NOVARTIS

XOLAIR®
omalizumabe

APRESENTAÇÕES
Xolair® 150 mg/mL solução injetável – Embalagem contendo 1 seringa preenchida contendo 1 mL de solução injetável.
Xolair® 75 mg/0,5mL solução injetável – Embalagem contendo 1 seringa preenchida contendo 0,5 mL de solução injetável.

VIA SUBCUTÂNEA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS (ASMA ALÉRGICA)
USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS (RINOSSINUSITE CRÔNICA COM PÓLIPO NASAL - RSCcPN)
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS (URTICÁRIA CRÔNICA ESPONTÂNEA)

COMPOSIÇÃO
Xolair® 150 mg\mL solução injetável:
Cada seringa preenchida de Xolair® contém 150 mg de omalizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado fabricado a partir de uma linhagem de células de mamíferos.
Xolair® 75 mg\0,5mL solução injetável:
Cada seringa preenchida de Xolair® contém 75 mg de omalizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado fabricado a partir de uma linhagem de células de mamíferos.
Excipientes: cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monoidratado, histidina, polissorbato 20 e água para injetáveis.

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.

Rinossinusite Crônica com Pólipo Nasal (RSCcPN)
Xolair é indicado como tratamento complementar com corticosteróides intranasais para o tratamento da rinossinusite crônica grave com pólipo nasal em pacientes adultos (acima de 18 anos) nos quais o tratamento com corticosteróides intranasais não promove o controle adequado da doença.

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 significantemente 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 significante 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 beta$_2$-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 significantemente 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 beta$_2$-agonistas de longa ação inalatórios (39%) e corticosteroides nasais (17%).
Os objetivos co-primários 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 ≥ 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 ≥ 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: VEF_1 40-80% do previsto) e baixo controle dos sintomas de asma apesar de receber > 1000 microgramas de dipropionato de beclometasona (ou equivalente) além de beta$_2$-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 beta$_2$-agonistas de longa ação. Xolair® subcutâneo ou placebo foram administrados como terapia adicional a > 1000 microgramas de dipropionato de beclometasona (ou equivalente) mais beta$_2$-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 objetivo primário. 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 significantemente 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 da asma. 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 beta$_2$-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 foram seguidas 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. (intravenoso)) 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 VEF_1 > 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 significante na taxa de exacerbações de asma independente do uso concomitante de beta$_2$-agonista de longa duração no nível basal quando comparados com os pacientes que receberam placebo, representando uma redução de 45% para os usuários do beta$_2$-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 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 significantemente 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 VEF_1 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®.

Rinossinusite Crônica com Pólipo Nasal (RSCcPN)
A segurança e eficácia de Xolair foram avaliadas em dois ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, controlados por placebo que envolveram pacientes com Rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) (estudo 1, N = 138; estudo 2, N = 127). Os pacientes receberam Xolair ou placebo por via subcutânea a cada 2 ou 4 semanas, com dosagem e frequência de acordo com as Tabelas 6 e 7 (ver seção 8. Regime de dosagem e administração). Todos os pacientes receberam terapia intranasal com mometasona ao longo do estudo. Cirurgia sino-nasal prévia ou o uso prévio de corticosteroide sistêmico não foram necessários para inclusão nos estudos. Os pacientes receberam Xolair ou placebo por 24 semanas, seguidos por um período de acompanhamento de 4 semanas. Dados demográficos e características basais, incluindo comorbidades alérgicas, estão descritos na Tabela 1 [13].

Tabela 1 - Dados demográficos e características basais de estudos de Pólipo Nasal

Parâmetros	**Pólipo Nasal estudo 1 N=138**	**Pólipo Nasal estudo 2 N=127**
Idade média (anos) (DP)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% Masculina	63,8	65,4
Pacientes com uso sistêmico de corticosteróide no ano anterior (%)	18,8	26,0
Escore médio de Pólipo Nasal (NPS)* bilateral endoscópia, faixa 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Escore médio de Congestão Nasal (NCS)* (DP), faixa 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Escore médio de olfato* (DP) faixa 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Escore total médio de SNOT-22 * (DP) faixa 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Média dos eosinófilos sanguíneos (células/µL) (DP)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
Média total IgE IU/mL (DP)	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
Doença respiratória exacerbada pela aspirina (%)	19,6	35,4
Rinite alérgica	43,5	42,5

DP= Desvio padrão; NPS= *nasal polyp score*; NCS= *nasal congestion score*; SNOT-22=Questionário de Teste de Resultado Sino-Nasal 22; IgE = Imunoglobulina E; UI=unidades internacionais. Para NPS, NCS, pontuação de olfato, gostejamento pós-nasal, coriza e SNOT-22, pontuações mais alta indicam maior gravidade da doença.

Os desfechos co-primários foram a pontuação de pólipo nasal bilateral (NPS) e pontuação média diária de congestão nasal (NCS) na semana 24. O NPS foi medido por endoscopia na linha de base e nos pontos de tempo pré-especificados e pontuados (intervalo 0-4 por narina) para um NPS total (0-8). A congestão nasal foi medida por um NCS diário (0-3. Foi necessário que os pacientes apresentassem NPS ≥ 5 e média semanal de NCS> 1 antes da randomização, apesar do uso de mometasona intranasal. A NPS média no início do estudo foi equilibrada entre os dois grupos de tratamento em ambos os estudos [13].

Em ambos os estudos de pólipos nasais 1 e 2, os pacientes que receberam Xolair tiveram uma melhora estatisticamente significativa maior da linha de base na semana 24 no NPS e Média semanal de NCS do que os pacientes que receberam placebo. Os resultados do Estudo 1 e 2 para pólipos nasais são mostrados na Tabela 2 [13].

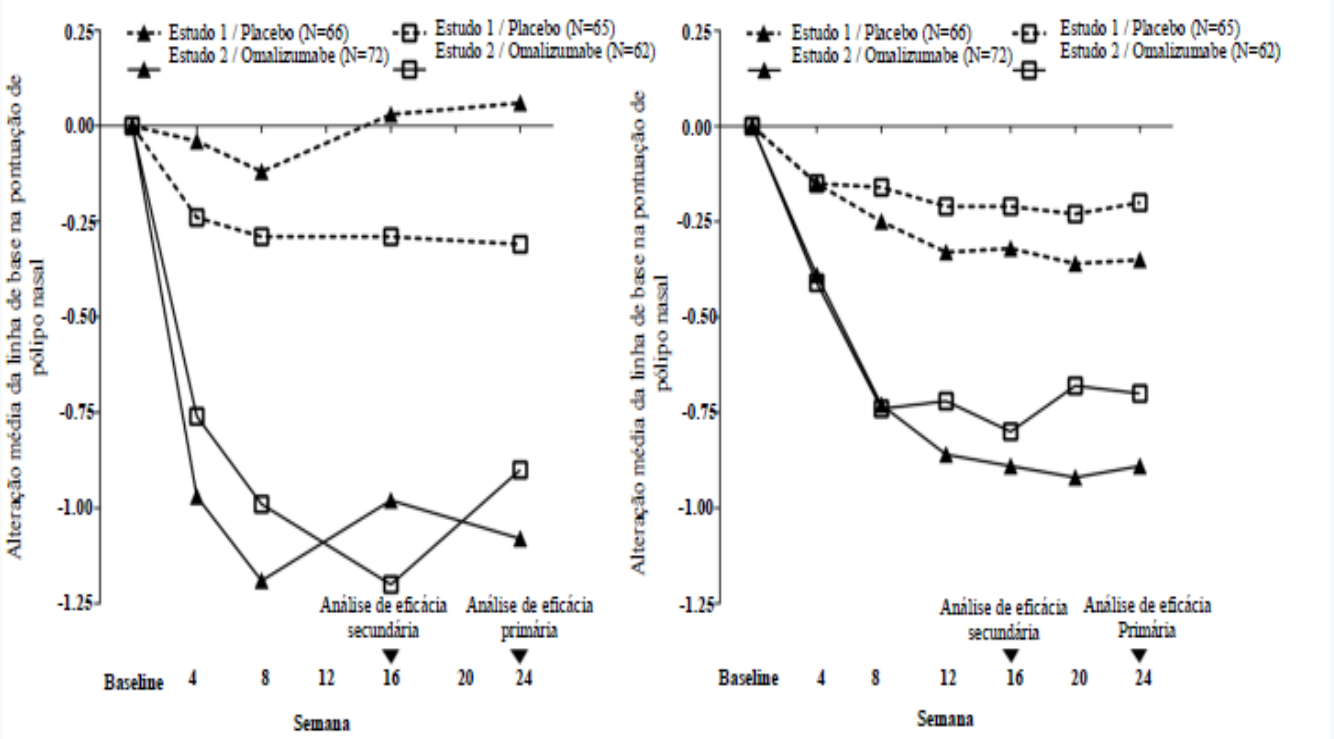
As maiores diferenças no NPS e NCS no grupo Xolair em comparação com o grupo placebo foram observadas desde a primeira avaliação na Semana 4 em ambos os estudos, conforme mostrado na Figura 1. A diferença através da média dos mínimos quadrados na alteração da linha de base na Semana 4 no NPS em Xolair em comparação com placebo foi de -0,92 (IC de 95% CI: -1,37, -0,48) no estudo 1 e -0,52 (IC de 95% CI: -0,94, -0,11) em estudo 2. A diferença através da média dos mínimos quadrados na mudança da linha de base na Semana 4 em NCS em Xolair em comparação com o placebo foi de -0,25 (IC de 95% IC: -0,46, -0,04) no estudo 1 e -0,26 (IC de 95% IC: -0,45, - 0,07) no estudo 2. No entanto, os testes estatísticos neste momento não foram pré-especificados [13].

Tabela 2 - Alteração da linha de base na semana 24 nas pontuações clínicas do estudo de pólipo nasal 1, estudo de pólipo nasal 2 e dados agrupados

	Estudo de Pólipo Nasal 1		**Estudo de Pólipo Nasal 2**		**Resultados dos dados agrupados de Pólipo Nasal**	
	Placebo	**Xolair**	**Placebo**	**Xolair**	**Placebo**	**Xolair**
N	66	72	65	62	131	134
Pontuação de Pólipo Nasal (NPS)						
Média da linha de base	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
LS mudança média na semana 24	0,006	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
IC 95% para diferença	-1,14 (-1,59, -0,69)		-0,59 (-1,05 -0,12)		-0,86 (-1,18, -0,54)	
p-value	<0,0001		0,0140		<0,0001	
Média de 7 dias de Escore de Congestão Nasal (NCS)						
Média da linha de base	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
LS mudança média na semana 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
IC 95% para diferença	-0,55 (-0,84, -0,25)		-0,50 (-0,80, -0,19)		-0,52 (-0,73, -0,31)	
p-value	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Média da linha de base	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
LS mudança média na semana 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Diferença (95%)	-1,91 (-2,85, -0,96)		-2,09 (-3,00, -1,18)		-1,98 (-2,63, -1,33)	
p-value	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Média da linha de base	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
LS mudança média na semana 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Diferença (95%)	-16,12 (-21,86 -10,38)		-15,04 (-21,26, -8,82)		-15,36 (-19,57 -11,16)	
p-value (MID = 8,9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Média da linha de base	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
LS mudança média na semana 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Diferença (95%)	3,81 (1,38, 6,24)		3,86 (1,57, 6,15)		3,84 (2,17, 5,51)	
p-value	0,0024		0,0011		<0,0001	

LS= *least-square*; IC = intervalo de confiança; TNSS = Pontuação total de sintoma nasal - *Total nasal symptom score*; SNOT-22 = *Sino-Nasal Outcome Test 22 Questionnaire*; UPSIT = *University of Pennsylvania Smell Identification Test*; MID = *minimal important difference*.

Figura 1 - Alteração média da linha de base na pontuação de congestão nasal (NCS) e alteração média da linha de base na pontuação do pólipo nasal (NPS) por grupo de tratamento no estudo de pólipo nasal 1 e estudo de pólipo nasal 2



Em uma análise agrupada pré-especificada de tratamento de resgate (corticosteroides sistêmicos por ≥ 3 dias consecutivos ou polipectomia nasal) durante o período de tratamento de 24 semanas, a proporção de pacientes que requerem tratamento de resgate foi menor com Xolair em comparação com placebo (2,3% versus 6,2%, respectivamente). A razão de chances de ter feito o tratamento de resgate com Xolair em comparação com o placebo foi de 0,38 (IC de 95%: 0,10, 1,49). Não houve cirurgias sino-nasais relatadas em nenhum dos estudos [13].

A segurança e eficácia a longo prazo de Xolair em pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais que participaram dos estudos 1 e 2 foram avaliadas em um estudo de extensão aberto. Os dados de eficácia deste estudo sugerem que o benefício clínico fornecido na Semana 24 foi sustentado até a Semana 52. Os dados de segurança foram globalmente consistentes com o perfil de segurança conhecido de Xolair [14].

Urticária Crônica Espontânea (UCE)

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) [11].

Tabela - 3 Desfechos de Eficácia

Alteração da linha de base 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 linha de base) no escore da intensidade da coceira semanal (ISS) até a semana 12	
Alteração da linha de base 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	Desfechos secundários nos três estudos Q4881g, Q4882g e Q4883g
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 linha de base no escore de número de lesões de urticária semanal na semana 12	
Alteração da linha de base 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 linha de base até a semana 12 no escore de intensidade da coceira semanal) ou a vários desfechos secundários. Essa dose foi considerada sem eficácia e, consequentemente, não será mais apresentada [11].

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 4) [11].

Tabela - 4 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 Linha de base Realizada) foi usada para imputar dados ausentes.

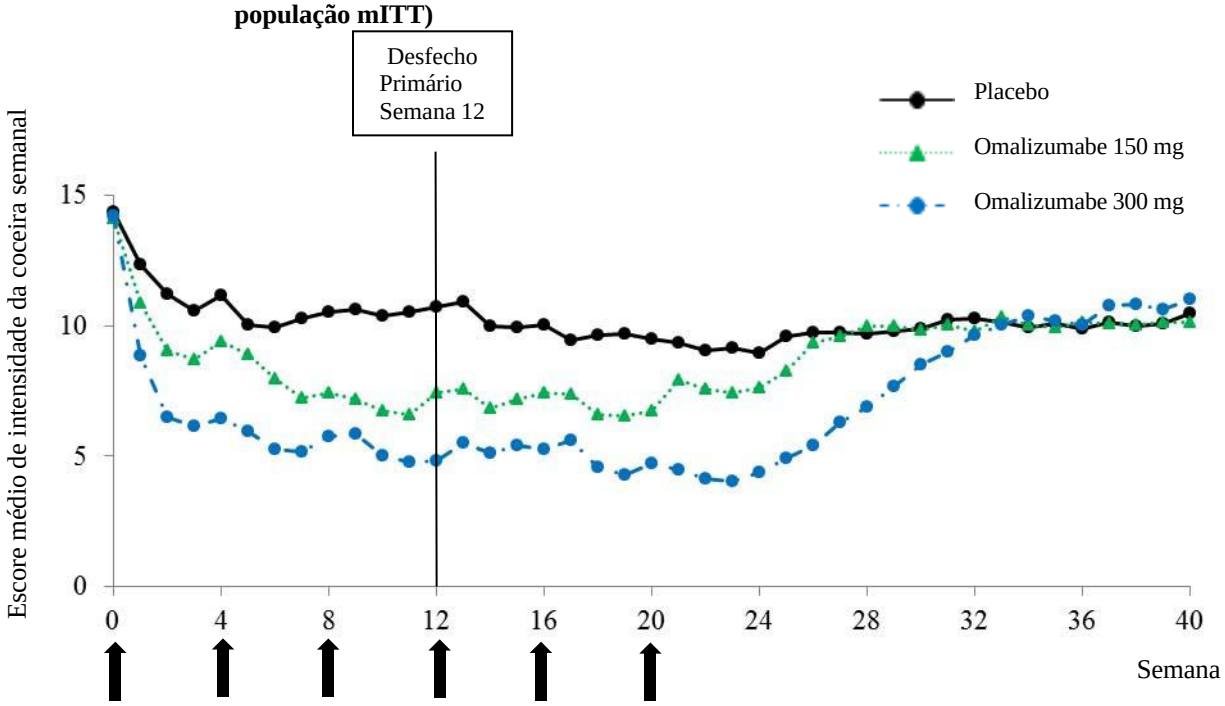
[1] A média de MQ foi estimada por meio de um modelo ANCOVA. Os estratos foram pontuação de intensidade da coceira semanal na linha de base (< 13 vs. ≥ 13) e peso na linha de base (< 80 kg vs. ≥ 80 kg).

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

A Figura 2 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 linha de base [11].

Figura - 2 Escore médio de intensidade da coceira semanal no decorrer do tempo, Estudo Q4881g (BOCF, população mITT)



Omalizumabe ou placebo administrado

BOCF = observação de linha de base 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

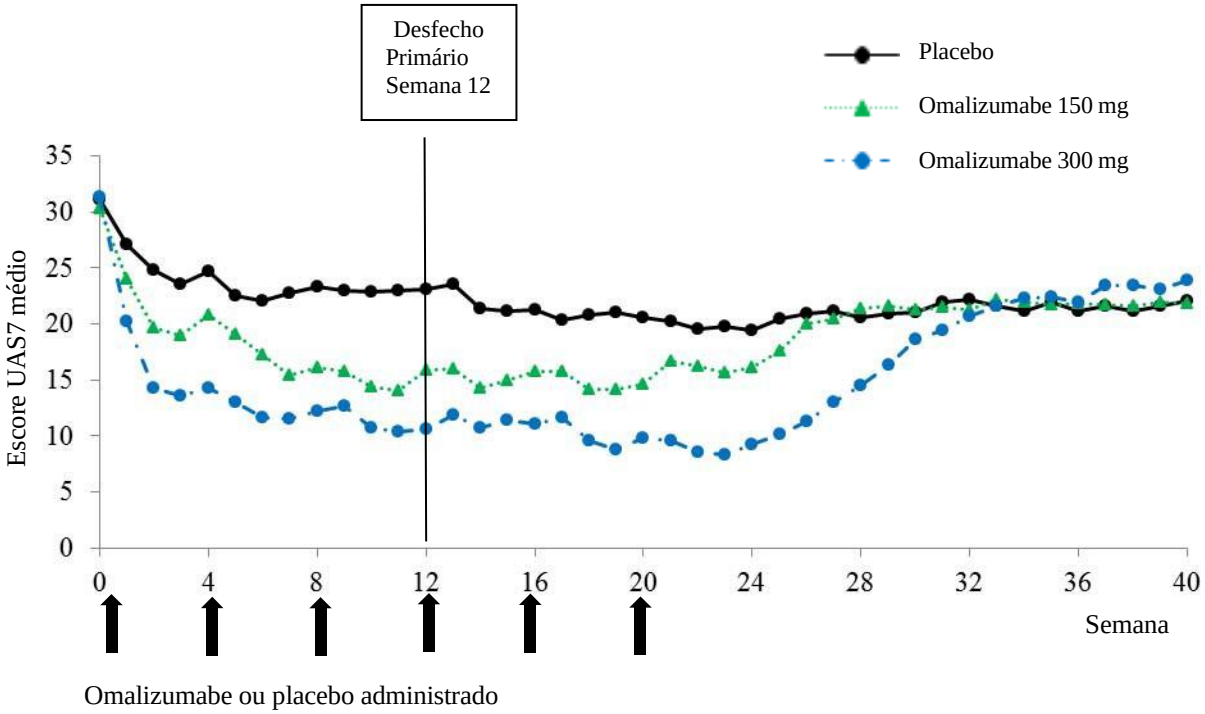
Nos estudos Q4881g e Q4882g, os tempos para se obter uma MID de 5 pontos no escore de intensidade da coceira semanal foram estatisticamente menores de forma significativa para os pacientes no grupo de tratamento com 300 mg, em comparação com grupos de placebo com valor p < 0,0001. Um tempo menor também 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 [11].

Alteração da linha de base 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 linha de base 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 3 mostra o UAS7 médio no decorrer do tempo no estudo Q4881g, exibindo uma diminuição significativa em relação à linha de base 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 3 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 linha de base [11].

Figura - 3 UAS7 médio no decorrer do tempo, Estudo Q4881g (BOCF, população mITT)

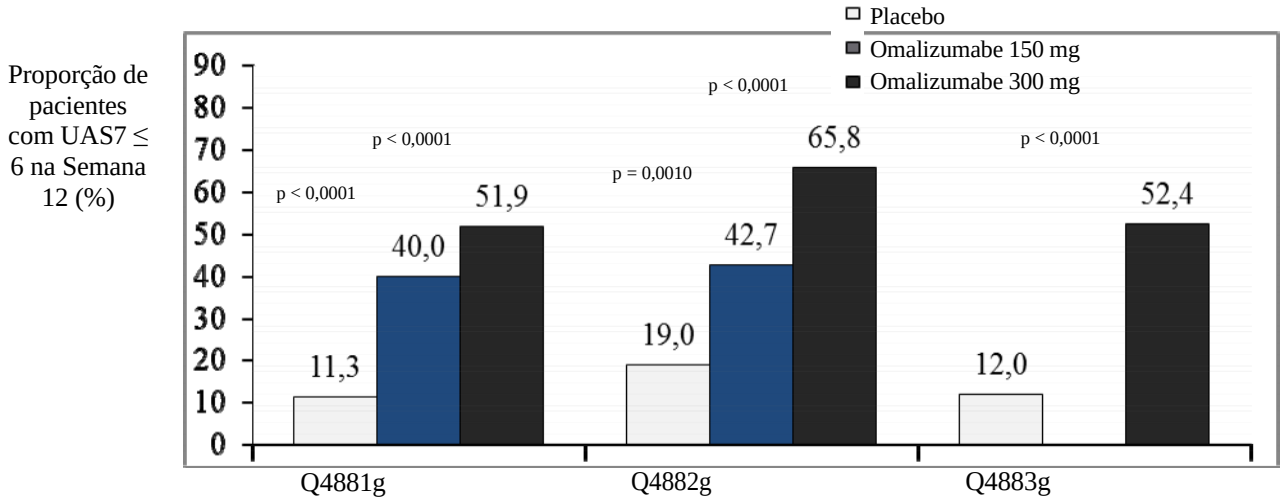


BOCF = observação de linha de base realizada; *mITT* = população de intenção de tratamento modificada; *UAS7* = escore de atividade da urticária durante 7 dias.

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 40a 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 4. 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 a 43%; p ≤ 0.001) em comparação com o placebo [12].

Figura - 4 **Proporção de pacientes com UAS7 ≤ 6 na semana 12, Estudos Q4881g, Q4882g e Q4883g**



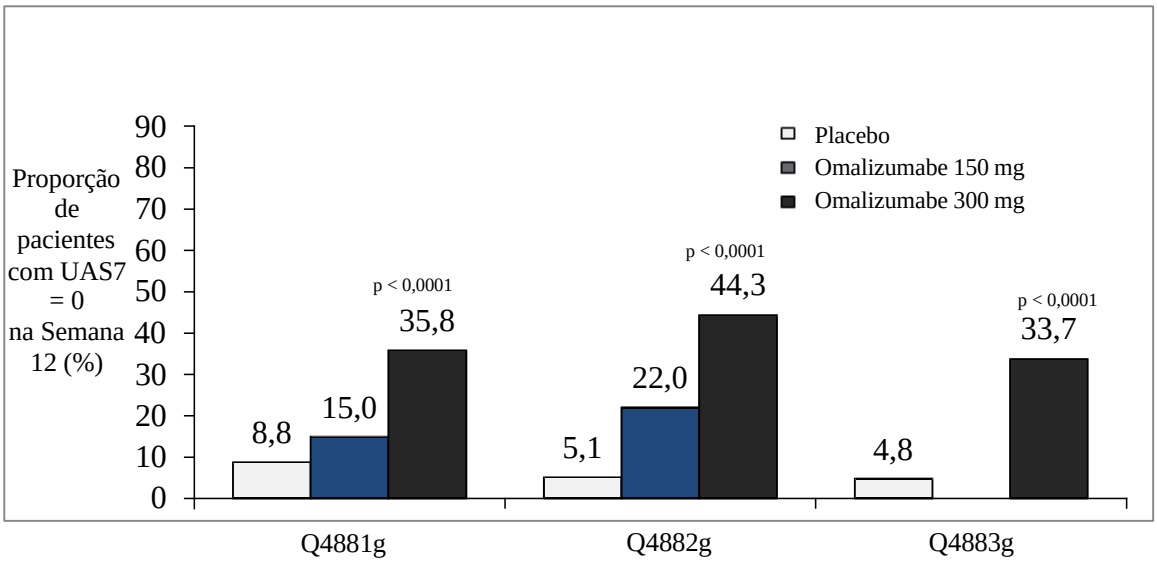
Os valores p são do grupo de omalizumabe *vs* placebo

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 a 22% (Figura 5) [11].

Figura - 5 **Proporção de pacientes com UAS7 = 0 na semana 12, Estudos Q4881g, Q4882g e Q4883g**



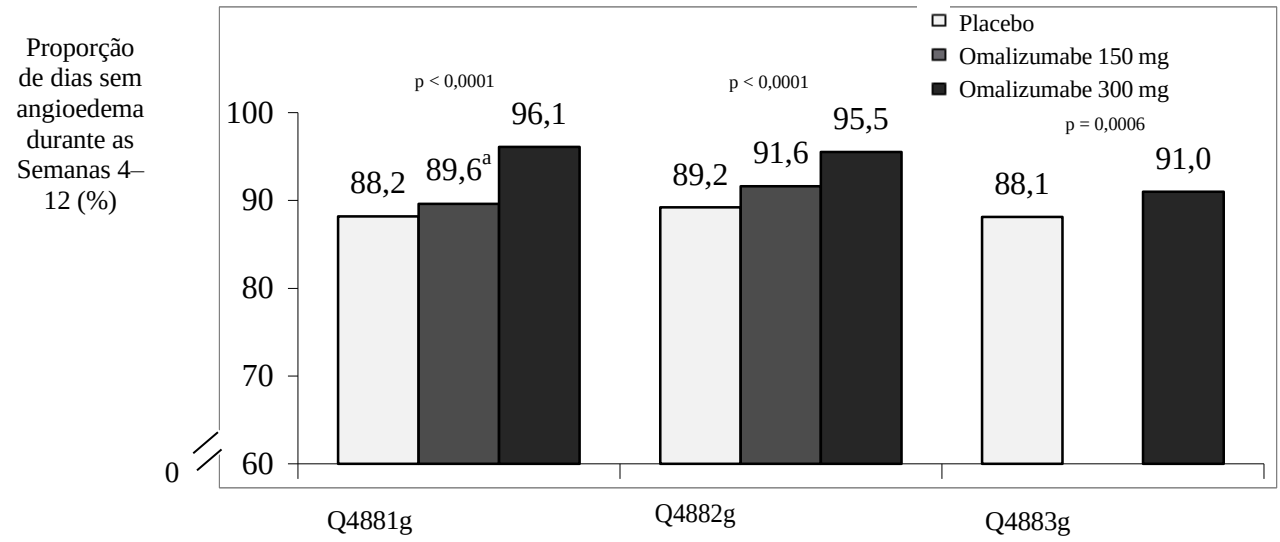
Os valores p são do grupo de omalizumabe vs placebo

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

Alterações em relação à linha de base 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 linha de base 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 < 0,0001) 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 .

Figura - 6 **Proporção de dias sem angioedema da semana 4 até a semana 12, Estudos Q4881g, Q4882g e Q4883g**



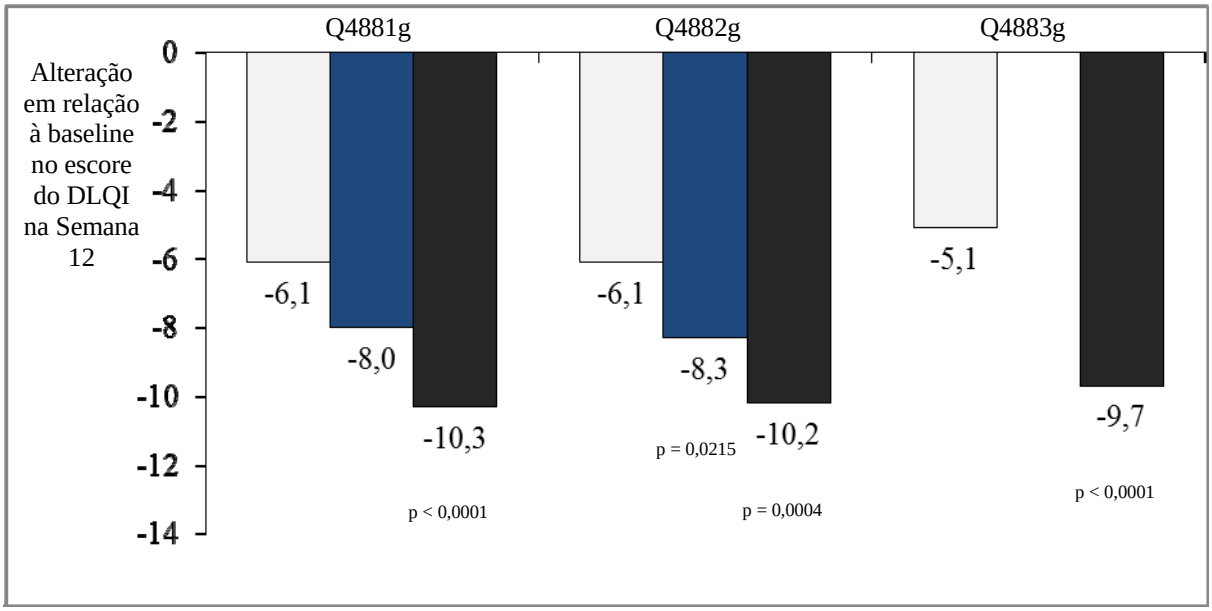
Os valores p são do grupo de omalizumabe vs placebo
[a:] Não avaliado quanto à significância estatística de acordo com o plano de controle de erro tipo I

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 linha de base até a semana 12 no Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) geral
Nos três estudos de Fase III, a alteração média da linha de base 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 linha de base 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 7) [11].

Figura - 7 Alteração da linha de base 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 5 mostra os resultados depois de 24 semanas de tratamento. Magnitudes de resposta semelhantes são observadas da mesma forma em 12 semanas [11].

Tabela - 5 Resultados de eficácia depois de 24 semanas de tratamento, Estudos Q4881g e Q4883g (população mITT*)

Parâmetro Estudo	Semana	Placebo	omalizumabe 150 mg	omalizumabe 300 mg
Alteração em relação à linha de base 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 linha de base 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 ≤ 0,0001 da estatística de teste correspondente entre o tratamento e o placebo*
NA: Não aplicável.
BOCF: Observação de Linha de base Realizada

Eficácia após 48 semanas de tratamento
Em um estudo de 48 semanas, 206 pacientes com idades entre 12 e 75 anos foram incluídos em um período de tratamento aberto de 24 semanas com omalizumabe 300 mg a cada 4 semanas. Os pacientes que responderam ao tratamento neste período aberto foram então randomizados para receber 300 mg de omalizumabe (81 pacientes) ou placebo (53 pacientes) a cada 4 semanas por mais 24 semanas.
Dos pacientes que permaneceram em tratamento com omalizumabe por 48 semanas, 21% apresentaram piora clínica (pontuação UAS7 ≥12 por pelo menos 2 semanas consecutivas após a randomização entre as semanas 24 e 48), versus 60,4% daqueles tratados com placebo na semana 48 (diferença -39,4%, p<0,0001, IC 95%: –54,5%, –22,5%) [15].

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

13. Xolair (omalizumab). 2.5 Clinical Overview – New indication: Nasal Polyps. Novartis. 31-Out-2019.

14. Xolair (omalizumab). 2.5 Clinical Overview: Rationale to support labeling changes for Nasal Polyps Open Label Extension information for Nasal Polyps Studies 1 and 2. Novartis. 21-Jun-2021

15. Xolair (omalizumab). 2.5 Clinical Overview in Chronic Spontaneous Urticaria – SmPC update. Novartis. 15-Nov-2022.

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 e Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais - (RSCcPN)

A IgE desempenha um papel efetor central na fisiopatologia das doenças inflamatórias das vias aéreas. 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.

O tratamento com Xolair inibe a inflamação mediada por IgE, conforme evidenciado por eosinófilos sanguíneos e teciduais reduzidos e mediadores inflamatórios reduzidos, incluindo IL-4, IL-5 e IL-13 por células inatas, adaptativas e não imunes.

Pacientes com Asma Alérgica

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 Rinossinusite Crônica com Pólipo Nasal- (RSCcPN)

Em estudos clínicos em pacientes com RSCcPN, o tratamento com Xolair levou a uma redução da IgE livre sérica e a um aumento dos níveis de IgE total sérica, semelhante às observações em pacientes com asma alérgica. Após dosagem repetida a cada 2 ou 4 semanas, com dosagem e frequência de acordo com as Tabelas 4-3 e 4-4 (ver seção 4 Regime de dosagem e administração), os níveis médios de IgE livre sérico pré-dose diminuíram em aproximadamente 95% e permaneceram estáveis entre 16 e 24 semanas de tratamento. Os níveis de IgE total no soro aumentaram devido à formação de complexos omalizumabe-IgE, que têm uma taxa de eliminação mais lenta em comparação com a IgE livre. Após dosagem repetida a cada 2 ou 4 semanas, com dosagem e frequência de acordo com as Tabelas 4-3 e 4-4 (ver seção 4 Regime de dosagem e administração), os níveis séricos médios de IgE total pré-dose na Semana 16 foram de 3-4 vezes mais alto em comparação com os níveis pré-tratamento, e permaneceu estável entre 16 e 24 semanas de tratamento [13].

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 ^{125}I-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 ± 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 Rinossinusite Crônica com Pólipo Nasal - (RSCcPN)
As análises farmacocinéticas populacionais de omalizumabe sugeriram que a farmacocinética de omalizumabe em RSCcPN

era consistente com a da asma. Análises gráficas de covariáveis foram realizadas para avaliar os efeitos das características demográficas e outros fatores na exposição ao omalizumabe e nas respostas clínicas. Estas análises demonstram que nenhum ajuste de dose é necessário para a idade (18 a 75 anos) ou sexo. Os dados de raça e etnia são muito limitados na RSCcPN para informar o ajuste da dose.

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 Linha de base, 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 linha de base, autoanticorpos anti-FcεRI ou uso concomitante de anti-histamínicos H2 ou antagonistas do receptor de leucotrienos (LTRAs).

Insuficiência renal ou 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.

Xolair® Seringa Preenchida: **CONTÉM LÁTEX NATURAL, PODE CAUSAR ALERGIA.**

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

Xolair® não é indicado para o tratamento de exacerbações agudas de asma, broncoespasmo agudo ou mal asmático.
Xolair® não foi estudado em pacientes com síndrome de hiperimunoglobulina, aspergilose broncopulmonar alérgica ou para prevenir reações anafiláticas, incluindo aquelas provocadas por alergia alimentar, dermatite atópica ou rinite alérgica. Xolair® não é indicado para o tratamento dessas condições.
A terapia com Xolair® não foi estudada em pacientes com doenças autoimunes, condições mediadas por imunocomplexos ou insuficiência renal ou hepática preexistente. Deve-se ter cuidado ao administrar Xolair® nessas populações de pacientes.
A descontinuação abrupta de corticosteroides inalatórios ou sistêmicos após o início da terapia com Xolair® na asma alérgica ou RSCcPN não é recomendada. A redução dos corticosteroides deve ser realizada sob supervisão direta de um médico e pode ser necessária gradualmente.

Desordens do Sistema Imune

Reações Alérgicas tipo I

Reações alérgicas locais ou sistêmicas do tipo I, incluindo anafilaxia e choque anafilático, podem ocorrer quando se toma omalizumabe, mesmo após um longo período de tratamento. No entanto, a maioria destas reações ocorreu dentro de 2 horas após a primeira e subsequentes injeções de Xolair, mas algumas começaram após 2 horas e até 24 horas após a injeção. A maioria das reações anafiláticas ocorreu nas primeiras 3 doses de Xolair. Uma história de anafilaxia não relacionada ao omalizumabe pode ser um fator de risco para anafilaxia após a administração de Xolair. Portanto, medicamentos para o tratamento de reações anafiláticas devem estar sempre disponíveis para uso imediato após a administração de Xolair. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave, a administração de Xolair deve ser interrompida imediatamente e iniciada a terapêutica apropriada. Os pacientes devem ser informados de que tais reações são possíveis e deve-se procurar atendimento médico imediato se ocorrerem reações alérgicas.
Os anticorpos para omalizumabe foram detectados em um baixo número de pacientes em ensaios clínicos (ver seção 9.Reações adversas). A relevância clínica dos anticorpos anti-Xolair não é bem compreendida.

Doença do Soro

Doença do soro e reações semelhantes à doença do soro, que são reações alérgicas retardadas do tipo III, foram observadas em pacientes tratados com anticorpos monoclonais humanizados, incluindo omalizumabe. O mecanismo fisiopatológico sugerido inclui a formação e deposição de imunocomplexos devido ao desenvolvimento de anticorpos contra o omalizumabe. O início ocorre normalmente de 1 a 5 dias após a administração da primeira injeção ou das injeções subsequentes, também após um longo período de tratamento. Os sintomas sugestivos de doença do soro incluem artrite / artralgias, erupção cutânea (urticária ou outras formas), febre e linfadenopatia. Os anti-histamínicos e corticosteroides podem ser úteis para prevenir ou tratar esse distúrbio, e os pacientes devem ser aconselhados a relatar quaisquer sintomas suspeitos.

Síndrome de Churg-Strauss e síndrome hipereosinofílica

Pacientes com asma grave raramente podem apresentar síndrome hipereosinofílica sistêmica ou vasculite granulomatosa eosinofílica alérgica (síndrome de Churg-Strauss), ambas geralmente tratadas com corticosteroides sistêmicos.
Em casos raros, os doentes em terapia com medicamentos antiasmáticos, incluindo omalizumabe, podem apresentar ou desenvolver eosinofilia sistémica e vasculite. Esses eventos são comumente associados à redução da corticoterapia oral.
Nesses pacientes, os médicos devem estar alertas para o desenvolvimento de eosinofilia acentuada, erupção cutânea vasculítica, agravamento dos sintomas pulmonares, anormalidades dos seios paranasais, complicações cardíacas e / ou neuropatia.
A descontinuação de omalizumabe deve ser considerada em todos os casos graves com os distúrbios do sistema imunológico mencionados acima.

Infecções parasitárias (helmintos)

A IgE pode estar envolvida na resposta imunológica a algumas infecções por helmintos. Em pacientes com alto risco crônico para infecção helmíntica, um estudo clínico placebo-controlado em pacientes com asma alérgica mostrou um pequeno aumento na taxa de infecção com omalizumabe, embora o curso, gravidade e resposta ao tratamento da infecçãonão tenham sido alterados. 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.

Gravidez

Não há estudos clínicos bem controlados de Xolair® em mulheres grávidas. Um estudo prospectivo de registro da gravidez (EXPECT) em 250 mulheres grávidas com asma expostas a Xolair® mostrou que a prevalência de anomalias congênitas maiores foi semelhante (8,1% *vs* 8,9%) entre pacientes do EXPECT e pacientes com doença compatível (asma moderada e grave). Este estudo não pode estabelecer definitivamente a ausência de qualquer risco, devido a limitações metodológicas, incluindo um desenho de estudo não randomizado e potenciais diferenças entre a população de registro e o grupo comparador (vide "Dados em Humanos"). Sabe-se que moléculas de IgG atravessam a barreira placentária. Em estudos de reprodução animal, não foi observada evidência de dano fetal em macacos *cynomolgus* com doses subcutâneas de omalizumabe até aproximadamente 8 vezes a dose máxima recomendada em humanos (DMRH) de 8,75 mg/kg/semana em mg / kg (vide "Dados em Animais").

Considerações clínicas

Risco materno e/ou embrionário / risco fetal associado à doença:

Em mulheres com asma moderada ou mal controlada, as evidências demonstram que há um risco aumentado de pré-eclâmpsia na mãe e prematuridade, baixo peso ao nascer e pequeno para a idade gestacional no recém-nascido. O nível de controle da asma deve ser monitorado de perto em mulheres grávidas e o tratamento deve ser ajustado conforme necessário para manter o controle ideal.

Dados

Dados em Humanos

Um estudo prospectivo de registro de gravidez (EXPECT) realizado nos EUA entre 2006 e 2018 incluiu 250 gestantes com asma tratadas com Xolair®. Um total de 246 mulheres foram expostas a Xolair® no primeiro trimestre da gravidez, e 78,4% (196/250) das mulheres foram expostas a Xolair® pelo menos uma vez durante os 3 trimestres de gravidez com uma duração total média de exposição de 8,7 meses. Os achados do EXPECT para subgrupos relevantes de mães e bebês foram comparados com frequências ajustadas por idade em uma coorte externa de 1.153 mulheres com asma (sem exposição ao Xolair®) identificada em bancos de dados de saúde de moradores da província canadense de Quebec, e denominada Coorte de Comparador Externo de Quebec (QECC).

Entre as crianças EXPECT utilizadas para comparação com QECC (n = 223), a prevalência de grandes anomalias congênitas (8,1%) foi semelhante à das crianças QECC (8,9%). Entre as gestações EXPECT usadas para comparação com QECC (n = 230), 99,1% levaram a nascidos vivos, semelhante a 99,3% para as gestações QECC.

Um sub-estudo do EXPECT analisou os níveis de plaquetas em 51 crianças nascidas de mulheres expostas ao Xolair®, todas elas na faixa normal.

Dados em Animais

Estudos de reprodução em macacos *cynomolgus* foram conduzidos com omalizumabe. Doses subcutâneas de até 75 mg/kg por semana (pelo menos 8 vezes a dose máxima recomendada em humanos (DMRH) de 8,75 mg/kg/semana 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.

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. No estudo de reprodução em macacos *cynomolgus*, não houve evidências clínicas de trombocitopenia (exemplo: púrpura) neonatal em macacos cujas mães foram tratadas com até 75 mg/kg/semana 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.**

Lactação

Resumo do Risco

Apesar da presença de Xolair® no leite humano após a administração de Xolair® não ter sido estudada, IgGs estão presentes no leite humano; portanto, é esperado que Xolair® esteja presente no leite humano. A frequência de infecções infantis identificadas no EXPECT foi avaliada como uma medida indireta do desenvolvimento do sistema imunológico após a exposição durante a gravidez ou durante a amamentação. A maioria das crianças na população analítica primária (77,5%, 186/240) foi amamentada. Eventos adversos graves (EAGs) categorizados como "infecções e infestações" foram observados em 11,4% (5/44) dos bebês que não foram amamentados, 10,4% (16/154) dos bebês que foram expostos ao Xolair® por meio da amamentação, e 12,5% (4/32) dos bebês que foram amamentados sem exposição ao Xolair® por meio da amamentação. O estudo apresenta limitações metodológicas, incluindo um desenho de estudo não randomizado.

Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e para a saúde do bebê devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe pelo Xolair® e quaisquer potenciais efeitos adversos na criança amamentada devido ao

omalizumabe ou à condição materna subjacente.
Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Dados em Animais
A presença 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.

Mulheres e Homens com potencial reprodutivo
Não existem recomendações especiais para mulheres com potencial para engravidar.

Infertilidade
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 subcutânea repetida de omalizumabe em doses de até 75 mg/kg/semana.

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.

Indivíduos sensíveis ao látex – apenas para seringa preenchida
A tampa removível da seringa preenchida do Xolair® contém um derivado do látex de borracha natural. Embora o látex de borracha natural não seja detectado na tampa, o uso seguro da seringa preenchida de Xolair® em indivíduos sensíveis ao látex não foi estudado.
Esta embalagem contém látex.

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, beta$_2$-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 significantemente melhores quando comparados a IT isolada (particularmente GETE, escores de QoL em rinite ou asma).

Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais - (RSCcPN)
Em estudos clínicos, Xolair foi usado em conjunto com spray de mometasona intranasal de acordo com o protocolo. Outros medicamentos concomitantes comumente usados incluem outros corticosteroides intranasais, broncodilatadores, anti-

histamínicos, antagonistas do receptor de leucotrieno, adrenérgicos / simpaticomiméticos e anestésicos nasais locais. Não houve indicação de que a segurança de Xolair foi alterada com esses outros medicamentos RSCcPN comumente usados.

Urticária Crônica Espontânea (UCE)
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 Farmacologicas").
O uso de Xolair® em combinação com terapias imunossupressoras ainda não foi estudado.

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 18 meses a partir da data de fabricação.
A solução deve ser administrada de acordo com as instruções do item "Instruções para uso, manuseio e descarte".

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® contém uma Seringa Preenchida (solução): claro a opalescente e coloração levemente amarelada a marrom.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Regime de Dose para Asma Alérgica e Rinossinusite Crônica com Pólipo Nasal - (RSCcPN)
A dosagem para asma e RSCcPN seguem o mesmo princípio de dose. A dose e frequência apropriadas para essas condições 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 o 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 6 para conversões e as Tabelas 7 e 8 para a determinação das doses em crianças (de 6 anos a menos do que 12 anos de idade) e em adultos e adolescentes (12 anos de idade ou mais). Para doses de 225, 375 ou 525 mg, o Xolair® 150 mg pode ser utilizado em combinação com o Xolair® 75 mg 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 - 6 Conversão de dose para número de seringas preenchidas, número de injeções e volume total de injeção para cada administração

Dose (mg)	Número de seringas preenchidas		Número de injeções	Volume total de injeção (mL)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Duração do tratamento, monitoramento e ajustes de dose

Em estudos clínicos para asma alérgica, houve reduções nos eventos de exacerbação da asma e no uso de medicação de resgate, com melhoras 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®. São necessárias pelo menos doze semanas de tratamento para avaliar adequadamente se o paciente está respondendo ou não a Xolair®.

Em ensaios clínicos para RSCcPN, alterações na escala de pólipos nasais (NPS) e na escala de congestão nasal (NCS) foram observadas logo nas primeiras 4 semanas de tratamento. A necessidade de terapia contínua deve ser reavaliada periodicamente com base na gravidade da doença do paciente e no nível de controle dos sintomas.

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 7 e 8).

Tabela - 7 ADMINISTRAÇÃO A CADA 4 SEMANAS - Asma alérgica e Rinossinusite crônica com pólipo nasal (RSCcPN) 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 2

* Pesos corporais abaixo de 30 kg não foram estudados nos ensaios principais para rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN)

Tabela - 8 ADMINISTRAÇÃO A CADA 2 SEMANAS - Asma alérgica e Rinossinusite crônica com pólipo nasal (RSCcPN) 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										
> 100–200	Administração a cada 4 semanas: veja Tabela 4									
> 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	Dados não disponíveis para recomendação de dose.	
> 1100-1200	300	300	450	525	600		
> 1200-1300	300	375	450	525			
> 1300-1500	300	375	525	600			

Regime de Dosagem para Urticária Crônica Espontânea (UCE)
A dose recomendada é 300 mg (duas injeções por aplicação) a cada 4 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").

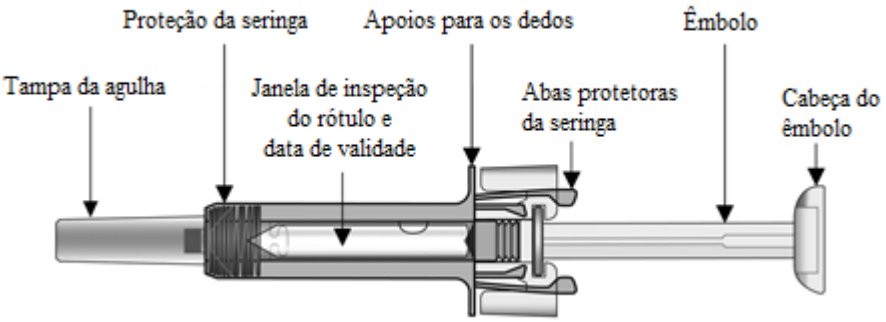
Pacientes pediátricos
Em asma alérgica, a segurança e a eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com idade abaixo de 6 anos e, portanto, Xolair® não é recomendado para estes pacientes.
Na RSCcPN, a segurança e eficácia em pacientes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.
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 geriátricos (65 anos ou acima)
Os dados disponíveis são limitados para o uso de Xolair® em pacientes com 65 anos ou acima, 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.
Doses superiores a 150 mg devem ser divididas em dois ou mais locais para a aplicação da injeção.
Pacientes sem relatos de anafilaxia podem autoadministrar Xolair® ou receber administração por um cuidador a partir da 4ª dose em diante, sob recomendação médica (vide seção 6 "Advertências e Precauções"). O paciente ou o cuidador deve ser treinado na técnica de aplicação correta e no reconhecimento dos possíveis sinais e sintomas de reações alérgicas graves.
Pacientes ou cuidadores devem ser instruídos a administrar a quantidade total de Xolair®, de acordo com as instruções de fornecidas em "Instruções para uso e manuseio".

Instruções para uso e manuseio
Leia TODAS estas instruções passo a passo antes de aplicar a injeção.
Se o médico decidir que o paciente ou um cuidador pode administrar as injeções de Xolair® em casa, o paciente ou o cuidador precisa ser treinado pelo seu médico e/ou profissional da saúde antes de autoadministrar ou ser administrado por um cuidador.
Crianças (menores de 12 anos de idade) não devem aplicar a injeção de Xolair® por conta própria, no entanto, se considerado apropriado pelo médico, um cuidador pode administrar a injeção de Xolair® após o treinamento adequado.
O cartucho contém uma seringa preenchida de Xolair® lacrada individualmente em blíster plástico.
A seringa preenchida de Xolair® está disponível em duas dosagens, 75mg e 150mg. O paciente pode receber uma ou ambas as dosagens na farmácia.

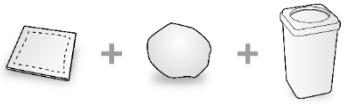
Partes da seringa preenchida de Xolair®



Após o medicamento ter sido injetado, o protetor da seringa será ativado para cobrir a agulha. Isso se destina a proteger contra ferimentos acidentais de picada de agulha.

Outros itens que você irá precisar para a aplicação da injeção:

- Algodão embebido com álcool
- Algodão ou gaze
- Recipiente adequado para descarte



Informações importantes de segurança
Cuidado: Mantenha a seringa preenchida de Xolair® fora do alcance de crianças.

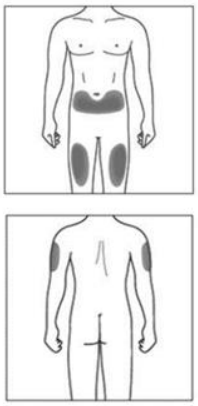
- A tampa da agulha da seringa pode conter borracha seca (látex), e não deve ser manuseada por pessoas sensíveis a essa substância.
- Não abra o cartucho externo lacrado até que você esteja pronto para usar a seringa preenchida de Xolair®.
- Não use a seringa preenchida de Xolair® se o lacre do cartucho externo ou o lacre do blíster estiverem rompidos, pois ela pode não ser segura para o uso.
- Não use se a seringa tiver caído em uma superfície rígida ou se tiver caído após a remoção da tampa da agulha.
- Nunca deixe a seringa preenchida de Xolair® onde os outros possam mexer indevidamente.
- Não agite a seringa;
- Tenha cuidado para não tocar as abas protetoras da seringa antes do uso. Ao tocá-las, a proteção da seringa poderá ser ativada precocemente.
- Somente remova a tampa da agulha antes de aplicar a injeção.
- A seringa preenchida de Xolair® não pode ser reutilizada. Após o uso, descarte imediatamente a seringa.

Armazenamento da seringa preenchida de Xolair®

- Armazene a seringa preenchida de Xolair® lacrada em sua caixa externa para protegê-la da luz. Armazene no refrigerador entre 2°C e 8°C. NÃO CONGELAR.
- Lembre-se de retirar a seringa preenchida de Xolair® do refrigerador e deixá-la atingir a temperatura ambiente antes de prepará-la para injeção (cerca de 20 minutos). Deixe a seringa dentro da caixa para protegê-la da luz.

Não utilize a seringa preenchida de Xolair® após a data de validade mostrada no cartucho externo ou no rótulo da seringa.

Local da Injeção

	O local da injeção é o local do corpo onde você vai aplicar a injeção: • O local recomendado é a parte da frente da coxa. Você também pode aplicar no abdomen, mas não na área de 5 centímetros ao redor do umbigo. • Se necessitar administrar mais do que uma injeção para a dose completa, escolha um local de injeção diferente a cada vez que for aplicar o medicamento. • Não injete em áreas onde a pele esteja sensível, machucada, vermelha ou dura. Evite áreas com cicatrizes ou estrias. Se um cuidador estiver administrando a injeção, a região dos braços superiores externos também pode ser utilizada.

Preparo da seringa preenchida de Xolair® pronta para uso

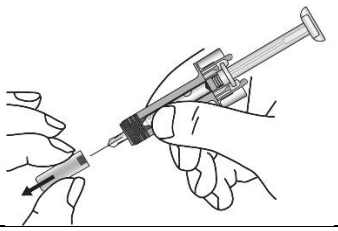
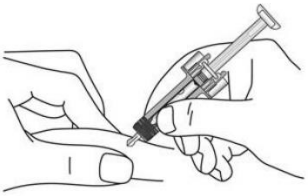
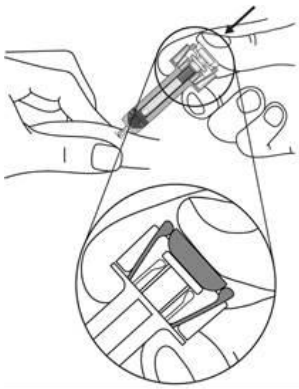
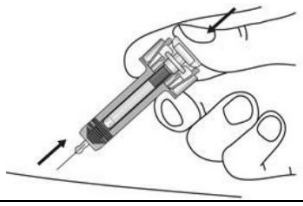
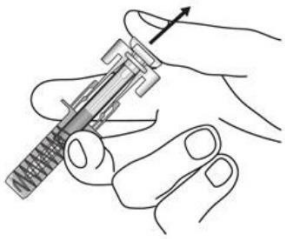
NOTA: Dependendo da dose prescrita pelo médico, pode ser necessário preparar uma ou mais seringas preenchidas e aplicar o conteúdo de todas elas. A tabela a seguir dá exemplos de quantas injeções de cada dose você precisa para uma determinada dose.

Dose	Seringas necessárias para a dose	
75 mg	1 azul (75 mg)	
150 mg		1 roxa (150 mg)
225 mg	1 azul (75 mg) +	1 roxa (150 mg)
300 mg		2 roxas (150 mg)
375 mg	1 azul (75 mg) +	2 roxas (150 mg)
450 mg		3 roxas (150 mg)
525 mg	1 azul (75 mg) +	3 roxas (150 mg)
600 mg		4 roxas (150 mg)

1. Retire do refrigerador o cartucho contendo a seringa preenchida de Xolair® e deixe-o **fechado** por cerca de 20 minutos para que atinja a temperatura ambiente (mantenha a seringa dentro da caixa para protegê-la da luz).

2. Quando você estiver pronto para usar a seringa preenchida de Xolair®, lave as mãos cuidadosamente com sabonete e água.
3. Higienize o local da injeção com algodão embebido em álcool.
   1. Remova a seringa preenchida de Xolair® do cartucho externo e retire-a do blíster. Segurando no meio da proteção da seringa, levante a seringa para fora da bandeja.
4. Inspecione a seringa preenchida de Xolair®. O líquido deve estar límpido a ligeiramente turvo. Sua cor pode variar de incolor a amarelo acastanhado pálido. Você pode ver uma bolha de ar, o que é normal. NÃO USE caso o líquido contenha partículas facilmente visíveis, esteja turvo ou visivelmente marrom. NÃO USE se a seringa preenchida de Xolair® estiver rompida. Nesses casos, devolva toda a embalagem do produto à farmácia.
5. Segure a seringa na horizontal, como mostrado abaixo, verifique a dosagem (75 mg ou 150 mg) da seringa e a data de validade impressa no rótulo.
   Nota: Gire a seringa interna, de modo que o rótulo possa ser lido pela janela de inspeção. Não use a seringa preenchida se estiver fora do prazo de validade ou em dosagem errada.

Como usar a seringa preenchida de Xolair®

1 	Remova cuidadosamente a tampa da agulha da seringa preenchida de Xolair®. Descarte a tampa da agulha. Você pode verificar a presença de uma gota de líquido da solução no final da agulha. Isto é normal.
2 	Pressione delicadamente a pele no local da injeção e insira a agulha conforme mostrado ao lado. Empurre a agulha até o fim para garantir que o medicamento seja totalmente administrado.
3 	Segurando a seringa preenchida de Xolair® conforme mostrado ao lado, pressione o êmbolo **lentamente até o fim** de modo que toda a solução seja injetada.
4 	**Mantenha o êmbolo totalmente pressionado** enquanto você retira cuidadosamente a agulha para fora do local da injeção.
5 	Solte lentamente o êmbolo e deixe que o protetor da seringa cubra automaticamente a agulha exposta. Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Você pode pressionar com um pedaço de algodão ou gaze sobre o local da injeção e mantê-la por 30 segundos. Não esfregue o local da injeção. Você pode cobrir o local da injeção com uma pequena bandagem adesiva, se necessário.

Instruções de Descarte

	Descarte a seringa utilizada imediatamente num recipiente de objetos perfurocortantes (recipiente fechado e resistente a perfurações). Para a sua segurança e saúde e da população, as agulhas e seringas utilizadas nunca devem ser reutilizadas. Não descarte quaisquer medicamentos em canalização e/ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como descartar medicamentos que já não são mais utilizados. Essas medidas ajudarão a proteger o meio ambiente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Asma Alérgica e Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais (RSCcPN)
Resumo do Perfil de Segurança
Durante os estudos clínicos em doentes adultos e adolescentes com 12 anos ou mais, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram dores de cabeça e reações no local da injeção, incluindo dor no local da injeção, inchaço, eritema e prurido. Em estudos clínicos em crianças de 6 a <12 anos de idade, as reações adversas mais comumente relatadas foram cefaleia, pirexia e dor abdominal superior. A maioria das reações foi de gravidade ligeira a moderada. Em ensaios clínicos em doentes com ≥18 anos de idade em RSCcPN, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleia, tonturas, artralgia, dor abdominal superior e reações no local da injeção.

Tabela de resumo de reações adversas a medicamentos dos ensaios clínicos
A Tabela 9 lista as reações adversas registradas em estudos clínicos na população de asma alérgica total e segurança RSCcPN tratada com Xolair por classe de sistema de órgãos MedDRA e frequência. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As categorias de frequência são definidas como: muito comuns (≥1 / 10), comuns (≥1 / 100 a <1/10), incomuns (≥1 / 1.000 a <1/100), raros (≥1 / 10.000 a <1 / 1.000) e muito raro (<1 / 10.000). As reações notificadas no contexto pós-comercialização são listadas com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 9 - Reações adversas a medicamentos em estudos clínicos em Asma Alérgica e RSCcPN**Infecções e infestações**	
Incomum	Faringite
Raro	Infecções Parasitárias
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Não conhecido	Trombocitopenia idiopática, incluindo casos graves
Doenças do sistema imunológico	
Raro	Reação anafilática, outras condições alérgicas graves, desenvolvimento de anticorpos anti-omalizumabe Enjôo sérico, pode incluir febre e linfadenopatia
Doenças do Sistema Nervoso	
Comum	Dor de cabeça*
Incomum	Síncope, parestesia, sonolência, tontura #
Doenças Vasculares	
Incomum	Hipotensão postural, rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Incomum	Broncoespasmo alérgico, tosse
Raro	Laringoedema
Não conhecido	Vasculite granulomatosa alérgica (ou seja, síndrome de Churg-Strauss)
Doenças Gastrointestinais	
Comum	Dor abdominal superior **#
Incomum	Sinais e sintomas dispépticos, diarreia, náuseas
Afecções do tecido cutâneo e subcutâneo	

Incomum	Urticária, erupção cutânea, prurido, fotossensibilidade
Raro	Angioedema
Não conhecido	Alopecia
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Comum	Artralgia †
Raro	Lúpus eritematoso sistêmico (LES)
Não conhecido	Mialgia, edema articular
Perturbações gerais e condições no local de administração	
Muito comum	Pirexia **
Comum	Reações no local da injeção, como inchaço, eritema, dor, prurido
Incomum	Doença semelhante à gripe, braços inchados, aumento de peso, fadiga

*: Muito comum em crianças de 6 a <12 anos de idade
**: Em crianças de 6 a <12 anos de idade
#: Comum em ensaios de pólipo nasal
†: Desconhecido em testes de asma alérgica

Descrição das reações adversas selecionadas

Doenças do sistema imunológico
Para obter mais informações, consulte a seção 5. Advertências e precauções.

Anafilaxia
As reações anafiláticas foram raras em ensaios clínicos. No entanto, os dados pós-comercialização após uma pesquisa cumulativa na base de dados de segurança recuperaram um total de 898 casos de anafilaxia. Com base em uma exposição estimada de 566.923 anos de tratamento de pacientes, isso resulta em uma taxa de notificação de aproximadamente 0,20%.

Eventos tromboembólicos arteriais (ETA)
Em ensaios clínicos controlados e durante as análises intermediárias de um estudo observacional, foi observado um desequilíbrio numérico de ETA. A definição do desfecho composto ETA incluiu acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, infarto do miocárdio, angina instável e morte cardiovascular (incluindo morte de causa desconhecida). Na análise final do estudo observacional, a taxa de ETA por 1.000 pacientes-ano foi 7,52 (115 / 15.286 pacientes-ano) para pacientes tratados com Xolair e 5,12 (51 / 9.963 pacientes-ano) para pacientes controle. Em uma análise multivariada que controla os fatores de risco cardiovascular de linha de base disponíveis, a taxa de risco foi de 1,32 (intervalo de confiança de 95% 0,91-1,91). Em uma análise separada de ensaios clínicos agrupados, que incluiu todos os ensaios clínicos duplo-cegos randomizados, controlados com placebo com duração de 8 ou mais semanas, a taxa de ETA por 1.000 pacientes-ano foi de 2,69 (5 / 1.856 pacientes-ano) para pacientes tratados com Xolair e 2,38 (4 / 1.680 pacientes-ano) para pacientes com placebo (razão de taxa 1,13, intervalo de confiança de 95% 0,24-5,71).

Plaquetas
Em ensaios clínicos, poucos doentes apresentaram contagens de plaquetas abaixo do limite inferior do intervalo laboratorial normal. Nenhuma dessas alterações foi associada a episódios de sangramento ou diminuição da hemoglobina. Nenhum padrão de diminuição persistente na contagem de plaquetas, como observado em primatas não humanos, foi relatado em humanos (pacientes acima de 6 anos de idade), embora casos isolados de trombocitopenia idiopática, incluindo casos graves, tenham sido relatados no período pós- configuração de marketing.

Infecções parasitárias
Em pacientes com alto risco crônico de infecção por helmintos, um ensaio controlado com placebo mostrou um ligeiro aumento numérico na taxa de infecção com omalizumabe que não foi estatisticamente significativo. O curso, a gravidade e a resposta ao tratamento das infecções permaneceram inalterados (ver seção 5. Advertências e precauções).

Lúpus eritematoso sistêmico
Foram notificados casos de ensaios clínicos e pós-comercialização de lúpus eritematoso sistémico (LES) em doentes com asma moderada a grave e UCE. A patogênese do LES não é bem compreendida.

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 150 mg e 300 mg, respectivamente.
Durante estudos clínicos com pacientes adultos e adolescentes (12 anos de idade ou mais), as reações adversas ao medicamento mais frequentemente relatadas e observadas foram cefaleia e nasofaringite.

Resumo tabulado de reações adversas ao medicamento provenientes de estudos clínicos com a dose recomendada (150 mg e 300 mg)
As reações adversas ao medicamento (eventos que ocorrem em ≥ 1% dos pacientes em qualquer grupo de tratamento e ≥ 2% mais frequentemente em qualquer grupo de tratamento com omalizumabe do que no grupo com placebo após revisão médica) relatadas com a dose recomendada (150 mg e 300 mg) nos três estudos de Fase III agrupados são listadas por classe de sistema de órgãos do MedDRA (Tabela 10). As reações adversas ao medicamento 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 (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000).

Tabela - 10 Reações adversas ao medicamento provenientes do banco de dados agrupados de segurança sobre UCE (do dia 1 até a semana 12) com as doses recomendadas

Reações adversas ao medicamento (por termo preferencial do MedDRA)	**Estudos de omalizumabe Q4881g, Q4882g e Q4883g Agrupados**			**Categoria de frequência**
	Placebo N=242	150 mg N = 175	300 mg N=412	
Infecções e infestações				
Nasofaringite	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Comum
Sinusite	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Comum
Infecção viral do trato respiratório superior	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Comum
Distúrbios do sistema nervoso				
Cefaleia	7 (2,9%)	21 (12,0%)	26 (6,3%)	Muito comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	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 ao medicamento: Infecções e infestações: infecções do trato respiratório superior (placebo 3,1%; 150 mg 3,4%; 300 mg 5,7%), infecção do trato urinário (placebo 1,8%; 150 mg 4,6%; 300 mg 2,4%).

Distúrbios do sistema nervoso: cefaleia sinusal (placebo 0%; 150 mg 2,3%;300 mg 0,3%).

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: mialgia (placebo 0%; 150 mg 2,3%; 300 mg 0,9%), dor nas extremidades (placebo 0%; 150 mg 3,4%; 300 mg 0,9%), dor musculoesquelética (placebo 0%; 150 mg 2,3%; 300 mg 0,9%).

Distúrbios gerais e condições no local de administração: pirexia (placebo 1,2%; 150 mg 3,4%; 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; 0,6% com 150 mg; 0,8% com placebo). As reações incluíram: inchaço, eritema, dor, hematoma, coceira, sangramento e urticária.

Em um estudo de 48 semanas, 81 pacientes com UCE receberam 300 mg de omalizumabe a cada 4 semanas (Ver seção

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA- UCE). O perfil de segurança do uso a longo prazo foi semelhante ao perfil de segurança observado em estudos de UCE até 24 semanas.

Reações adversas a medicamentos de notificações espontâneas (frequência desconhecida)
As seguintes reações adversas foram identificadas através de notificações espontâneas pós-comercialização:

Uma vez que estas reações são notificadas voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, não é possível estimar com confiabilidade a sua frequência, portanto, estas reações adversas são classificadas como de frequência desconhecida.
As reações adversas a medicamentos são listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas estão sendo apresentadas em ordem decrescente de gravidade:
• Doenças do sistema imune (ver "5. Advertências e precauções"): foram notificados casos de anafilaxia e reacções anafilactoides após a primeira administração e administrações subsequentes, e doença do soro.
• Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: alopecia.
• Doenças do sangue e do sistema linfático: trombocitopenia idiopática grave.
• Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: síndrome de Churg-Strauss (por exemplo, granulomatose eosinofílica com poliangiite)
• Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: artralgia, mialgia e edema articular.

Descrição das reações adversas ao medicamento de interesse especial

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.

Trombocitopenia
Em ensaios clínicos, poucos pacientes apresentaram contagem de plaquetas abaixo do limite inferior do intervalo normal. Nenhuma dessas alterações foram associadas a episódios de sangramento ou diminuição da hemoglobina. Não foi notificado nenhum padrão de redução persistente na contagem de plaquetas em humanos (pacientes com 6 anos de idade ou acima), tal como observado em primatas não humanos (vide "Dados de segurança pré-clínicos"). Trombocitopenia foi notificada através da experiência pós-comercialização.

Infecções Parasitárias
Em pacientes com asma alérgica com alto risco crônico de infecção por helmintos, um estudo controlado por placebo mostrou um pequeno aumento numérico na taxa de infecção com o omalizumabe, o qual não foi estatisticamente significativo. O curso, a gravidade e a resposta ao tratamento de infecções não foram alterados (vide "Advertências e precauções").

Descrição de eventos adversos selecionados pertinentes à asma alérgica e à UCE
Os seguintes eventos adversos foram relatados em pacientes tratados com Xolair®, no entanto, a causalidade dos eventos adversos e o uso de Xolair® não foram estabelecidos.

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 paciente-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 paciente-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%).

Atenção: Este produto é um medicamento 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 VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
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
Registro: 1.0068.0983

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

Produzido por: Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG, Langenargen, Alemanha.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

VENDA SOB PRESCRIÇÃO
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 14/05/2025.

SIC
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES AO CLIENTE
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

CDS 29.06.2023
NA
VPS10-PFS