

XOLAIR®
omalizumabe

APRESENTAÇÕES

Xolair® 150 mg de pó para solução injetável. Embalagem contendo 1 frasco-ampola + 1 ampola diluente.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS (ASMA ALÉRGICA)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS (URTICÁRIA CRÔNICA ESPONTÂNEA)

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 150 mg de omalizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado fabricado a partir de uma linhagem de células de mamíferos.

Excipientes: sacarose, histidina, cloridrato de histidina monoidratado e polissorbato.

Cada ampola diluente contém 2 mL de água para injeção, usada para dissolução do pó para injeção.

Xolair® reconstituído contém 125 mg/mL de omalizumabe (150 mg em 1,2 mL).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Asma Alérgica

Xolair® (omalizumabe) é uma imunoterapia inespecífica anti-IgE indicado para adultos e crianças (acima de 6 anos de idade) com asma alérgica persistente, moderada a grave cujos sintomas são inadequadamente controlados com corticosteroides inalatórios (CI).

Xolair® tem demonstrado uma diminuição na incidência de exacerbações de asma nestes pacientes. Segurança e eficácia não foram estabelecidas em outras condições alérgicas.

Urticária Crônica Espontânea (UCE)

Xolair® (omalizumabe) é indicado como terapia adicional para uso adulto e pediátrico (acima de 12 anos de idade) em pacientes com urticária crônica espontânea refratária ao tratamento com anti-histamínicos H1.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Asma Alérgica

Adultos e adolescentes > 12 anos de idade

Segurança e eficácia de Xolair® foram avaliadas em cinco estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados e multicêntricos. [1,2,3,4,5]

Nos estudos idênticos de 16 semanas, 1 e 2, a segurança e eficácia de omalizumabe como uma terapia adicional foi demonstrada em 1.071 asmáticos alérgicos, que eram sintomáticos apesar do tratamento com corticosteroides inalatórios (500 a 1.200 mcg/dia de dipropionato de beclometasona).

Nos dois estudos, omalizumabe foi superior ao placebo com relação à variável principal de exacerbação de asma (definida como piora da asma com necessidade de corticosteroides sistêmicos ou do dobro da dose basal de beclometasona utilizada pelos pacientes). O número de exacerbações da asma foi significativamente menor no grupo tratado com omalizumabe ($p = 0,006$ e $p < 0,001$ nos estudos 1 e 2, respectivamente). Um menor número de pacientes tratados com omalizumabe apresentou exacerbações da asma (14,6% vs. 23,3%, $p = 0,009$ no estudo 1 e 12,8% vs. 30,5%, $p < 0,001$ no estudo 2).

Nas fases de extensão duplo-cego de ambos os estudos por mais de um ano, a redução na frequência de exacerbações de asma em pacientes tratados com omalizumabe e pacientes tratados com placebo foi mantida.

Nos estudos 1 e 2, foi demonstrada melhora clinicamente significativa na qualidade de vida relacionada à asma, medida através do Questionário sobre a Qualidade de Vida na Asma de Juniper, no grupo de Xolair® no final da fase principal do estudo de 28 semanas comparada com aquela observada no grupo tratado com placebo (diferença do placebo $p \leq 0,001$ nos estudos 1 e 2).

No estudo 3, a segurança e o efeito de redução de corticosteroide do omalizumabe foram demonstrados em 246 pacientes com asma alérgica grave com necessidade de um tratamento diário com alta dose de corticosteroide inalatório (fluticasona ≥ 1000 microgramas/dia) e naqueles em que beta₂-agonistas de longa ação eram permitidos. O estudo incluiu uma fase estável de esteroide de 16 semanas com a adição da medicação em estudo, seguida por uma fase de redução de esteroide de 16 semanas. A porcentagem da redução da dose do corticosteroide inalatório no final da fase de tratamento foi significativamente maior nos pacientes tratados com omalizumabe versus pacientes que receberam placebo (mediana de 60% vs. 50%, $p = 0,003$). A proporção de pacientes tratados com omalizumabe que foram capazes de reduzir a dose de fluticasona para ≤ 500 microgramas/dia foi 60,3% versus 45,8% no grupo placebo.

No estudo 4, a segurança e eficácia de omalizumabe foram demonstradas em 405 pacientes com asma alérgica e rinite alérgica perene. Os pacientes elegíveis apresentavam asma alérgica sintomática e rinite alérgica perene. Os pacientes foram tratados com omalizumabe ou placebo por 28 semanas como terapia adicional a ≥ 400 microgramas de budesonida Turbohaler. Foram permitidos beta₂-agonistas de longa ação inalatórios (39%) e corticosteroides nasais (17%).

Os objetivos secundários do estudo 4 foram a incidência de exacerbações de asma (piora da asma com necessidade de corticosteroides sistêmicos ou do dobro da dose basal de budesonida utilizada pelo paciente) e a proporção de pacientes em cada grupo de tratamento com uma melhora $\geq 1,0$ em relação ao basal ao final da fase de tratamento nas avaliações específicas de qualidade de vida tanto de asma como de rinite (Avaliação de Qualidade de Vida de Juniper).

Os pacientes tratados com omalizumabe tiveram uma incidência menor de exacerbações de asma significante comparando-se aos pacientes que receberam placebo (20,6% omalizumabe vs. 30,1% placebo, $p = 0,02$) e houve uma proporção maior de pacientes tratados com omalizumabe que melhoraram em $\geq 1,0$ pontos nas avaliações específicas de qualidade de vida tanto de asma como de rinite quando comparado com placebo (57,7% omalizumabe vs. 40,6% placebo, $p < 0,0001$).

A redução das exacerbações e melhora da qualidade de vida em pacientes tratados com omalizumabe foram vistas no contexto de melhora estatisticamente significante tanto nos sintomas de rinite como de asma, e função pulmonar, quando comparada ao placebo.

No estudo 5, a eficácia e segurança de Xolair[®] foram demonstradas em um estudo de 28 semanas envolvendo 419 pacientes com asma alérgica grave, de 12-79 anos, que apresentavam função pulmonar reduzida (Volume expiratório forçado no primeiro segundo: VEF₁ 40-80% do previsto) e baixo controle dos sintomas de asma apesar de receber > 1000 microgramas de dipropionato de beclometasona (ou equivalente) além de beta₂-agonista de longa ação. Os pacientes elegíveis apresentavam múltiplas exacerbações de asma com necessidade de tratamento com corticosteroides sistêmicos ou haviam sido hospitalizados ou auxiliados em uma sala de emergência devido à exacerbação grave de asma no último ano, apesar do tratamento contínuo com altas doses de corticosteroides inalatórios e beta₂-agonistas de longa ação. Xolair[®] subcutâneo ou placebo foram administrados como terapia adicional a > 1000 microgramas de dipropionato de beclometasona (ou equivalente) mais beta₂-agonistas de longa ação. As terapias de manutenção com corticosteroide oral (22%), teofilina (27%) e antileucotrieno (35%) foram permitidas. Na fase de tratamento, a terapia concomitante de asma não foi alterada.

A taxa de exacerbações de asma com necessidade de tratamento com a interrupção de corticosteroides sistêmicos foi o principal objetivo. O omalizumabe reduziu a taxa de exacerbação de asma para 19% ($p = 0,153$). Avaliações adicionais, que demonstraram significância estatística ($p < 0,05$) a favor do omalizumabe, incluíram reduções nas exacerbações graves (em que a função pulmonar dos pacientes foi reduzida a menos que 60% do melhor do paciente e com necessidade de corticosteroides sistêmicos), visitas emergenciais relacionadas à asma (incluindo hospitalizações, visitas a salas de emergência e visitas não agendadas ao médico), melhora na avaliação médica geral da efetividade do tratamento, Qualidade de Vida relacionada à Asma (AQL), sintomas de asma e função pulmonar. Uma avaliação médica geral foi realizada nos cinco estudos mencionados como uma ampla medição, realizada pelo médico que está oferecendo o tratamento, quanto ao controle da asma. O médico foi capaz de considerar o pico do fluxo expiratório (Peak Expiratory Flow - PEF), os sintomas diurnos e noturnos, o uso de medicação de resgate, a espirometria e as exacerbações. Em todos os cinco estudos uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com Xolair[®] foi julgada como tendo atingido tanto uma melhora marcante quanto controle completo de sua asma quando comparado com pacientes que receberam placebo.

Crianças de 6 a < 12 anos de idade

O suporte primário de segurança e eficácia de Xolair[®] no grupo de 6 a < 12 anos de idade veio de um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, multicêntrico (estudo 6) e de um estudo adicional de suporte (estudo 7).

O estudo 6 foi um estudo de 52 semanas que avaliou a segurança e eficácia de Xolair[®] como terapia complementar em 628 asmáticos alérgicos não controlados, embora tratados regularmente com corticosteroides inalatórios (fluticasona DPI ≥ 200 mcg/dia ou equivalente) com ou sem outra medicação de controle asmático. Pacientes elegíveis foram aqueles com um diagnóstico de asma > 1 ano e um resultado positivo para o teste cutâneo (*prick test*) para pelo menos um aero-alérgeno perene e uma história clínica de asma persistente moderada a grave incluindo os sintomas diurnos e/ou noturnos, além de um histórico de exacerbações experimentadas no ano anterior à entrada no estudo. As terapias de manutenção com beta₂-agonistas de longa duração (67,4%), antileucotrienos (36,6%) e corticosteroides orais (1,3%) foram permitidas. Durante as primeiras 24 semanas de tratamento, as doses de esteroides dos pacientes permaneceram constantes em relação ao basal e foi seguido por um período de 28 semanas no qual o ajuste de corticosteroide inalatório foi permitido. [6]

Uma exacerbação clinicamente significante foi definida como uma piora dos sintomas da asma conforme julgamento clínico dos investigadores, necessitando duplicar o nível basal da dose de corticosteroide inalatório por pelo menos 3 dias e/ou tratamento com corticosteroide sistêmico de resgate (oral ou I.V.) por pelo menos 3 dias. [6]

As taxas de exacerbações durante o período de tratamento duplo-cego de 52 semanas em pacientes tratados com Xolair[®] com VEF₁ > 80% no nível basal tiveram reduções relativas de 43% nas exacerbações de asma quando comparadas com o placebo (p < 0,001). Os pacientes tratados com Xolair[®] tiveram uma redução estatisticamente significativa na taxa de exacerbações de asma independente do uso concomitante de beta₂-agonista de longa duração no nível basal quando comparados com os pacientes que receberam placebo, representando uma redução de 45% para os usuários do beta₂-agonista de longa duração e uma redução de 42% para os não usuários (p < 0,001 e p = 0,011, respectivamente). [6]

O estudo 7 foi um estudo randomizado de 28 semanas, duplo-cego, placebo-controlado, avaliando primeiramente a segurança em 334 crianças, com idade de 6 a 12 anos com asma, que foram bem controlados com corticosteroides inalatórios. Durante as 16 primeiras semanas, as doses de corticoide dos pacientes permaneceram constantes em relação ao basal, seguidas por um período de 12 semanas de redução da dose do corticoide. O estudo avaliou a porcentagem de redução na dose de dipropionato de beclometasona (DPB) e a proporção de pacientes com redução na dose de DPB na semana 28. A porcentagem de redução na dose de DPB na semana 28 foi maior no grupo de Xolair[®] do que no grupo placebo (redução média 100% vs 66,7%, p = 0,001) bem como a proporção de pacientes com redução de dose de DPB (p = 0,002). A frequência e incidência dos episódios de exacerbação da asma durante a fase de redução da dose esteroidal também foram menores no grupo do omalizumabe (valor médio 0,42 vs 0,72, p < 0,001; porcentagem de pacientes com exacerbações 18% vs 39%, p < 0,001). A tendência de superioridade de omalizumabe em relação à redução da frequência e incidência da exacerbação foi evidente durante as primeiras 16 semanas do período de tratamento de 24 semanas. 55,7% dos pacientes tratados com omalizumabe tiveram uma redução completa (100%) na dose de corticosteroide no final do período de tratamento de 28 semanas quando comparados com os 43,2% dos pacientes que receberam placebo. Adicionalmente, mais pacientes tratados com omalizumabe tiveram uma redução ≥ 50% na dose de corticosteroide quando comparado com placebo (80,4% vs 69,5%, p = 0,017). [7]

Uma avaliação médica geral foi realizada nos dois estudos mencionados (6 e 7) como uma ampla medição do controle da asma realizada pelo médico que está oferecendo o tratamento. O médico foi capaz de considerar o PEF, sintomas diurnos e noturnos, uso da medicação de resgate, espirometria e exacerbações. Em ambos os estudos uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com Xolair[®] foi julgada como tendo atingido tanto uma melhora marcante ou controle completo de sua asma quando comparado com pacientes que receberam placebo. [6,7,8]

Resumo dos estudos A2208 e A2210

A extensão da tabela posológica para as novas combinações de IgE e peso corporal é suportada por estudos clínicos. O estudo A2210 foi um estudo de 16 semanas, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos e placebo controlado, em 50 pacientes adultos (18-65 anos) com asma intermitente, asma persistente leve ou asma persistente moderada. Os pacientes foram agrupados por níveis de IgE baixos (30-300 UI/mL), altos (700-2.000 UI/mL) e randomizados (2:1) para Xolair[®] subcutâneo até 600 mg a cada 2 semanas (grupos de IgE baixo e alto) ou 4 semanas (grupo de IgE baixo apenas) ou placebo. [10]

O estudo A2208 foi um estudo de segurança multicêntrico, aberto, de grupo paralelo em 32 pacientes com asma leve a moderada que receberam duas injeções subcutâneas únicas de 450 mg, 525 mg ou 600 mg de Xolair[®] com 14 dias de intervalo. [9,10]

Principais resultados de eficácia

No estudo A2210, Xolair[®] reduziu a resposta asmática primária induzida por alérgenos (RAP, desfecho primário) em ambos os grupos baixo IgE e alto IgE comparados com placebo na semana 16, a diferença na redução de % máxima em VEF₁ entre Xolair[®] e placebo foi de -14,9% (p < 0,001) comparado com -8,2% (p = 0,087) no grupo de IgE baixo. [10]

No estudo A2208, a diminuição máxima média de cada paciente de IgE livre na triagem foi de ≥ 99,0% para todas as três dosagens e a média das concentrações de IgE livre permaneceu abaixo de 25 ng/mL por pelo menos 2 semanas após a segunda dose. Reduções na IgE livre foram consistentes com os níveis previamente demonstrados a estarem associados à eficácia clínica. [9]

Principais resultados de segurança

No estudo A2210, a frequência de reações adversas foi similar em ambos os grupos de tratamento, a maioria dos quais não são suspeitos de estarem relacionados com o medicamento. [10]

No estudo de segurança A2208, 26 (81,3%) pacientes reportaram um total de 69 reações adversas. Destas, 10 reações adversas reportadas por 6 (18,8%) pacientes dentre todos os grupos de doses foram consideradas estarem relacionadas ao Xolair[®]. Estas reações adversas foram principalmente de intensidade leve, mais frequentemente causaram distúrbios no sistema nervoso ou distúrbios gastrointestinais e foram resolvidos até o final do estudo. Nenhuma das medidas laboratoriais de segurança, sinais vitais, gravações do ECG ou resultados espirométricos revelaram que quaisquer achados clínicos relevantes ou tendências podem estar relacionados com Xolair[®]. [9]

No geral, os resultados dos estudos de extensão da dosagem da tabela posológica são consistentes com os perfis de segurança e eficácia já conhecidos de Xolair[®].

Urticária Crônica Espontânea (UCE) [11]

O programa de desenvolvimento clínico de Fase III para UCE incluiu três estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, de grupos paralelos e multicêntricos: Q4881g, Q4882g e Q4883g.

Os estudos Q4881g e Q4882g avaliaram a eficácia e a segurança da administração de Xolair® 75 mg, 150 mg ou 300 mg a cada quatro semanas durante 24 e 12 semanas, respectivamente, com um período de acompanhamento de 16 semanas sem tratamento, em pacientes (12 a 75 anos) com UCE refratária apesar do tratamento com anti-histamínico H1.

O estudo Q4883g avaliou a segurança e a eficácia de Xolair® 300 mg administrado a cada quatro semanas durante 24 semanas, com um período de acompanhamento de 16 semanas sem tratamento em pacientes (12 a 75 anos) com UCE refratária apesar do tratamento com anti-histamínico H1 e/ou H2 e/ou antagonista do receptor de leucotrienos (LTRA).

Tabela - 1 Desfechos de Eficácia

Alteração da baseline até a semana 12 no Escore de Intensidade da Coceira semanal (ISS, faixa 0-21)	Desfecho primário nos estudos Q4881g e Q4882g Desfecho secundário no estudo de segurança Q4883g
Tempo até a resposta MID (diminuição ≥ 5 pontos em relação à baseline) no escore da intensidade da coceira semanal (ISS) até a semana 12	Desfechos secundários nos três estudos Q4881g, Q4882g e Q4883g
Alteração da baseline até a semana 12 no Escore de Atividade da Urticária durante um período de 7 dias (UAS7 b, faixa 0-42)	
Proporção de pacientes com Escore de Atividade da Urticária durante um período de 7 dias ≤ 6 (UAS7 b ≤ 6) na semana 12	
Proporção de pacientes com Escore de Atividade da Urticária durante um período de 7 dias = 0 (UAS7 b = 0) na semana 12 c	
Alterações em relação à baseline no escore de número de lesões de urticária semanal na semana 12	
Alteração da baseline até a semana 12 no Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) geral	
Proporção de pacientes com dias sem angioedema da semana 4 até a semana 12	

^a MID: *Diferença Minimamente Importante*

^b UAS7: *Composto de intensidade da coceira e número de lesões de urticária medidas diariamente e totalizados ao longo de uma semana*

^c *Análise post hoc do estudo Q4882g*

^d *A proporção média de dias sem angioedema da semana 4 até a semana 12 foi calculada para toda a população estudada, incluindo os pacientes assintomáticos quanto ao angioedema.*

Nos estudos Q4881g e Q4882g, a dose de 75 mg não atendeu de forma consistente ao desfecho primário de eficácia (alteração da baseline até a semana 12 no escore de intensidade da coceira semanal) ou a vários desfechos secundários. Essa dose foi considerada sem eficácia e, conseqüentemente, não será mais apresentada.

Alteração do basal até a semana 12 no escore de intensidade da coceira semanal

O desfecho primário de eficácia, alteração do basal até a semana 12 no escore de intensidade da coceira semanal, foi atendido pelas doses de 150 mg e 300 mg nos estudos Q4881g e Q4882g, e pela dose de 300 mg no Q4883g (desfecho secundário, consulte a Tabela 2).

Tabela - 2 Alteração do basal até a semana 12 no escore de intensidade da coceira semanal, Estudos Q4881g, Q4882g e Q4883g (população mITT*)

	Placebo	omalizumabe 150 mg	omalizumabe 300 mg
Estudo Q4881g			
N	80	80	81
Média (DP)	-3,63 (5,22)	-6,66 (6,28)	-9,40 (5,73)
Diferença nas médias de MQ vs. placebo ¹	-	-2,95	-5,80
IC de 95% de diferença	-	-4,72; -1,18	-7,49; -4,10
Valor p vs placebo ²	-	0,0012	< 0,0001
Estudo Q4882g			
N	79	82	79
Média (DP)	-5,14 (5,58)	-8,14 (6,44)	-9,77 (5,95)
Diferença nas médias de MQ vs. placebo ¹	-	-3,04	-4,81
IC de 95% de diferença	-	-4,85; -1,24	-6,49; -3,13
Valor p vs placebo ²	-	0,0011	< 0,0001
Estudo Q4883g			
N	83	-	252
Média (DP)	-4,01 (5,87)	-	-8,55 (6,01)
Diferença nas médias de MQ vs. placebo ¹	-	-	-4,52
IC de 95% de diferença	-	-	-5,97; -3,08
Valor p vs placebo ²	-	-	< 0,0001

* *População de Intenção de Tratamento modificada (mITT): Incluiu todos os pacientes que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose da medicação em estudo.*

BOCF (Observação de Baseline Realizada) foi usada para imputar dados ausentes.

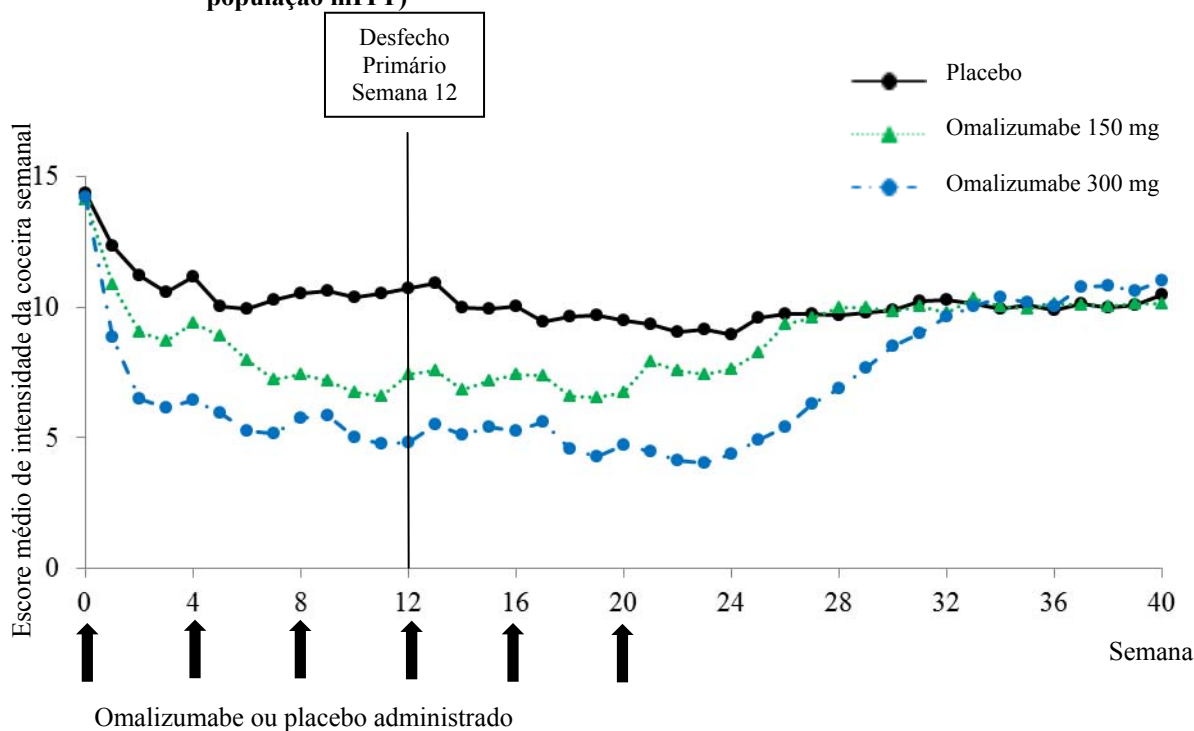
¹ *A média de MQ foi estimada por meio de um modelo ANCOVA. Os estratos foram pontuação de intensidade da coceira semanal na baseline (< 13 vs. ≥ 13) e peso na baseline (< 80 kg vs. ≥ 80 kg).*

² *O valor p é derivado do teste-t ANCOVA.*

A Figura 1 mostra o escore médio de intensidade da coceira semanal no decorrer do tempo no estudo Q4881g. Os escores médios de intensidade da coceira semanais diminuíram de maneira significativa nos dois grupos de tratamento, com um efeito máximo em torno da semana 12 que foi sustentado durante o período de tratamento de 24 semanas. Nos estudos Q4883g (300 mg durante o período de tratamento de 24 semanas) e Q4882g (150 mg e 300 mg durante o período de tratamento de 12 semanas), os resultados foram semelhantes aos do estudo Q4881g.

Nos três estudos (consulte a Figura 1 para o estudo Q4881g), o escore médio de intensidade da coceira semanal para as duas doses aumentou gradualmente durante o período de acompanhamento de 16 semanas sem tratamento, o que é compatível com a recorrência dos sintomas. Os valores médios no final do período de acompanhamento foram semelhantes aos do grupo de placebo, mas menores que os respectivos valores médios de baseline.

Figura - 1 **Escore médio de intensidade da coceira semanal no decorrer do tempo, Estudo Q4881g (BOCF, população mITT)**



BOCF = observação de baseline realizada; mITT = população de intenção de tratamento modificada

Tempo até a diferença significativa mínima de resposta (MID) de 5 pontos no ISS semanal até a semana 12

Nos estudos Q4881g e Q4882g, os tempos para se obter uma MID de 5 pontos no escore de intensidade da coceira semanal foram estatisticamente menores de forma significativa para os pacientes no grupo de tratamento com 300 mg, em comparação com grupos de placebo com valor $p < 0,0001$. Um tempo menor também foi observado para os grupos de tratamento com 150 mg em comparação com placebo com $p = 0,0301$ no estudo Q4881g e $p = 0,0101$ no estudo Q4882g. Os tempos médios para alcançar a resposta MID foram de 1 semana no grupo de tratamento com 300 mg, 2 semanas nos grupos com 150 mg e 4 semanas para o placebo. Resultados semelhantes foram observados no estudo Q4883g, com tempo médio até a resposta MID de 2 semanas no grupo de tratamento com 300 mg ($p < 0,0001$) vs. 5 semanas no grupo de placebo.

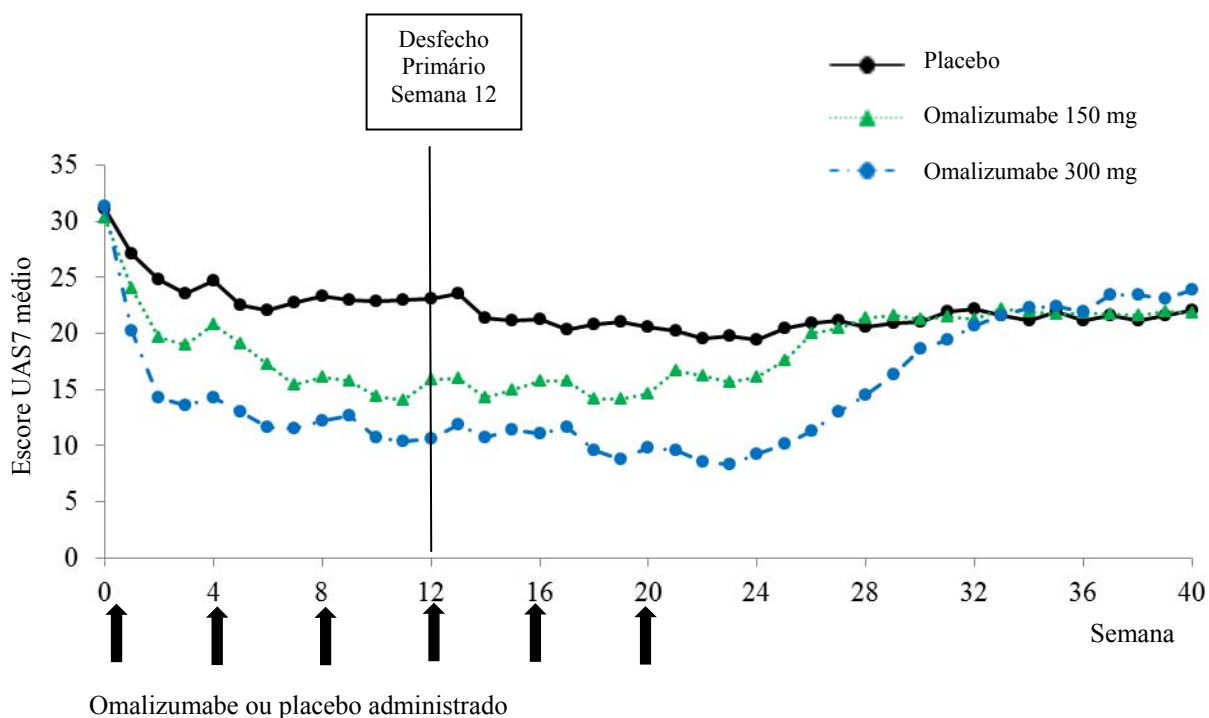
Alteração da baseline até a semana 12 no UAS7

Nos estudos de Fase III, os grupos de tratamento com omalizumabe 150 mg e 300 mg mostraram uma diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo na alteração média da baseline até a semana 12 no UAS7 (Figura 2 para o estudo Q4881g). A significância estatística ($p < 0,0001$) foi alcançada nos três estudos para o grupo de tratamento com 300 mg, e nos estudos Q4881g ($p = 0,0008$) e Q4882g ($p = 0,0001$) para o grupo de tratamento com 150 mg.

A Figura 2 mostra o UAS7 médio no decorrer do tempo no estudo Q4881g, exibindo uma diminuição significativa em relação à baseline nos dois grupos de tratamento com um efeito máximo em torno da semana 12. A magnitude do efeito foi mantida durante o período de tratamento de 24 semanas. Nos estudos Q4882g (150 mg e 300 mg durante o período de tratamento de 12 semanas) e Q4883g (300 mg durante o período de tratamento de 24 semanas), os resultados foram semelhantes aos do estudo Q4881g.

Nos três estudos (consulte a Figura 2 para o estudo Q4881g), o UAS7 para os dois grupos de tratamento com omalizumabe aumentou gradualmente durante o período de acompanhamento de 16 semanas sem tratamento, o que é compatível com a recorrência dos sintomas. Os valores médios no final do período de acompanhamento foram semelhantes aos do grupo de placebo, mas menores que os respectivos valores médios de baseline.

Figura - 2 UAS7 médio no decorrer do tempo, Estudo Q4881g (BOCF, população mITT)



BOCF = observação de baseline realizada; mITT = população de intenção de tratamento modificada; UAS7 = escore de atividade da urticária durante 7 dias

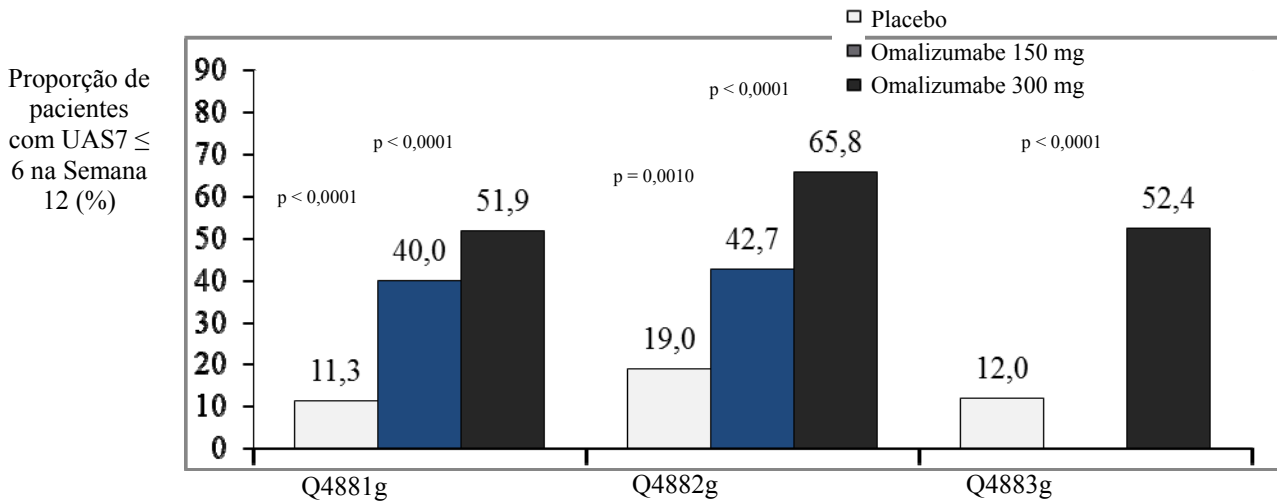
Proporção de pacientes com UAS7 ≤ 6 na semana 12

As taxas de resposta de UAS7 ≤ 6 na semana 12, variando de 52 a 66% para o grupo de tratamento com 300 mg (51,9% no Q4881g, 65,8% no Q4882g e 52,4% no Q4883g) foram todas estatisticamente maiores de forma significativa em comparação com 11 a 19% para o grupo de placebo (11,3% no Q4881g, 19,0% no Q4882g e 12,0% no Q4883g; todas com p < 0,0001). Nos grupos de tratamento com 150 mg, a proporção de pacientes com UAS7 ≤ 6 na semana 12, variando de 40-43% (40,0% em Q4881g, 42,7% em Q4882g) demonstrou uma diferença clinicamente notável em relação aos grupos tratados com placebo (11,3% e 19,0%; p < 0,0001 e p = 0,0010, respectivamente).

As proporções de pacientes com UAS7 ≤ 6 na semana 12 são apresentadas na Figura 3. As taxas de resposta variaram de 52 a 66% (dose de 300 mg) todas foram estatisticamente maiores de forma significativa em comparação com 11-19% no grupo de placebo (p < 0,0001).

As taxas de resposta para dose de 150 mg mostra uma diferença notável (40-43%; p ≤ 0.001) em comparação com o placebo [12].

Figura - 3 Proporção de pacientes com UAS7 ≤ 6 na semana 12, Estudos Q4881g, Q4882g e Q4883g



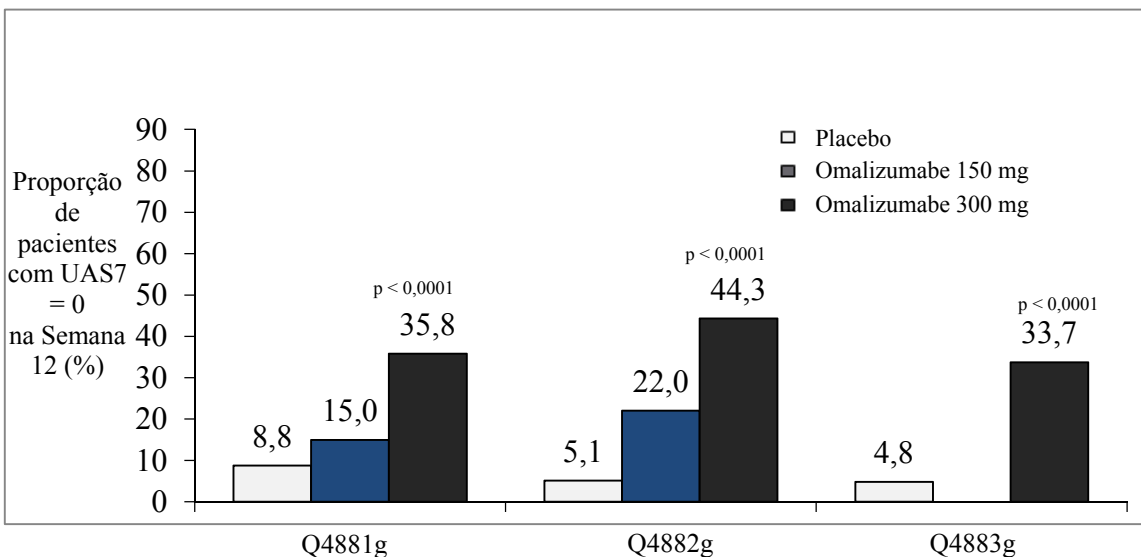
Os valores p são do grupo de omalizumabe vs placebo

Proporção de pacientes com UAS7 = 0 na semana 12

A proporção de pacientes com resposta completa, definida por um UAS7 = 0 na semana 12, foi estatisticamente significativa para os grupos de tratamento com 300 mg em comparação ao placebo, variando de 34 a 44% (35,8% no Q4881g, 44,3% no Q4882g e 33,7% no Q4883g, contra 8,8% no Q4881g, 5,1% no Q4882g e 4,8% no Q4883g com placebo; todos $p < 0,0001$). Isso foi numericamente melhor para o grupo de tratamento com 150 mg, com 15,0% no Q4881g e 22,0% no Q4882g em comparação com placebo.

A proporção de pacientes com resposta completa demonstrada por um UAS7 = 0 na semana 12 variou de 34 a 44% (dose de 300 mg, estatisticamente significativa, todos $p < 0,0001$) em comparação com 5 a 9% no grupo de placebo. Nos grupos de tratamento com 150 mg foi observada uma diferença clinicamente notável em comparação com o placebo, variando de 15-22% (Figura 4).

Figura - 4 Proporção de pacientes com UAS7 = 0 na semana 12, Estudos Q4881g, Q4882g e Q4883g



Os valores p são do grupo de omalizumabe vs placebo

Análise prospectiva nos estudos Q4881g e Q4883g, e como análise post-hoc no estudo Q4882g

Alterações em relação à baseline no escore de número de lesões de urticária semanal na semana 12

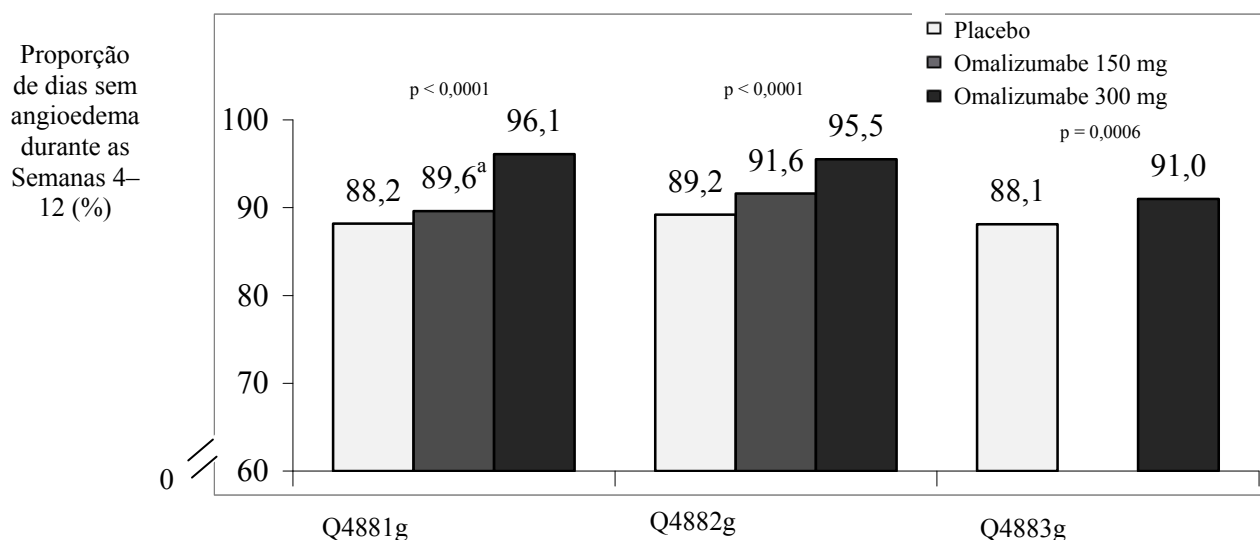
Nos três estudos de Fase III, a diferença do placebo nas alterações médias em relação à baseline no escore de número de lesões de urticária semanal na semana 12 para os grupos de tratamento com 300 mg foi estatisticamente significativa, exibindo uma diminuição no escore de número de lesões de urticária em comparação com o placebo (-11,35 no Q4881g, -11,97 no Q4882g e -10,46 no Q4883g versus -4,37; -5,22 e -4,49 para os grupos de placebo correspondentes; todos $p < 0,0001$). Para os grupos de tratamento com 150 mg, as alterações médias foram -7,78 ($p = 0,0017$) no Q4881g e -9,75 ($p < 0,001$) no Q4882g [12].

Proporção de dias sem angioedema da semana 4 até a semana 12

Nos três estudos de Fase III, os grupos de tratamento com 300 mg consistentemente obtiveram a maior proporção média de dias sem angioedema da semana 4 até a semana 12 (96,1% no Q4881g; 95,5% no Q4882g; 91% no Q4883g) em comparação com o grupo de placebo (88,2%; 89,2%; 88,1%, respectivamente; todos $p < 0,0001$). Nos grupos de tratamento com 150 mg, as proporções médias de dias sem angioedema no mesmo período de tempo para os estudos Q4881g e Q4882g foram 89,6% e 91,6% respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo.

Nos três estudos de Fase III, os grupos de tratamento com 300 mg consistentemente obtiveram a maior proporção média de dias sem angioedema da semana 4 até a semana 12 (91 a 96%). O aumento na proporção de dias sem angioedema em comparação com o grupo de placebo foi estatisticamente significativo ($p < 0,001$) (Figura 5). No grupo de tratamento com 150 mg, as proporções médias de dias sem angioedema no mesmo período de tempo para os estudos Q4881g e Q4882g foram 89,6% e 91,6%, respectivamente. Os valores correspondentes para o placebo nos mesmos estudos foram 88,2% e 89,2%. Nestes dois estudos, as diferenças em relação ao placebo não tiveram significância estatística para a dose de 150 mg [12].

Figura - 5 Proporção de dias sem angioedema da semana 4 até a semana 12, Estudos Q4881g, Q4882g e Q4883g



Os valores p são do grupo de omalizumabe vs placebo

^a Não avaliado quanto à significância estatística de acordo com o plano de controle de erro tipo I

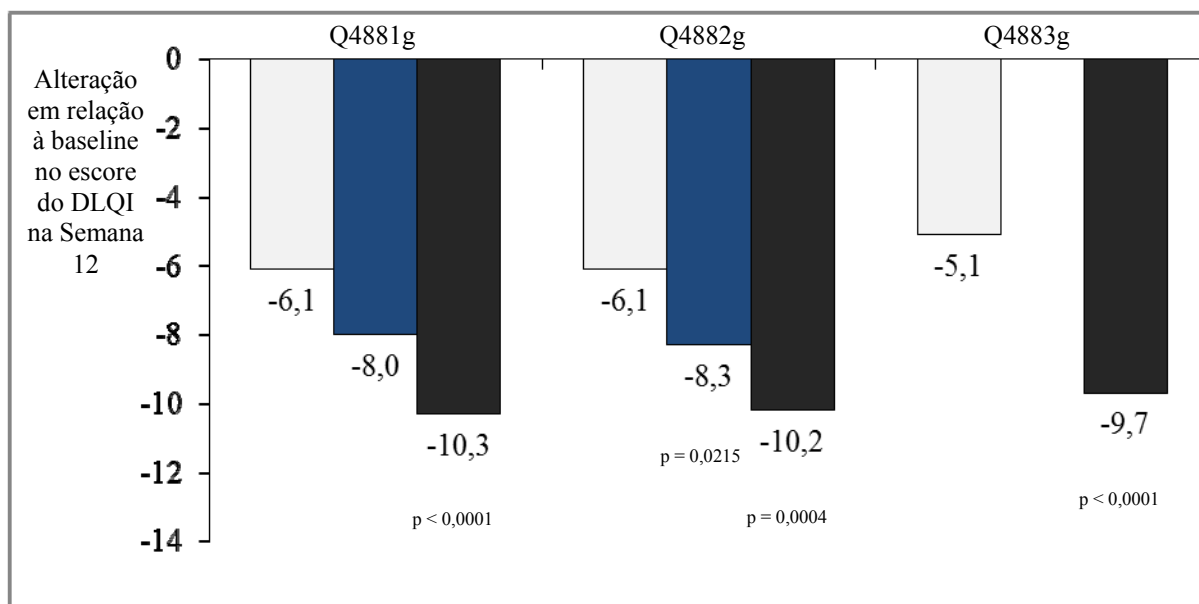
A proporção média de dias sem angioedema da semana 4 até a semana 12 foi calculada para toda a população estudada, incluindo os pacientes assintomáticos quanto ao angioedema.

Alteração da baseline até a semana 12 no Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) geral

Nos três estudos de Fase III, a alteração média da baseline até a semana 12 no DLQI geral foi significativamente maior do ponto de vista estatístico para os grupos de tratamento com 300 mg do que para os grupos com placebo, exibindo uma melhora de 10,3 pontos no Q4881g, 10,2 no Q4882g e 9,7 no Q4883g versus 6,1; 6,1 e 5,1 para os grupos de placebo correspondentes (todos $p < 0,001$). Para os grupos de tratamento com 150 mg, as alterações médias foram de 8,0 pontos ($p = 0,2286$) no Q4881g e de 8,3 pontos ($p = 0,0215$) no Q4882g versus 6,1 para cada um dos grupos de placebo correspondentes.

Nos três estudos de Fase III, a alteração da baseline até a semana 12 no DLQI geral foi significativamente maior ($p < 0,001$) do ponto de vista estatístico para o grupo de tratamento com 300 mg em comparação com o placebo. O grupo de omalizumabe 150 mg mostrou uma diferença clinicamente notável em relação ao placebo no estudo Q4882g ($p = 0,022$) (Figura 6 [12]).

Figura - 6 Alteração da baseline até a semana 12 no Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia geral, Estudos Q4881g, Q4882g e Q4883g



DLQI = Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia

Os valores p são do grupo de omalizumabe vs placebo

Eficácia depois de 24 semanas de tratamento

A Tabela 3 mostra os resultados depois de 24 semanas de tratamento. Magnitudes de resposta semelhantes são observadas da mesma forma em 12 semanas.

Tabela - 3 Resultados de eficácia depois de 24 semanas de tratamento, Estudos Q4881g e Q4883g (população mITT*)

Parâmetro	Semana	Placebo	omalizumabe 150 mg	omalizumabe 300 mg
Alteração em relação à baseline no escore de intensidade da coceira semanal (BOCF), média				
Estudo Q4881g	Semana 24	-5,41	-6,47	-9,84**
Estudo Q4883g	Semana 24	-4,03	NA	-8,60**
Alteração em relação à baseline no UAS7 (BOCF), média				
Estudo Q4881g	Semana 24	-11,73	-14,21	-22,11**
Estudo Q4883g	Semana 24	-8,85	NA	-19,15**
Proporção de pacientes com UAS7 ≤ 6, % de pacientes				
Estudo Q4881g	Semana 24	25,0	36,3	61,7**
Estudo Q4883g	Semana 24	16,9	NA	55,6**
Proporção de pacientes com UAS7 = 0, % de pacientes				
Estudo Q4881g	Semana 24	12,5	20,0	48,1**
Estudo Q4883g	Semana 24	3,6	NA	42,5**

* População de Intenção de Tratamento modificada (mITT): incluiu todos os pacientes que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose da medicação em estudo

**** valor $p \leq 0,0001$ da estatística de teste correspondente entre o tratamento e o placebo**

NA: Não aplicável.

BOCF: Observação de Baseline Realizada

Referências Bibliográficas

1. Study No. rhuMAb-E25 01 008, A randomised, double-blind Study to assess the efficacy, safety, tolerability, steroid-reduction, pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous rhuMAb-E25 in adolescents and adults with moderate to severe allergic asthma requiring daily treatment with inhaled corticosteroids.
2. Study No. rhuMAb-E25 01 009, A randomised , double-blind Study to assess the efficacy, safety, tolerability, steroid-reduction, pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous rhuMAb-E25 in adolescents and adults with moderate to severe allergic asthma requiring daily treatment with inhaled corticosteroids.
3. Study No. rhuMAb-E25 01 011, A Phase III, 32 week, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter pilot study to assess corticosteroid reduction, efficacy, safety, tolerability, steady state rhuMAb-E25 concentration, and pharmacodynamics of subcutaneous rhuMAb-E25 in adolescents and adults with severe allergic asthma requiring daily treatment with high dose inhaled corticosteroids, with or without oral corticosteroids.
4. [Vignola AM, Humbert M, Bousquet J et al. (2004)] Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*;59(7):709-17.
5. [Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. (2005)]. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*;60:309-316.
6. Study No. CIGE025AIA05, A 1 year, randomized, double blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter evaluation of efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children (6- < 12 years) with moderate-severe, persistent, inadequately controlled allergic asthma, 4-Jun-2008.
7. Study No. CIGE025AIA10, A phase III, 7-month, double-blind, randomized, parallel-group, placebo controlled multicenter trial with a 5-month open-label extension period to assess safety and tolerability, steroid-reduction, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of subcutaneous rhuMAb-E25 in children (6-12) with allergic asthma requiring daily treatment with inhaled corticosteroids. 1-Mar-2000.
8. Xolair (omalizumab). Clinical Expert Statement. Rationale for changes to Novartis Core Data Sheet (CDS) - Amendment for safe and effective use in moderate to severe allergic asthma in children aged 6-<12 years. 14-Oct-2008.
9. Study No. CIGE025A2208, Multi-center, open-label, multiple dose study in mild to moderate asthmatics (with IgE/body weight combinations above that in the SmPC dosing table) to determine safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of omalizumab. 19-May-2009.
10. Study No. CIGE025A2210, A randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy of Xolair in an allergen bronchoprovocation study in asthmatic populations defined by serum IgE concentrations.
11. Xolair (omalizumab). 2.5 Clinical Overview – New indication: Chronic Spontaneous Urticaria. Novartis. 10-Jul-2013.
12. Xolair (omalizumab). 2.5 Clinical Overview: Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) –Clinical studies and safety. Novartis. 30-Jun-2015

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: outras drogas sistêmicas para doenças obstrutivas das vias respiratórias, código ATC: R03DX05.

Farmacodinâmica

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado derivado de DNA recombinante que se liga seletivamente à imunoglobulina E (IgE). O anticorpo é uma IgG1 *kappa* que contém regiões de estrutura humana com regiões determinantes complementares de um anticorpo murino humanizado que se liga à IgE.

Pacientes com Asma Alérgica

A cascata alérgica inicia-se quando a IgE ligada aos receptores FcεRI de alta afinidade na superfície dos mastócitos e basófilos, sofre ligação cruzada por um alérgeno. Isto resulta na degranulação destas células efetoras e na liberação de histaminas, leucotrienos, citocinas e outros mediadores. Estes mediadores são responsáveis pela fisiopatologia da asma alérgica, incluindo edema das vias respiratórias, contração do músculo liso e alteração da atividade celular associada ao processo inflamatório. Eles também contribuem para os sinais e sintomas da doença alérgica, tais como broncoconstrição, produção de muco, sibilos, dispneia, opressão torácica, congestão nasal, espirros, prurido, rinorreia e prurido nasal e lacrimejamento.

O omalizumabe liga-se à IgE e evita a sua ligação ao receptor FcεRI, reduzindo assim a quantidade de IgE livre que está disponível para desencadear a cascata alérgica. O tratamento de indivíduos atópicos com omalizumabe resultou em uma marcante diminuição do número de receptores FcεRI em basófilos. Além disso, a liberação de histamina *in vitro* dos basófilos isolados de indivíduos tratados com Xolair[®] foi reduzida em aproximadamente 90% após estimulação com um alérgeno, comparado aos valores de pré-tratamento.

Em estudos clínicos, níveis séricos de IgE livre foram reduzidos de forma dose-dependente em uma hora após a primeira dose e mantidos entre as doses. A redução média da IgE sérica livre foi maior do que 96% usando doses recomendadas. Níveis séricos de IgE total (ou seja, ligada e não ligada) aumentaram após a primeira dose devido à formação do complexo omalizumabe:IgE que tem uma taxa de eliminação mais lenta comparada com a IgE livre. Nas 16 semanas após a primeira dose, a média dos níveis séricos de IgE total foi 5 vezes mais alta em relação aos níveis de pré-tratamento quando usados ensaios padrões. Após a interrupção da administração de Xolair[®], o aumento de IgE total e a redução de IgE livre induzidos por Xolair[®] foram reversíveis, sem rebote observado nos níveis de IgE após remoção da droga. Níveis de IgE total não retornaram aos níveis de pré-tratamento por até um ano após a descontinuação de Xolair[®].

Pacientes com Urticária Crônica Espontânea (UCE)

Existem várias teorias quanto à etiologia da UCE, inclusive uma que sugere uma origem autoimune. Autoanticorpos anti-IgE e seu receptor, FcεRI, foram isolados a partir do soro de alguns pacientes com UCE. Estes autoanticorpos podem ativar basófilos ou mastócitos, levando à liberação de histamina.

Uma hipótese sobre o mecanismo de ação do omalizumabe na UCE é que ele diminui os níveis de IgE livre no sangue e subsequentemente na pele. Isto ocasiona a sub-regulação dos receptores de IgE de superfície, diminuindo assim a sinalização a jusante através da via FcεRI, o que resulta na supressão da ativação celular e em respostas inflamatórias. Como consequência, ocorre a redução da frequência e da intensidade dos sintomas de UCE. Outra hipótese é a de que a diminuição dos níveis de IgE livre circulante leva a uma dessensibilização rápida e não específica de mastócitos cutâneos. A sub-regulação de FcεRI pode ajudar a sustentar a resposta.

Em estudos clínicos em pacientes com UCE, o tratamento com omalizumabe levou a uma redução dose-dependente na IgE livre e a um aumento nos níveis de IgE total no soro, de modo semelhante às observações em pacientes com asma alérgica. A supressão máxima de IgE livre foi observada 3 dias após a primeira dose subcutânea. Após a administração repetida uma vez a cada quatro semanas, os níveis séricos de IgE livre pré-dose permaneceram estáveis entre 12 e 24 semanas de tratamento. Os níveis de IgE total no soro aumentaram após a primeira dose devido à formação de complexos de omalizumabe: IgE que apresentam uma taxa de eliminação mais lenta em comparação com a IgE livre. Após a administração repetida uma vez a cada quatro semanas com doses de 75 mg a 300 mg, os níveis séricos médios de IgE total pré-dose na semana 12 foram de duas a três vezes mais altos em comparação com os níveis pré-tratamento, e permaneceram estáveis entre 12 e 24 semanas de tratamento. Após a descontinuação de Xolair[®], os níveis de IgE livre aumentaram e os níveis de IgE total diminuíram até os níveis pré-tratamento durante um período de acompanhamento de 16 semanas sem tratamento.

Farmacocinética

Absorção

Após administração subcutânea, omalizumabe é absorvido com uma média de biodisponibilidade absoluta de 62%. A farmacocinética de omalizumabe é linear em doses maiores do que 0,5 mg/kg.

Distribuição

In vitro, o omalizumabe forma complexos de tamanho limitado com IgE. Complexos precipitados e complexos maiores do que um milhão de Daltons de peso molecular não foram observados *in vitro* ou *in vivo*. Estudos de distribuição tecidual em macacos *cynomolgus* não mostraram aumento específico de ¹²⁵I-omalizumabe por qualquer órgão ou tecido.

Eliminação

O *clearance* de omalizumabe envolve o processo do *clearance* de IgG, bem como o *clearance* via ligação específica e formação de complexo com seu alvo de ligação, a IgE. A eliminação hepática de IgG inclui degradação no sistema retículo-endotelial do fígado (SRE) e células endoteliais. A IgG intacta também é excretada pela bile. Nos estudos com camundongos e macacos, complexos omalizumabe IgE foram eliminados por interações com receptores Fc-gama, dentro do SRE a taxas que foram geralmente mais rápidas do que o *clearance* de IgG.

Pacientes com Asma Alérgica

Absorção

Após uma dose única subcutânea em pacientes adultos e adolescentes com asma, omalizumabe foi absorvido lentamente, alcançando o pico de concentrações séricas após uma média de 7-8 dias. Após doses múltiplas de omalizumabe, áreas sob a curva de concentração sérica-tempo do dia 0 ao dia 14 no estado de equilíbrio dinâmico (*steady state*) foram mais de 6 vezes superiores àquelas após a primeira dose.

Distribuição

O volume aparente de distribuição do omalizumabe em pacientes com asma após administração subcutânea foi 78 ± 32 mL/kg.

Eliminação

Em pacientes com asma, a meia-vida de eliminação sérica de omalizumabe foi em média de 26 dias, com *clearance* aparente médio de $2,4 \pm 1,1$ mL/kg/dia. Dobrando o peso corpóreo, aproximadamente dobrou o *clearance* aparente.

Características em populações de pacientes

Idade, raça/etnia, sexo e índice de massa corpórea

A farmacocinética populacional de Xolair[®] foi analisada para avaliar os efeitos das características demográficas. As análises destes dados sugerem que os ajustes de dose não são necessários em pacientes com asma por idade (6 a 76 anos), raça, etnia ou sexo e índice de massa corpórea.

Pacientes com Urticária Crônica Espontânea (UCE)

Absorção

Após uma dose única subcutânea em pacientes adultos e adolescentes com UCE, omalizumabe foi absorvido lentamente, atingindo concentrações séricas máximas depois de 6 a 8 dias em média.

Em pacientes com UCE, omalizumabe exibiu farmacocinética linear na faixa de dose de 75 mg a 600 mg administrados como uma dose única subcutânea. Após doses de 75 mg, 150 mg ou 300 mg a cada quatro semanas, as concentrações séricas mínimas de omalizumabe aumentaram de maneira proporcional ao nível de dose.

Distribuição

Com base na farmacocinética da população, a distribuição de omalizumabe nos pacientes com UCE foi semelhante à de pacientes com asma alérgica.

Eliminação

Em pacientes com UCE, com base nas simulações de farmacocinética da população, a meia-vida de eliminação sérica de omalizumabe em estado de equilíbrio foi, em média, de 24 dias e o *clearance* aparente em estado de equilíbrio foi, em média, de 240 mL/dia (correspondente a 3,0 mL/kg/dia para um paciente de 80 kg).

Idade, Raça/Etnia, Sexo, Peso Corporal, Índice de Massa Corporal, IgE na Baseline, autoanticorpos anti-FcεRI, medicações concomitantes

Os efeitos das covariáveis demográficas e de outros fatores na exposição ao omalizumabe foram avaliados com o uso de farmacocinética da população. Além disso, os efeitos das covariáveis foram avaliados analisando-se a relação entre as concentrações de omalizumabe e as respostas clínicas. Estas análises sugerem que nenhum ajuste de dose é necessário nos pacientes com UCE em relação à idade (12 a 75 anos), raça/etnia, sexo, peso corporal, índice de massa corporal, IgE na baseline, autoanticorpos anti-FcεRI ou uso concomitante de anti-histamínicos H2 ou antagonistas do receptor de leucotrienos (LTRAs).

Insuficiência renal e hepática

Não há dados farmacocinéticos ou farmacodinâmicos em pacientes com insuficiência renal ou hepática em pacientes com asma alérgica e UCE (veja “5. Advertências e Precauções”).

Dados de segurança pré-clínicos

Não houve evidência de uma resposta sistêmica anafilática devido à degranulação de mastócitos tanto em macacos *cynomolgus* adultos quanto em jovens. Complexos circulantes omalizumabe: anticorpos IgE estavam presentes em todos os estudos com macacos, no entanto, não houve evidências de doença por imunocomplexo mediada em qualquer órgão (incluindo o rim) após administração de omalizumabe. Complexos omalizumabe: IgE não se fixam ao complemento ou mediam citotoxicidade complemento-dependente.

A administração crônica de omalizumabe em doses de até 250 mg/kg (pelo menos 14 vezes a dose máxima clinicamente recomendada em mg/kg, de acordo com o recomendado na Tabela de doses) foi bem tolerada em primatas não humanos (animais adultos ou jovens), com exceção da redução dose-relacionada da contagem de plaquetas que ocorreu em algumas espécies de primatas não humanos, em concentrações séricas que geralmente excediam a exposição máxima humana em estudos clínicos-piloto. Os macacos jovens foram mais sensíveis aos efeitos em plaquetas que os macacos adultos. Adicionalmente, foram observadas hemorragia aguda e inflamação nos locais de injeção em macacos *cynomolgus*, que são consistentes com uma resposta imune localizada às administrações subcutâneas repetidas de uma proteína heteróloga. Estudos formais de carcinogenicidade não foram conduzidos com omalizumabe.

Anticorpos contra omalizumabe foram detectados em alguns macacos após a administração subcutânea ou intravenosa, o que era esperado pela administração de uma proteína heteróloga. Alguns animais não puderam ser avaliados devido às altas concentrações séricas de omalizumabe, altos níveis de IgE ou ambos. No entanto, os animais foram mantidos com concentrações séricas altas de omalizumabe em todos os períodos de tratamento dos estudos, mas não houve toxicidade aparente devido à presença de anticorpos antiomalizumabe.

Estudos em animais para reprodução, excreção de leite e fertilidade estão descritos na seção “5. Advertências e Precauções”.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Xolair[®] é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer outro componente do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Reações anafiláticas

Como com qualquer proteína, podem ocorrer reações alérgicas locais ou sistêmicas, incluindo anafilaxia, quando da administração de omalizumabe.

Foram relatadas ocorrências de anafilaxia após a administração de Xolair[®] em estudos clínicos realizados antes da comercialização e em relatos espontâneos pós-comercialização (veja “Reações Adversas”). Alguns destes eventos trouxeram risco à vida.

Foram relatadas ocorrências de anafilaxia após a administração da primeira dose de Xolair[®], bem como após 1 ano do início do tratamento regular. Embora a maioria destas reações tenha ocorrido dentro de 2 horas após a injeção, algumas ocorreram após 2 horas.

Medicações para o tratamento de reações anafiláticas devem estar disponíveis para uso imediato após administração de Xolair[®]. Pacientes devem ser cuidadosamente observados por um período de tempo adequado após cada aplicação de Xolair[®]. Os pacientes devem ser informados que reações anafiláticas são possíveis. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas da anafilaxia e aconselhados a procurar imediatamente cuidados médicos em caso de aparecimento destes sinais e sintomas.

Assim como com todos os anticorpos monoclonais humanizados derivados de DNA recombinante, os pacientes podem, em casos raros, desenvolver anticorpos contra o omalizumabe.

Doença do soro e reações do tipo doença do soro, uma reação alérgica tipo III retardada, foram raramente observadas em pacientes tratados com anticorpos monoclonais humanizados incluindo omalizumabe. O início da reação foi geralmente dentre 1 a 5 dias após administração da primeira injeção ou das injeções subsequentes, bem como após um tratamento de longa duração. Os sintomas sugestivos da doença do soro incluem artrite/artralgia, *rash* (urticária ou outras formas), febre e linfadenopatia. Anti-histamínicos e corticosteroides podem ser úteis para prevenção ou tratamento dessa condição e os pacientes devem ser aconselhados a relatar qualquer sintoma suspeito.

Infecções parasitárias

A IgE pode estar envolvida na resposta imunológica a algumas infecções. Em pacientes com alto risco crônico para infecção helmíntica, um estudo clínico placebo-controlado em pacientes alérgicos mostrou um pequeno aumento na taxa de infecção com omalizumabe, embora o curso, gravidade e resposta ao tratamento da infecção permanecessem inalterados. A taxa de infecção helmíntica no programa clínico geral, o qual não foi desenhado para detectar essas infecções, foi menor que 1 em 1.000 pacientes. Entretanto, deve-se ter cautela em pacientes com alto risco de infecção helmíntica, particularmente quando em viagens para áreas onde as infecções helmínticas são endêmicas. Se os pacientes não responderem ao tratamento anti-helmíntico recomendado, a descontinuação de Xolair[®] deve ser considerada.

Geral

Xolair[®] não é indicado para tratamento de exacerbações agudas de asma, broncoespasmo agudo ou *status asmaticus*.

Xolair[®] não foi estudado em pacientes com síndrome de hiperimunoglobulina, aspergilose broncopulmonar alérgica ou para prevenção de reações anafiláticas.

Xolair[®] não foi adequadamente estudado em dermatite atópica, rinite alérgica ou alergia alimentar.

A terapia com Xolair[®] não foi estudada em pacientes com doenças autoimunes, condições mediadas por imunocomplexo, ou naqueles com insuficiência renal ou hepática pré-existente. Deve-se ter cuidado ao administrar Xolair[®] a esta população de pacientes.

Não é recomendada a interrupção abrupta de corticosteroides sistêmicos ou inalatórios após o início da terapia com Xolair[®]. A diminuição do corticosteroide deve ser realizada gradualmente sob supervisão direta de um médico.

Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados de omalizumabe em mulheres grávidas. Sabe-se que moléculas de IgG atravessam a barreira placentária. Como estudos de reprodução animal nem sempre são previsíveis para a resposta humana, Xolair[®] somente deve ser usado durante a gravidez se claramente necessário.

Estudos de reprodução em macacos *cynomolgus* foram conduzidos com omalizumabe. Doses subcutâneas de até 75 mg/kg por semana (pelo menos 8 vezes a maior dose clínica/recomendada em mg/Kg por um período de 4 semanas) de omalizumabe não resultaram em toxicidade materna, embriotoxicidade ou teratogenicidade quando administradas durante a organogênese, e não resultaram em efeitos adversos no feto ou no crescimento neonatal quando administradas durante gestação tardia, parto ou amamentação.

Apesar dos efeitos clinicamente significativos nas plaquetas não terem sido observados em pacientes, doses excessivas de omalizumabe comparadas à dose clínica têm sido associadas a reduções de plaquetas sanguíneas idade-dependentes em primatas não humanos, com uma maior sensibilidade relativa em animais jovens. Em estudos de reprodução em macacos *cynomolgus*, não houve evidências clínicas de trombocitopenia neonatal em macacos cujas mães foram tratadas com até 75 mg/kg de omalizumabe; no entanto, as contagens de plaquetas não foram avaliadas nestas crias.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez B, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Amamentação

Apesar da presença de Xolair[®] no leite humano não ter sido estudada, a IgG é excretada no leite humano; portanto, é esperado que Xolair[®] esteja presente no leite humano. O potencial de absorção de Xolair[®] ou o dano para o bebê são desconhecidos; deve-se ter cuidado ao administrar Xolair[®] em mulheres que estejam amamentando.

A excreção de omalizumabe no leite foi avaliada em fêmeas de macacos *cynomolgus* recebendo doses subcutâneas de 75 mg/kg/semana. Os níveis séricos neonatais de omalizumabe após exposição *in utero* e após 28 dias de amamentação foram entre 11% e 94% do nível sérico materno. Os níveis de omalizumabe no leite foram de 1,5% da concentração sérica materna.

Fertilidade

Não existem dados de fertilidade humana para o omalizumabe. Em um estudo de fertilidade não clínico desenhado especificamente em macacos *cynomolgus* adultos, incluindo estudos de acasalamento, não foi observado nenhum dano à fertilidade masculina ou feminina após a administração repetida de omalizumabe em doses de até 75 mg/kg.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou utilizar máquinas

Os pacientes em uso de Xolair[®] devem ser informados que se apresentarem tontura, fadiga, síncope ou sonolência, não devem dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Enzimas do citocromo P450, bombas de efluxo e mecanismos de ligação proteica não estão envolvidos no *clearance* de omalizumabe, embora exista um pequeno potencial de interações droga-droga. Nenhum estudo de interação com droga formal ou vacina foi realizado com Xolair[®]. Não há razão farmacológica para se esperar que medicações comumente prescritas usadas no tratamento da asma ou UCE irão interagir com omalizumabe.

Asma Alérgica

Em estudos clínicos, Xolair[®] foi usado comumente em conjunto com corticosteroides inalatórios ou orais, beta₂-agonistas inalatórios de curta e de longa ação, modificadores de leucotrienos, teofilinas e anti-histamínicos orais. Não houve indicação que a segurança de Xolair[®] foi alterada com estas outras medicações comumente usadas para asma. Dados da utilização de Xolair[®] em combinação com terapia de hipossensibilização em asma sazonal são limitados.

Estão disponíveis dados de eficácia e segurança de um estudo multicêntrico DB PC da Alemanha com Xolair[®] em combinação com imunoterapia específica (Depigoid) comparado à imunoterapia (IT) isolada em 132 adultos e adolescentes com asma alérgica sazonal e rinoconjuntivite alérgica sazonal associada. A população do estudo foi definida como pacientes com o diagnóstico de asma alérgica sazonal a pólen de grama (e/ou pólen de centeio) não adequadamente controlada com concomitante rinoconjuntivite alérgica sazonal em > 2 estações prévias. A duração do tratamento do estudo foi de 18 semanas no total (10 semanas de pré-estação e 8 semanas durante a estação com pólen de grama). O objetivo primário foi a redução na carga do sintoma (soma da média diária da pontuação de gravidade do sintoma adicionado à média diária do escore de escalonamento de medicação ou uso de medicação de resgate) combinado para asma e rinoconjuntivite. Os objetivos secundários incluíram: avaliação do investigador e do paciente da efetividade global do tratamento (GETE), Qualidade de Vida (QoL) relacionada à asma/rinite, função pulmonar, sintomas de asma e eventos adversos. A combinação de terapia reduziu a carga de sintomas na estação com pólen de grama em 39% (p < 0,05%) em relação ao tratamento com IT isolada. Esta diferença foi devido à melhora na gravidade dos sintomas alérgicos (p = 0,01), enquanto nenhuma diferença entre os dois grupos de tratamento foi observada pela análise do escore de medicação devido ao reduzido uso de medicação de resgate nos dois grupos. A maioria dos objetivos secundários mostrou resultados significativamente melhores quando comparados a IT isolada (particularmente GETE, escores de QoL em rinite ou asma).

Urticária Crônica Espontânea

Em estudos clínicos sobre UCE, Xolair[®] foi usado em combinação com anti-histamínicos (anti-H1, anti-H2) e antagonistas do receptor de leucotrienos (LTRAs). Nos estudos de Fase III Q4881g e Q4882g, todos os pacientes receberam anti-histamínicos H1, além de Xolair[®] ou placebo. No estudo de Fase III Q4883g, todos os pacientes receberam um ou mais anti-histamínico(s) H1 e/ou anti-histamínicos H2 e/ou LTRAs, além de Xolair[®] ou placebo. Não foi observada nenhuma evidência de que a segurança de omalizumabe tenha sido alterada quando ele foi utilizado com estes medicamentos em relação ao seu perfil de segurança conhecido em asma alérgica. Além disso, uma análise farmacocinética da população não revelou nenhum efeito relevante de anti-histamínicos H2 e LTRAs na farmacocinética do omalizumabe (consulte a Seção “Características Farmacológicas”). O uso de Xolair[®] em combinação com terapias imunossupressoras ainda não foi estudado.

Incompatibilidades

Xolair[®] não deve ser misturado a qualquer outro medicamento ou diluente diferente da água para injeção.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Xolair[®] deve ser armazenado em temperatura entre 2 e 8 °C. Não congelar. Manter na embalagem original.

Prazo de validade

O prazo de validade é de 48 meses a partir da data de fabricação.

Após reconstituição, a solução deve ser administrada de acordo com as instruções do item “Instruções para uso, manuseio e descarte”.

Após reconstituição, manter entre 2 e 8 °C por 8 horas ou a 30 °C por 4 horas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Descrição do produto

Cada embalagem de Xolair® 150 mg contém um frasco-ampola com pó para solução injetável e uma ampola de água para injeção.

Frasco-ampola (pó): claro, frasco-ampola de vidro incolor tipo I com tampa e selo azul (150 mg).

Ampola (solvente): claro, ampola de vidro incolor tipo I contendo 2 mL de água para injeção.

O produto completamente reconstituído parecerá claro ou levemente opaco e pode apresentar algumas bolhas pequenas ou espuma ao redor da borda do frasco-ampola.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**Posologia para Asma Alérgica**

A dose e frequência apropriadas de Xolair® são determinadas pelo nível sérico basal de imunoglobulina E (IgE) (UI/mL), medido antes do início do tratamento, e pelo peso corpóreo (kg). Antes da dose inicial, pacientes devem ter seu nível de IgE determinado por qualquer dosagem sérica de IgE total para determinação da dose. Com base nestas medidas, 75 a 600 mg de Xolair® em 1 a 4 injeções devem ser necessários para cada administração. Veja a Tabela 4 para conversões e as Tabelas 5 e 6 para a determinação das doses em crianças (de 6 anos a menos que 12 anos de idade) e em adultos e adolescentes (12 anos de idade ou mais). Para doses de 225, 375 ou 525 mg, metade da dose de Xolair® 150 mg (75 mg), equivalente a 0,6 mL da solução preparada, deve ser utilizada para completar a dose recomendada.

Pacientes cujo nível basal de IgE ou peso corpóreo em kg estiverem fora dos limites da tabela de dose, não devem receber Xolair®.

Apenas para administração subcutânea. Não deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

Tabela - 4 Conversão de dose para número de frascos-ampola, número de injeções e volume total de injeção para cada administração

Dose (mg)	Número de frascos-ampola	Número de injeções	Volume total de injeção (mL)
75	0,5	1	0,6
150 ^a	1	1	1,2
225	1,5	2	1,8
300	2	2	2,4
375	2,5	3	3,0
450	3	3	3,6
525	3,5	4	4,2
600	4	4	4,8

^a 1,2 mL = volume máximo fornecido por frasco-ampola (Xolair® 150 mg)

Duração do tratamento, monitoramento e ajustes de dose

Em estudos clínicos, houve reduções nos eventos de exacerbação da asma e no uso de medicação de resgate, com melhora nos índices de sintomas, durante as primeiras 16 semanas de tratamento. São necessárias, no mínimo, doze semanas de tratamento para avaliar adequadamente se o paciente está respondendo ou não a Xolair®.

Xolair® é destinado a um tratamento de longa duração. A descontinuação geralmente resulta em retorno a elevados níveis de IgE livre e sintomas associados.

Os níveis totais de IgE permanecem elevados durante o tratamento e por até um ano após a descontinuação do tratamento; portanto, o reteste do nível de IgE durante o tratamento com Xolair® não pode ser usado como um guia de determinação da dose. A determinação da dose após interrupções menores que um ano no tratamento deve ser baseada no nível sérico de IgE obtido para definição da dose inicial. Níveis séricos de IgE total podem ser retestados para a determinação de dose se o tratamento com Xolair® tiver sido interrompido por um ano ou mais.

As doses devem ser ajustadas por mudanças significantes no peso corpóreo (veja Tabelas 5 e 6).

Tabela - 5 ADMINISTRAÇÃO A CADA 4 SEMANAS. Doses de Xolair® (mg por dose) administradas por injeção subcutânea a cada 4 semanas

Nível de IgE basal (UI/mL)	Peso corpóreo (kg)									
	≥ 20–25	> 25–30	> 30–40	> 40–50	> 50–60	> 60–70	> 70–80	> 80–90	> 90–125	> 125–150
≥ 30–100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100–200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
> 200–300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
> 300–400	225	225	300	450	450	450	600	600		
> 400–500	225	300	450	450	600	600				
> 500–600	300	300	450	600	600					
> 600–700	300		450	600						

Administração a cada duas semanas:
Veja Tabela 3

Tabela - 6 ADMINISTRAÇÃO A CADA 2 SEMANAS. Doses de Xolair® (mg por dose) administradas por injeção subcutânea a cada 2 semanas

Nível de IgE basal (UI/mL)	Peso corpóreo (kg)									
	≥ 20–25	> 25–30	> 30–40	> 40–50	> 50–60	> 60–70	> 70–80	> 80–90	> 90–125	> 125–150
≥ 30–100	Administração a cada 4 semanas: veja Tabela 2									
> 100–200										
> 200–300										375
> 300–400									450	525
> 400–500							375	375	525	600
> 500–600						375	450	450	600	
> 600–700		225				375	450	450	525	
> 700–800	225	225	300	375	450	450	525	600		
> 800–900	225	225	300	375	450	525	600			
> 900–1000	225	300	375	450	525	600				
> 1000–1100	225	300	375	450	600	NÃO ADMINISTRAR – não há dados disponíveis para recomendação de dose				
> 1100–1200	300	300	450	525	600					
> 1200–1300	300	375	450	525						
> 1300–1500	300	375	525	600						

Dosagem para Urticária Crônica Espontânea (UCE)

A dose recomendada é 300 mg (duas injeções por aplicação) a cada quatro semanas.

Os médicos responsáveis pela prescrição são aconselhados a reavaliar periodicamente a necessidade de continuação da terapia. A experiência dos ensaios clínicos de longa duração para esta indicação é limitada.

Populações especiais

Insuficiência renal ou hepática

Os efeitos da função renal ou hepática sobre a farmacocinética de Xolair® não foram estudados. Uma vez que o *clearance* de omalizumabe em doses clínicas é dominado pelo sistema reticular endotelial (SRE), é improvável que seja alterado pela insuficiência renal ou hepática. Embora nenhum ajuste de dose particular seja recomendado, Xolair® deve ser administrado com cautela nestes pacientes (veja “5. Advertências e Precauções”).

Pacientes pediátricos

Em asma alérgica, a segurança e a eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com idade abaixo de 6 anos e, portanto, Xolair® não é recomendado para estes pacientes.

Em relação à urticária crônica espontânea, a segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas em pacientes pediátricos abaixo de 12 anos de idade.

Pacientes idosos

Os dados disponíveis são limitados para o uso de Xolair® em pacientes com mais de 65 anos, mas não há evidências que pacientes idosos requeiram uma dosagem diferente do que pacientes adultos jovens.

Recomendação ao administrador

Apenas para administração subcutânea. Não administrar pelas vias intravenosa ou intramuscular.

Instruções para uso e manuseio

Xolair® 150 mg pó para solução injetável é fornecido em um frasco-ampola de dose única e não contém preservativos antibacterianos. A estabilidade físico-química do produto reconstituído foi demonstrada por 8 horas entre 2 e 8°C e por 4 horas a 30°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente após a reconstituição. Se não for usado imediatamente, o tempo de armazenagem e as condições antes do uso são de responsabilidade do usuário, e normalmente, não deveria durar mais do que 8 horas entre 2 e 8°C, a menos que a reconstituição tenha sido feita em um ambiente sob condições assépticas controladas e validadas. Xolair® reconstituído contém 125 mg/mL de omalizumabe (150 mg em 1,2 mL).

Qualquer outro solvente que não seja água para infusão pode levar a uma osmolaridade muito elevada, inaceitável. A mistura com outros fármacos pode aumentar o volume a ser injetado de tal forma que efeitos colaterais como dor no local da aplicação e interações farmacológicas não podem ser evitados.

O produto liofilizado demora 15 a 20 minutos para dissolver, no entanto, em alguns casos, pode demorar mais. O produto completamente reconstituído parecerá claro ou levemente opaco e pode apresentar algumas bolhas pequenas ou espuma ao redor da borda do frasco-ampola. Como o produto reconstituído é um pouco viscoso, deve-se ter o cuidado de **RETIRAR TODO O PRODUTO** do frasco-ampola antes de expulsar qualquer ar ou excesso de solução da seringa com o objetivo de se obter o total de 1,2 mL da dose.

Preparação de Xolair® para administração subcutânea, seguir as instruções abaixo:

Xolair® 150 mg – frasco-ampola

1. Aspire 1,4 mL de água para injeção da ampola para a seringa equipada com uma agulha 40x12 (ou 1,20x40) para aspiração do diluente.
2. Com o frasco-ampola colocado na posição vertical em uma superfície plana, insira a agulha e transfira a água para injeção para o frasco-ampola de omalizumabe usando as técnicas assépticas padrão, **orientando a água para injeção diretamente sobre o pó**.
3. Mantendo o frasco-ampola na posição vertical, gire-o vigorosamente (não agitar) por 1 minuto aproximadamente para umedecer o pó uniformemente.
4. Para auxiliar na dissolução após completar o passo 3, gire suavemente o frasco-ampola na posição vertical por 5 a 10 segundos, aproximadamente a cada 5 minutos, para dissolver qualquer sólido remanescente.
* Note que em alguns casos pode demorar mais do que 20 minutos para o pó dissolver completamente. Se este for o caso, repita o passo 4 até que não haja partículas visíveis na forma de gel na solução.
Quando o produto estiver completamente dissolvido, não deve haver partículas visíveis na forma de gel na solução. É aceitável ter pequenas bolhas ou espuma ao redor da borda do frasco-ampola. O produto reconstituído parecerá claro ou levemente opaco. Não use se partículas estranhas estiverem presentes.
5. Inverta o frasco-ampola por 15 segundos para permitir que a solução escorra em direção à tampa. Usando uma nova seringa de 3 mL equipada com uma agulha 40x12 (ou 1,20x12), insira a agulha no frasco-ampola invertido. Posicione a ponta da agulha na tampa do frasco-ampola bem no fundo da solução enquanto estiver aspirando a solução para a seringa. Antes de remover a agulha do frasco-ampola, puxe todo o êmbolo para trás até o final da extremidade do cilindro da seringa para **remover toda a solução** do frasco-ampola invertido.
6. Substitua a agulha 40x12 (ou 1,20x40) por uma agulha 13x4,5 (ou 0,45x13) para injeção subcutânea.
7. Expulse o ar, bolhas grandes e qualquer excesso de solução para obter a dose recomendada de 1,2 mL. Uma fina camada de pequenas bolhas pode permanecer na parte de cima da solução na seringa. Como a solução é levemente viscosa, a injeção pode demorar 5-10 segundos para administração. O frasco-ampola fornece 1,2 mL (150 mg) de Xolair®.
8. As injeções são administradas subcutaneamente na região deltoide do braço ou na coxa, evitando os locais com lesões de urticária.

Precauções especiais para descarte

Qualquer quantidade de produto não utilizada ou material desperdiçado devem ser descartados de acordo com as normas locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Asma Alérgica

Resumo sobre o perfil de segurança

Durante os estudos clínicos com pacientes adultos e adolescentes de 12 anos de idade ou mais, as reações adversas mais comuns foram cefaleias e reações no local de injeção, incluindo dor no local de injeção, edema, eritema, prurido. Em estudos clínicos com pacientes de 6 a < 12 anos de idade, as reações adversas mais comuns relatadas foram dor de cabeça, pirexia e dor na parte superior do abdômen. Quanto à gravidade, na sua maioria, as reações foram de leves a moderadas.

Tabela com o resumo das reações adversas em estudos clínicos

A Tabela 7 lista as reações adversas registradas em estudos clínicos na população total de segurança em asma alérgica tratada com Xolair® por classe de órgão, sistema e por frequência. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($> 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela - 7 Reações adversas em estudos clínicos

Infecções e infestações	
Incomum	Faringite
Rara	Infecções parasitárias
Doenças do sistema imunológico	
Raras	Reação anafilática e outras condições alérgicas, desenvolvimento de anticorpos antimedicação (anti-omalizumabe)
Doenças do sistema nervoso	
Comum	Cefaleia**
Incomuns	Vertigem, sonolência, parestesia, síncope
Doenças vasculares	
Incomuns	Hipotensão postural, rubor
Doenças respiratórias, torácicas e mediastinais	
Incomuns	Tosse, broncoespasmo alérgico
Rara	Laringoedema
Doenças gastrointestinais	
Comum	Dor na parte superior do abdômen*
Incomuns	Náusea, diarreia, sinais e sintomas dispépticos
Doenças de pele e tecidos subcutâneos	
Incomuns	Urticária, <i>rash</i> , prurido, fotossensibilidade
Rara	Angioedema
Doenças gerais e condições do local de administração	
Muito comum	Pirexia*
Comuns	Reações no local da injeção tais como dor, eritema, prurido, edema
Incomuns	Aumento de peso, fadiga, edema nos braços, sintomas de gripe

* Em crianças de 6 a < 12 anos de idade

** Muito comum em crianças de 6 a < 12 anos de idade

As frequências de reações adversas no grupo de pacientes em tratamento ativo foram muito similares àquelas observadas no grupo controle.

Lista de reações adversas ao medicamento de relatos espontâneos pós-comercialização

As reações a seguir foram identificadas através de relatos espontâneos:

- **Distúrbios do sistema imunológico** (veja “5. Advertências e Precauções”): anafilaxia e reações anafilactoides foram reportadas após a primeira administração e administrações subsequentes e doença do soro.
- **Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos:** alopecia.

- **Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático:** trombocitopenia idiopática grave.
- **Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:** aneúsmo granulomatosa alérgica (por ex: Síndrome de *Churg-Strauss*).
- **Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conectivos:** artralgia, mialgia e inchaço das articulações.

Urticária Crônica Espontânea (UCE)

Resumo do perfil de segurança

A segurança e a tolerabilidade de omalizumabe foram investigadas nas doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg a cada quatro semanas em 975 pacientes com UCE, dos quais 242 receberam placebo. 733 pacientes foram tratados com omalizumabe por até 12 semanas e 490 pacientes por até 24 semanas. 412 pacientes foram tratados por até 12 semanas e 333 pacientes foram tratados por até 24 semanas na dose recomendada de 300 mg.

Durante estudos clínicos com pacientes adultos e adolescentes (12 anos de idade ou mais), as reações adversas mais frequentemente relatadas e observadas foram cefaleia e nasofaringite.

Resumo tabulado de reações adversas provenientes de estudos clínicos com a dose recomendada (300 mg)

As reações adversas (eventos que ocorrem em $\geq 1\%$ dos pacientes em qualquer grupo de tratamento e $\geq 2\%$ mais frequentemente em qualquer grupo de tratamento com omalizumabe do que no grupo com placebo após revisão médica) relatadas com a dose recomendada (300 mg) nos três estudos de Fase III agrupados são listadas por classe de sistema de órgãos do MedDRA (Tabela 8). As reações adversas são classificadas por frequência em cada classe de sistema de órgãos, com as reações mais frequentes listadas primeiro. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa tem como base a convenção a seguir (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela - 8 Reações adversas provenientes do banco de dados agrupados de segurança sobre UCE (do dia 1 até a semana 12) com as doses recomendadas

Reações adversas (por termo preferencial do MedDRA)	Estudos de omalizumabe Q4881g, Q4882g e Q4883g Agrupados		Categoria de frequência
	Placebo N=242	300 mg N=412	
Infecções e infestações			
Nasofaringite	17 (7,0%)	27 (6,6%)	Comum
Sinusite	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Comum
Infecção viral do trato respiratório superior	0	2 (0,5%)	Incomum
Distúrbios do sistema nervoso			
Cefaleia	7 (2,9%)	26 (6,3%)	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Artralgia	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Comum

Outros eventos relatados a qualquer momento durante o período de tratamento do dia 1 até a semana 24 (estudos Q4881g e Q4883g) que atenderam aos critérios de reações adversas: Infecções e infestações: infecções do trato respiratório superior (placebo 3,1%; 300 mg 5,7%), infecção do trato urinário (placebo 1,8%; 300 mg 2,4%).

Distúrbios do sistema nervoso: cefaleia sinusal (placebo 0%; 300 mg 0,3%).

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: mialgia (placebo 0%; 300 mg 0,9%), dor nas extremidades (placebo 0%; 300 mg 0,9%), dor musculoesquelética (placebo 0%; 300 mg 0,9%).

Distúrbios gerais e condições no local de administração: pirexia (placebo 1,2%; 300 mg 0,9%).

Reações no local da injeção: Durante os estudos, reações no local da injeção ocorreram em mais pacientes tratados com omalizumabe do que pacientes tratados com placebo (2,7% com 300 mg; 0,8% com placebo). As reações incluíram: inchaço, eritema, dor, hematoma, coceira, sangramento e urticária.

Descrição dos aspectos de segurança de interesse especial referentes às indicações de asma alérgica e UCE

Nenhum dado relevante que exigiria uma modificação nas seções a seguir foi obtido em estudos clínicos sobre UCE.

Anafilaxia

Em relatos pós-comercialização, a frequência de anafilaxia em pacientes expostos ao uso de Xolair[®] foi estimada em 0,2%, com base em um número total de reações anafiláticas observadas a partir de uma exposição estimada de mais de 500.000 pacientes-ano.

O histórico de anafilaxia relacionado com omalizumabe pode ser um fator de risco para anafilaxia após a administração de Xolair[®].

Neoplasias

Durante os estudos clínicos iniciais em adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, houve um desequilíbrio numérico nos cânceres originados no grupo ativo de tratamento em comparação com o grupo controle. O número de casos observados foi incomum (< 1/100) em ambos os grupos. Em um estudo observacional subsequente, comparando 5.007 pacientes tratados com Xolair[®] e 2.829 pacientes não tratados com Xolair[®], acompanhados por 5 anos, a taxa de incidência de neoplasias primárias por 1.000 pacientes-ano, foi de 16,01 (295/18.426 pacientes-ano) e 19,07 (190/9.963 pacientes-anos), respectivamente, o qual não indica um aumento no risco de neoplasias (razão de incidência 0,84; 0,62 - 1,13, intervalo de confiança de 95%). Em uma análise adicional de um estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, incluindo 4.254 pacientes utilizando Xolair[®] e 3.178 pacientes utilizando placebo, o tratamento com Xolair[®] não foi associado com aumento no risco de neoplasias, baseado nas taxas de incidência por 1.000 pacientes-ano de 4,14 (14/3.382 pacientes-ano) para os pacientes tratados com Xolair[®] e 4,45 (11/2.474 pacientes-ano) para os pacientes que utilizaram placebo (taxa de incidência 0,93; 0,39–2,27, intervalo de confiança de 95%). A taxa de incidência geral de neoplasia observada no programa de estudo clínico de Xolair[®] foi comparável com a relatada na população em geral.

Não houve casos de neoplasia nos estudos clínicos com o grupo de 6 a < 12 anos de idade com omalizumabe; houve um único caso de neoplasia no grupo controle.

Eventos arteriais tromboembólicos (EAT)

Em estudos clínicos controlados e durante a análise interina de um estudo observacional, um desequilíbrio numérico de EATs foi observado. EAT inclui acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, infarto do miocárdio, angina instável e morte cardiovascular (incluindo morte por causas desconhecidas). Na análise final do estudo observacional, a taxa de EAT por 1.000 pacientes-ano foi de 7,52 (115/15.286 pacientes-ano) para os pacientes tratados com Xolair[®] e 5,12 (51/9.963 pacientes-ano) para os pacientes-controle. Em uma análise controlada multivariada para os valores basais dos fatores de riscos cardiovasculares, a taxa de risco foi 1,32 (0,91–1,91, intervalo de confiança de 95%). Em uma nova análise do conjunto de ensaios clínicos, incluindo todos os estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados de 8 semanas de duração ou mais, a taxa de EAT por 1.000 pacientes-ano foi de 2,69 (5/1.856 pacientes-ano) para os pacientes tratados com Xolair[®] e 2,38 (4/1.680 pacientes-ano) para os pacientes utilizando placebo (taxa de incidência 1,13; 0,24–5,71, intervalo de confiança de 95%).

Plaquetas

Nos estudos clínicos, poucos pacientes tiveram contagem de plaquetas abaixo do limite inferior do nível normal de laboratório. Nenhuma destas mudanças foi associada a episódios de sangramento ou a uma diminuição de hemoglobina. Nenhum padrão de redução persistente na contagem plaquetária tem sido reportado em humanos (pacientes acima de 6 anos de idade), como foi observado em primatas não humanos (veja “Dados de segurança não clínicos”).

Infecções parasitárias

Em pacientes com alto risco crônico de infecção helmíntica, um estudo placebo-controlado mostrou um pequeno aumento na taxa de infecção com omalizumabe, a qual não foi estatisticamente significativa. O curso, gravidade e resposta ao tratamento da infecção permaneceram inalterados (veja “5. Advertências e Precauções”).

Atenção: este produto é medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de superdose foi reportado. A dose máxima tolerada de Xolair[®] não foi determinada. Doses únicas intravenosas de até 4.000 mg (ou 4 g) foram administradas em pacientes sem evidência de dose limite de toxicidade. A dose cumulativa mais alta administrada para pacientes foi 44.000 mg (ou 44 g) durante um período acima de 20 semanas e esta dose não resultou em qualquer efeito adverso agudo.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.0983

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90 – São Paulo – SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça.

[®] = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 14/12/2015.



CDS 22.07.15
2015-PSB/GLC-0739-s
VPS8

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/01/2013	0039375/13-4	PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/01/2013	0039375/13-4	PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/01/2013	NA	VP3	- 150 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC + AMP VD INC DIL x 2 ML
							- Advertências e precauções - Reações adversas	VPS3	
06/03/2014	0162511/14-0	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	0162511/14-0	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	- Dizeres legais	VP4	- 150 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC + AMP VD INC DIL x 2 ML
							- Dizeres legais	VPS4	
11/04/2014	0277591/14-3	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2014	0277591/14-3	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2014	NA	VP5	- 150 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC + AMP VD INC DIL x 2 ML
							- Características farmacológicas - Advertências e precauções	VPS5	
20/08/2015	0743416/15-2	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/08/2015	0743416/15-2	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/08/2015	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP6	- 150 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC + AMP VD INC DIL x 2 ML
							- Reações adversas	VPS6	

Xolair / Pó para solução injetável / 150 mg

26/08/2015	0758444/15-0	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2012	0826616/12-6	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	24/08/2015	NA	VP7	- 150 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC + AMP VD INC DIL x 2 ML
							- Posologia e administração	VPS7	
15/12/2015	NA	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/10/2013	0844042/13-5	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	14/12/2015	- Para quê este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento?	VP8	- 150 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC + AMP VD INC DIL x 2 ML
							- Indicações - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS8	

Xolair / Pó para solução injetável / 150 mg