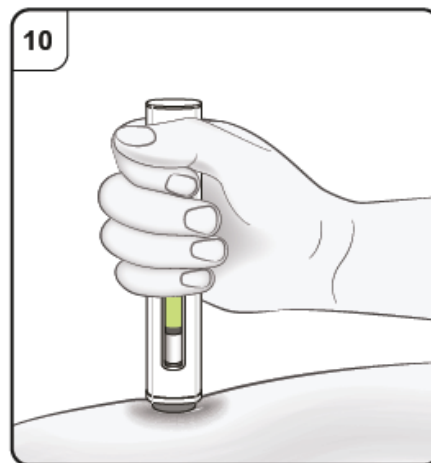
 Esté pendiente de oír un «clic».



IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

Paso 10. Seguir la progresión de la inyección

Mantenga el autoinyector firmemente presionado contra la piel. El indicador verde muestra el progreso de la inyección.

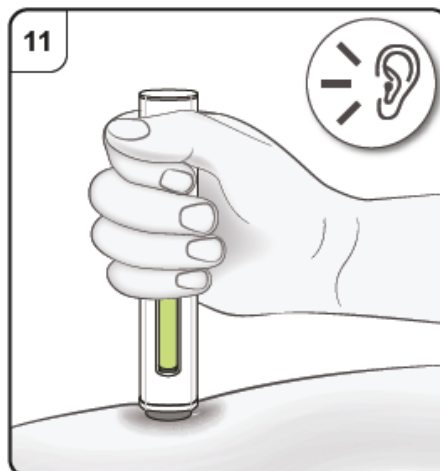


Paso 11. Completar la inyección

Esté pendiente de oír un 2.º clic. Esto indica que la inyección **casi** ha acabado.

Mantenga el autoinyector en su lugar hasta que el indicador verde haya dejado de moverse para asegurarse de que la inyección ha finalizado. Retire el autoinyector de la piel. El protector de la aguja cubre automáticamente la aguja. En este momento la inyección sí ha acabado.

 Esté pendiente de oír un «clic».



Después de la inyección

Paso 12. Comprobar el indicador verde

Si el indicador verde no ha llenado completamente la ventana de inspección, póngase en contacto con su médico o enfermero.

Es posible que haya un poco de sangre en el lugar de la inyección.

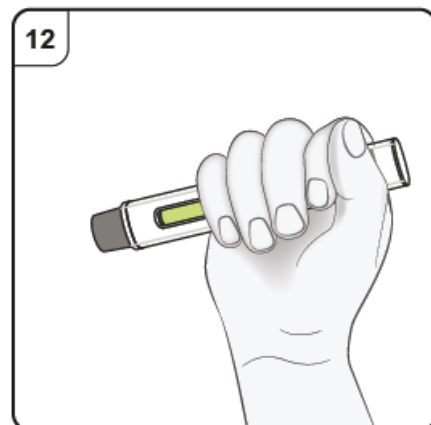
Puede presionar con una gasa o torunda de algodón el lugar de la inyección hasta que el sangrado se detenga.

No frote el lugar de la inyección. Si es necesario, cubra el lugar de la inyección con un pequeño trozo de apósito adhesivo.

Nota: Si necesita más de un autoinyector para administrar su dosis completa, deseche el autoinyector usado tal y como se describe en el paso 13.

Repita del paso 2 al paso 13 con todos los autoinyectores necesarios para administrar la dosis completa.

Aplice las inyecciones una inmediatamente después de otra.



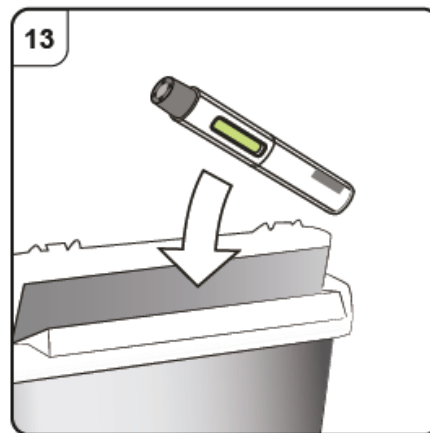
Asegúrese de que la separación entre inyecciones sea de al menos 2 cm.

Paso 13. Desechar el autoinyector

Deposite el autoinyector usado en un recipiente para objetos punzantes (es decir, en un recipiente resistente a la punción y con tapa, u otro similar) inmediatamente después de su uso.

No tire el autoinyector a la basura doméstica.

Pregunte a su médico o farmacéutico cómo desechar correctamente el recipiente para objetos punzantes. Es posible que exista una normativa local al respecto.



Incompatibilidades

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

Solución inyectable: no debe mezclarse con otros medicamentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a omalizumab o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Reacciones alérgicas

Como con cualquier otra proteína pueden ocurrir reacciones alérgicas locales o sistémicas incluyendo anafilaxis, cuando se administra omalizumab. Las reacciones anafilácticas fueron muy raras en los estudios clínicos. Con la práctica de uso tras la comercialización del producto se han registrado reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración de Xolair®, e incluso en administraciones siguientes. Casi todas estas reacciones ocurrieron dentro de dos horas, pero algunas pasadas las dos horas. La mayoría se produjeron en las tres primeras administraciones de Xolair®. Por consiguiente, las tres primeras administraciones debe hacerlas un profesional sanitario o realizarse bajo su supervisión. Los antecedentes de anafilaxia sin relación con el omalizumab pueden ser un factor de riesgo de aparición de reacciones anafilácticas posteriores a la administración de Xolair®. Por ello, en los pacientes con antecedentes conocidos de anafilaxia, Xolair® debe ser administrado por un profesional sanitario, que tenga a disposición medicaciones para el tratamiento de reacciones anafilácticas para uso inmediato luego de la administración de Xolair®. Los pacientes deben ser advertidos que estas reacciones pueden ocurrir y que debe realizar una rápida consulta médica si ocurriera una reacción alérgica.

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

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

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

General

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

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

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

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

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

Jeringa prellenada, individuos sensibles al látex

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

PRECAUCIONES

Infecciones parasitarias

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infecciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infección con omalizumab, pero el curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de la infección no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infecciones, fue inferior a 1 de cada 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando se viaje a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmítico recomendado, hay que pensar en retirar el tratamiento con Xolair®.

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

INTERACCIONES

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

Asma alérgica

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

Pólipos nasales

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

Urticaria Crónica Espontánea

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

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres con potencial reproductivo

Embarazo

Resumen de los riesgos

No existen estudios bien controlados de la utilización de Xolair® en mujeres gestantes. En un estudio prospectivo de registro de embarazadas (EXPECT) realizado con 250 asmáticas embarazadas tratadas con Xolair®, la prevalencia de anomalías congénitas importantes observadas (8,1%) fue análoga a la observada en pacientes con características patológicas equivalentes (asma moderada o severa) (8,9%). No obstante, debido a las limitaciones metodológicas (diseño sin aleatorización y posibles diferencias entre la población del registro y el grupo comparativo), este estudio no permite confirmar con seguridad la ausencia de riesgos (véase la sección Datos en seres humanos). Se sabe que las moléculas de IgG atraviesan la barrera placentaria. En los estudios de reproducción animal realizados con macacos de Java no se observaron indicios de daño fetal luego de la administración subcutánea de omalizumab en dosis

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

que, en términos de mg/kg, eran equivalentes a hasta aproximadamente 8 veces la dosis humana máxima recomendada (DHMR) de 8,75 mg/kg/sem (véase la sección Datos en animales)

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y embriofetal derivado de la enfermedad

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

Datos

Datos en seres humanos

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

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

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

Datos en animales

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

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

Lactancia

Resumen de los riesgos

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

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

Datos en animales

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

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

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

Infertilidad

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

REACCIONES ADVERSAS

Asma alérgica

Resumen del perfil de seguridad

Durante los estudios clínicos en adultos y adolescentes ≥ 12 años las reacciones adversas más comúnmente observadas fueron reacciones en el sitio de inyección (incluyendo dolor, edema, eritema y prurito) y cefaleas. En ensayos clínicos con pacientes de 6 a <12 años, las reacciones

IF-2024-124716419-APN-DECB#ANMAT

adversas más frecuentes fueron cefaleas, pirexia y dolor abdominal alto. La mayoría de estos eventos fueron leves o moderados.

Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos

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

Tabla 8 Reacciones adversas en estudios clínicos en asma alérgica

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

Pólipos nasales

Resumen del perfil de seguridad

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

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

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

Tabla Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de pólipos.

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

Urticaria espontánea crónica

Resumen del perfil de seguridad

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

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

la dosis recomendada de 150 mg, y 412, la de 300 mg. De los pacientes tratados con omalizumab durante 24 semanas, 87 recibieron la dosis recomendada de 150 mg, y 333, la de 300 mg.

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

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

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

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

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

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

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

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

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

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

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

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

En un estudio de 48 semanas de duración, 81 pacientes con UCE recibieron 300 mg de omalizumab cada 4 semanas (ver sección Estudios clínicos - UCE). El perfil de seguridad del uso a largo plazo fue similar al perfil de seguridad observado en estudios de UCE de hasta 24 semanas.

Reacciones adversas notificadas espontáneamente (frecuencia desconocida)

Se han identificado las siguientes reacciones mediante notificaciones espontáneas.

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

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

Trastornos de la piel y subcutáneos: alopecia.

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

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

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

Descripción de las reacciones adversas más importantes

Anafilaxia

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

Plaquetas

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

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

Se han notificado casos de trombocitopenia después de la comercialización.

Parasitosis

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

Descripción de ciertos eventos adversos de interés

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

Neoplasias malignas

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

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

Eventos Tromboembólicos Arteriales (ETA)

En los ensayos clínicos comparativos y durante los análisis provisionales de un estudio de observación, se apreció un desequilibrio numérico de eventos tromboembólicos arteriales (ETA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio de observación, la tasa de ETA fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en los pacientes que recibieron Xolair®, y de 5,12 (51/9963 años-paciente) en los del grupo de comparación. En un análisis multivariado en el que se controlaron los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91–1,91). Un nuevo análisis de todos los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y doble ciego de 8 o más semanas de duración, reveló que la tasa de ETA era de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair®, y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo de placebo (cociente de tasas de incidencia: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24–5,71).

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

Información para profesionales médicos

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

SOBREDOSIFICACION

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

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

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

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

PRESENTACIONES

Polvo liofilizado para inyectable

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

Solución inyectable

- En jeringa prellenada (aguja calibre 26)

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

- En jeringa prellenada con dispositivo de seguridad de la aguja (NSD)-(aguja calibre 27)

Cada envase de Xolair® 75 mg/0,5ml o Xolair® 150 mg/1ml o 300 mg/2 ml Solución inyectable contiene una jeringa prellenada con dispositivo de seguridad de la aguja (NSD).

- Autoinyector

Cada envase de Xolair® 75 mg/0,5ml, Xolair® 150 mg/1ml o 300 mg/2 ml Solución inyectable contiene un autoinyector.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Polvo liofilizado para inyectable: Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C. Una vez reconstituido, la solución es estable química y físicamente durante 8 horas entre 2° y 8°C o durante 4 horas a 30°C. Microbiológicamente el medicamento debe utilizarse inmediatamente después de la reconstitución; si no se utiliza inmediatamente, la solución no debería conservarse más de 8 horas entre 2° y 8°C o 2 horas a 25°C.

Solución inyectable: Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C. No congelar. Proteger de la luz. Xolair® puede conservarse durante un total de 48 hs a 25°C. Si es necesario, puede volver a guardarse en la heladera para utilizarlo más tarde.

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

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

®Marca registrada

Polvo liofilizado para inyectable

Elaborado y acondicionado primaria y secundariamente en: Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332, Stein, Suiza. Industria Suiza

Ampolla de diluyente elaborada y acondicionada primariamente en: Takeda Austria GmbH, St. Peter-Strasse 25, 4020, Linz, Austria; o alternativamente en Delpharm Dijon 6 Boulevard de l'Europe, Quetigny, 21800, Francia.

Solución inyectable en jeringa prellenada (aguja calibre 26)

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

Acondicionado secundariamente en: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Mooswiesen 2 Ravensburg, D-88214 Alemania o alternativamente en Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, Stein, Suiza

Solución inyectable en jeringa prellenada con dispositivo de seguridad en la aguja (NSD)-(aguja calibre 27) / Autoinyector

Elaborado y acondicionado primaria y secundariamente en: Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, Stein, Suiza. Industria Suiza

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

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

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

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

www.novartis.com.ar

CDS: 26-Oct-2022 + 29-Jun-2023

Tracking Number: 2022-PSB/GLC-1296-s + N/A

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

IF-2024-124716419-APN-DECBR#ANMAT

