

### **La FDA aprueba cambios en la etiqueta del medicamento para el asma Xolair (omalizumab), los que incluyen la descripción de un riesgo ligeramente mayor de acontecimientos adversos cardíacos y cerebrales**

Esta actualización es un seguimiento a la Comunicación Inicial sobre una Revisión de Seguridad en Curso de Omalizumab (comercializado como Xolair) emitida el [16 de julio de 2009](#).

#### **Anuncio de seguridad**

[9/26/2014] Una revisión llevada a cabo por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, por sus siglas en inglés) de los estudios de seguridad sugieren un ligero aumento del riesgo de problemas relacionados con el corazón y los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro en pacientes tratados con el medicamento para el asma Xolair (omalizumab) comparado con aquéllos que no fueron tratados con Xolair. Por lo tanto, hemos añadido información sobre estos posibles riesgos a la etiqueta del medicamento. Los pacientes que toman Xolair deben seguir tomando el medicamento según lo recetado y hablar con sus profesionales de la salud sobre cualquier pregunta o inquietud que puedan tener al respecto.

La FDA aprobó Xolair en 2003 para el tratamiento de pacientes de 12 años o mayores con asma persistente moderada a grave cuyos análisis cutáneos o de sangre para alérgenos en el aire dan resultados positivos a lo largo de todo el año y cuyos síntomas no están bien controlados con medicamentos contra el asma, llamados corticosteroides inhalados. Se ha demostrado que Xolair disminuye el número de ataques de asma en estos pacientes. El asma es una enfermedad crónica que afecta las vías respiratorias de los pulmones y puede causar serios problemas para respirar, por lo que es importante tomar todos los medicamentos para el asma exactamente como se los recetan. Xolair también está aprobado para pacientes de 12 años o más con urticaria idiopática crónica o CIU (por sus siglas en inglés) sin causa conocida que no se puede controlar con tratamiento antihistamínico H1.

Nuestra revisión de un estudio de seguridad de 5 años identificó una tasa ligeramente más alta de problemas relacionados con el corazón y los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro en pacientes que están siendo tratados con Xolair comparado con aquellos pacientes no tratados con Xolair. Los problemas del corazón y de los vasos sanguíneos del cerebro incluyen pequeños derrames cerebrales conocidos como ataques isquémicos transitorios o AIT, ataques cardíacos, dolor de pecho repentino e inesperado, presión arterial alta en las arterias de los pulmones llamada hipertensión pulmonar y coágulos sanguíneos en los pulmones y las venas. Aunque los datos son indicativos de un problema de seguridad grave, debido a deficiencias en el diseño del estudio de seguridad y en la forma en que se llevó a cabo, no podemos confirmar definitivamente ni determinar el aumento exacto del nivel de estos

riesgos con Xolair.

A fin de evaluar los riesgos cardíacos y cerebrales observadas en el estudio de seguridad de 5 años, se revisó un análisis combinado de 25 ensayos clínicos aleatorios a doble ciego que compararon Xolair con un placebo, un tratamiento que no contiene ningún medicamento. No se observó un mayor riesgo de problemas relacionados con el corazón y el cerebro en los pacientes tratados con Xolair en este análisis combinado, pero el número reducido de estos acontecimientos, la población de pacientes jóvenes, y la corta duración del seguimiento nos impide llegar a una conclusión definitiva acerca de la ausencia de riesgo. Como resultado de nuestra revisión del estudio de seguridad y de los ensayos clínicos combinados, hemos añadido información sobre los riesgos potenciales de problemas relacionados con el corazón y el cerebro a la sección de Reacciones Adversas de la etiqueta del medicamento.

Algunos ensayos clínicos previos han demostrado tasas ligeramente más altas de varios tipos de cáncer en pacientes tratados con Xolair comparado con pacientes que no han sido tratados con Xolair. Nuestra revisión del estudio de seguridad de 5 años no encontró diferencias en las tasas de cáncer entre los pacientes tratados con Xolair y los que no fueron tratados con Xolair. Sin embargo, debido a las limitaciones en el estudio de 5 años, no podemos descartar un riesgo potencial de cáncer con Xolair, por lo que hemos añadido esta información a la sección de Advertencias y Precauciones de la etiqueta del medicamento.

### **Información sobre Xolair (omalizumab)**

- Xolair es un medicamento inyectable para pacientes de 12 años o mayores con asma persistente moderada a grave cuyos análisis cutáneos o de sangre para alérgenos en el aire dan resultados positivos a lo largo del año y cuyos síntomas no están bien controlados con medicamentos contra el asma, llamados corticoesteroides inhalados.
- Xolair se utiliza solamente en pacientes con asma que tienen niveles elevados de una sustancia denominada IgE en su sangre. Se debe realizar un análisis de sangre antes de comenzar a tomar Xolair para establecer la dosis apropiada y la frecuencia de dosificación. Se ha demostrado que Xolair reduce el número de ataques de asma en estos pacientes.
- Xolair también está aprobado para el tratamiento de pacientes de 12 años o mayores con urticaria crónica sin una causa conocida, que no se puede controlar con tratamiento antihistamínico H1.
- Xolair es administrada por un profesional de la salud cada 2 a 4 semanas mediante una inyección subcutánea.
- Xolair no se utiliza para tratar otras enfermedades alérgicas, otras formas de urticaria, broncoespasmo agudo o estado asmático.

### **Información adicional para pacientes**

- La FDA ha añadido información a la etiqueta del medicamento sobre el riesgo ligeramente mayor de problemas que afectan los vasos sanguíneos que irrigan el corazón y el cerebro en los pacientes tratados con Xolair. También hemos añadido información sobre los resultados inciertos relacionados con el cáncer.
- El asma no controlada puede causar problemas respiratorios graves, por lo que es importante tomar todos los medicamentos que sus profesionales de la salud recetan exactamente como te dicen.
- No cambie ni deje de tomar Xolair o cualquiera de sus otros medicamentos para el asma a menos que su profesional de la salud se lo indique.
- Lea la [Guía del medicamento](#) para el paciente para Xolair y hable con sus profesionales de la salud sobre cualquier pregunta que pueda tener al respecto o de otros medicamentos para el asma.
  - Reporte efectos secundarios de Xolair al programa MedWatch de la FDA usando la información en el casillero "Contact FDA" al pie de esta página.

### **Información adicional para profesionales de la salud**

- La FDA ha añadido información sobre los resultados de un riesgo ligeramente elevado de acontecimientos adversos graves cardiovasculares y cerebrovasculares en pacientes tratados con Xolair a la sección de Reacciones Adversas de la etiqueta de Xolair. También hemos añadido información sobre resultados inciertos acerca de un riesgo potencial de cáncer a la sección de Advertencias y Precauciones de la etiqueta del medicamento.
- Reevalúe periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento con Xolair basado en la gravedad de la enfermedad del paciente y el nivel de control del asma.
- La duración apropiada del tratamiento para la urticaria idiopática crónica no se ha evaluado. Reevalúe periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento con Xolair.
- Indique a los pacientes que reciben Xolair que no disminuyan la dosis ni dejen de tomar el medicamento o cualquier otro medicamento para el asma a menos que usted les indique lo contrario.
- Proporcione la [Guía del medicamento](#) para Xolair a sus pacientes e instrúyalos a que lo lean antes de iniciar el tratamiento y antes de iniciar cada nueva receta.
- Reporte acontecimientos adversos relacionados con Xolair al programa MedWatch de la FDA usando la información en el casillero "Contact FDA" al pie de esta página.

### **Resumen de datos**

El fabricante de Xolair, Genentech, asumió el compromiso de iniciar el estudio post-comercialización, titulado Un Estudio Epidemiológico de Xolair (omalizumab): Evaluación de la eficacia clínica y la seguridad a largo plazo en pacientes con asma moderada a severa (EXCELS, por su sigla en inglés) en junio de 2004 para evaluar la seguridad a largo plazo de Xolair. EXCELS fue un estudio observacional de cohortes que duró 5 años realizado en pacientes de 12 años de edad y

mayores con asma persistente de moderada a grave y una reacción positiva a la prueba cutánea para aeroalérgenos perennes. Se inscribieron un total de 5.007 pacientes tratados con Xolair y 2829 no tratados con Xolair. El porcentaje de pacientes fumadores (5 por ciento) o ex fumadores (29 por ciento) en ambos grupos fue similar. Los pacientes tenían una edad promedio de 45 años y fueron observados por 3,7 años en promedio. Hubo un mayor número de pacientes con asma grave entre los pacientes tratados con Xolair (50 por ciento) comparado con los pacientes que no fueron tratados con Xolair (23 por ciento). Además, el 88 por ciento de los pacientes en la cohorte tratada con Xolair habían sido expuestos previamente a Xolair durante 8 meses en promedio (usuarios prevalentes). El 46 por ciento y el 40 por ciento de los pacientes en las cohortes tratados con Xolair y no tratados con Xolair, respectivamente, abandonaron el estudio prematuramente.

Se observó una mayor tasa de incidencia por cada 1.000 años-paciente de acontecimientos adversos graves cardiovasculares y cerebrovasculares totales entre los pacientes tratados con Xolair comparado con los pacientes que no fueron tratados con Xolair, así como de infartos de miocardio, angina inestable, ataques isquémicos transitorios, embolia pulmonar/trombosis venosa, e hipertensión pulmonar. No se observaron aumentos en las tasas de apoplejía isquémica o de muerte cardiovascular entre los pacientes tratados con Xolair comparado con los pacientes que no fueron tratados con Xolair. Las tasas de incidencia de acontecimientos adversos graves cardiovasculares y cerebrovasculares se presentan en el siguiente cuadro.

Estudio observacional de cohortes EXCELS: Las tasas de incidencia por cada 1.000 pacientes-año de estudio – acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares adversos graves que emergen del estudio\*

	Cohorte tratado con Xolair (n=5.007)	Cohorte no tratado con Xolair (n=2.829)
Acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares totales	13,4	8,1
Infarto del miocardio	2,1	0,8
Angina inestable	2,2	1,4
Accidente isquémico transitorio	0,7	0,1
Embolia pulmonar/ trombosis venosa	3,2	1,5
Hipertensión pulmonar	0,5	0
Apoplejía isquémica	0,5	0,7
Muerte cardiovascular	2,4	2,0

\* Las estimaciones reflejan el número de pacientes en lugar del número de incidencias de cada acontecimiento, y en los pacientes-años en riesgo para cada acontecimiento individual en lugar de paciente-años totales en riesgo de cualquier acontecimiento durante el estudio.

Estos resultados sugieren un posible aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares graves en pacientes tratados con Xolair. Sin embargo, nuestra capacidad para

cuantificar la magnitud del riesgo se vio limitada por factores de confusión no medidos/no controlados debido a la naturaleza observacional del estudio, la inclusión de pacientes previamente expuestos a Xolair, un mayor riesgo cardiovascular inicial entre los usuarios de Xolair, una incapacidad para corregir los resultados para tomar en cuenta factores de riesgo no medidos y la alta tasa de abandono de los participantes en el estudio.

A fin de evaluar los riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares de Xolair, revisamos un análisis combinado de 25 estudios aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo de 8 a 52 semanas de duración completados antes del 31 de diciembre de 2010. Se incluyeron un total de 3.342 pacientes tratados con Xolair y 2.895 pacientes tratados con placebo en este análisis combinado. Los principales resultados de interés incluyeron la muerte cardiovascular, el infarto de miocardio, arritmias, la insuficiencia cardíaca, el accidente cerebrovascular, el ataque isquémico transitorio, la hipertensión pulmonar, la embolia pulmonar y la angina inestable. A lo largo de todos los estudios, hubo un total de ocho acontecimientos en pacientes tratados con Xolair comparado con 15 en pacientes tratados con placebo, y no se observaron diferencias notables en las tasas de acontecimientos cardiovasculares específicos. Aunque no se encontró ninguna asociación en este análisis conjunto, los resultados se basaron en un número reducido de acontecimientos, los pacientes eran relativamente jóvenes (es decir, una edad promedio de 38 años y sólo el 5,5 por ciento de ancianos), la duración del seguimiento fue más corta que en el estudio EXCELS (es decir, 6,8 meses en promedio) y hubo un baja incidencia de enfermedad cardiovascular inicial. Por lo tanto, los resultados del análisis combinado son insuficientes para confirmar o rechazar los resultados observados en el estudio EXCELS.

También se evaluó el estudio EXCELS para determinar el riesgo de malignidad, siendo ésta la intención original de este estudio post-comercialización que se comprometió realizar. En los ensayos clínicos que apoyaron la aprobación de Xolair, se observó un mayor número de diversas neoplasias malignas en pacientes tratados con Xolair comparado con los pacientes control. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos se observaron por menos de 1 año. En el estudio EXCELS, las tasas de incidencia de tumores malignos primarios por cada 1.000 pacientes-año fueron similares entre los pacientes tratados con Xolair (12,3) y los pacientes que no fueron tratados con Xolair (13,0). Sin embargo, las limitaciones del estudio nos impidieron descartar definitivamente un riesgo de malignidad con Xolair. Estas limitaciones incluyen la posible existencia de factores de confusión no medidos/no controlados, el sesgo introducido al permitir la participación de pacientes previamente expuestos a Xolair (usuarios frecuentes), un criterio inicial para la participación que excluía a pacientes con antecedentes de cáncer o una condición premaligna (56 por ciento) y una alta tasa de abandono de los participantes en el estudio.