

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Departamento de Registro Farmacéutico

XOLAIR
(omalizumab)

Liofilizado para Solución inyectable 150 mg con Solvente.
Recombinante solución inyectable 75 mg/0.5 mL y 150 mg/1 mL

Prospecto internacional

| | |
|----------------------------|-------------------------|
| Autor del IPL: | Sowjanya Chitturi |
| Autor de la CDS: | H. Baker Henry |
| Aprobación por el GLC: | 27 de agosto de 2019 |
| Fecha de entrada en vigor: | 11 de diciembre de 2019 |
| N.º de referencia: | No corresponde |
| Versión del documento: | Última |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

XOLAIR

Medicamento sistémico contra enfermedades obstructivas de las vías respiratorias.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Formas farmacéuticas

Polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo: liofilizado **Según lo aprobado en el registro sanitario** en un vial de vidrio.

Disolvente: solución limpida e incolora en una ampolla de vidrio.

Un vial de Xolair 150 mg, polvo y disolvente para solución inyectable, contiene 150 mg de omalizumab. La solución reconstituida de Xolair contiene 125 mg/mL de omalizumab (150 mg en 1,2 mL).

Solución inyectable en jeringa precargada

Según lo aprobado en el registro sanitario

Cada jeringa precargada de 0,5 mL contiene 75 mg de omalizumab.

Cada jeringa precargada de 1 mL contiene 150 mg de omalizumab.

Sustancia activa

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado obtenido **mediante tecnología ADN recombinante** de una línea celular de mamífero.

Es posible que algunas dosis y formas farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

Excipientes

Polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo: **Según lo aprobado en el registro sanitario**

Solución inyectable en jeringa precargada

Según lo aprobado en el registro sanitario

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Las formulaciones farmacéuticas pueden variar entre los países.

INDICACIONES

Para Xolair Liofilizado para Solución inyectable 150 mg con Solvente y Xolair Recombinante solución inyectable 150 mg/mL

Asma alérgica

Xolair está indicado en adultos, adolescentes y niños (de 6 a <12 años).

El tratamiento con Xolair deberá ser considerado únicamente para pacientes con asma mediada de forma convincente por IgE (inmunoglobulina E).

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad)

Xolair está indicado para mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes con asma alérgica grave y persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalérgenos perennes y con función pulmonar reducida (FEV₁ < 80%) así como, síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar corticoesteroides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista beta 2 inhalado de larga duración.

Niños (6 a <12 años de edad)

Xolair está indicado para mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes con asma alérgica grave y persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalérgenos perennes y síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar corticoesteroides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista beta 2 inhalado de larga duración.

Pólipos nasales

Indicado como tratamiento adicional a corticosteroides intranasales para el tratamiento de pacientes adultos (> 18 años de edad) con Rinosinusitis crónica con pólipos nasales graves, para quienes la terapia con corticosteroides intranasales no proporciona un control adecuado a la enfermedad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Urticaria espontánea crónica

Xolair como terapia adjunta está indicado en el tratamiento de la urticaria espontánea crónica en adultos y adolescentes de 12 años o mayores, quienes presentan una respuesta inadecuada a los antihistamínicos H1.

Para Xolair Recombinante solución inyectable 75 mg/0.5 mL

Asma alérgica

Xolair está indicado en adultos, adolescentes y niños (de 6 a <12 años).
El tratamiento con Xolair deberá ser considerado únicamente para pacientes con asma mediada de forma convincente por IgE (inmunoglobulina E).

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad)

Xolair está indicado para mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes con asma alérgica grave y persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalérgenos perennes y con función pulmonar reducida (FEV₁ < 80%) así como, síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar corticoesteroides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista beta 2 inhalado de larga duración.

Niños (6 a <12 años de edad)

Xolair está indicado para mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes con asma alérgica grave y persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalérgenos perennes y síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar corticoesteroides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista beta 2 inhalado de larga duración.

El tratamiento de Xolair deberá ser considerado únicamente para pacientes con asma mediada de forma convincente por IgE (inmunoglobulina E).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Pólipos nasales

Indicado como tratamiento adicional a corticosteroides intranasales para el tratamiento de pacientes adultos (> 18 años de edad) con Rinosinusitis crónica con pólipos nasales graves, para quienes la terapia con corticosteroides intranasales no proporciona un control adecuado a la enfermedad.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

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

Posología en el asma alérgica y los pólipos nasales

Se aplican los mismos principios posológicos para el asma y los pólipos nasales. La dosis adecuada y la frecuencia de administración de Xolair para estas afecciones se eligen con arreglo a la concentración basal de IgE (UI/mL), medida antes de iniciar el tratamiento, y al peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la administración inicial, se debe valorar la concentración de IgE de los pacientes con un ensayo comercial de IgE sérica total. Según estas determinaciones, podrían necesitarse entre 75 y 600 mg de Xolair repartidos en una a cuatro inyecciones en cada administración. Véanse las Tablas 1 y 2 para la conversión de la dosis y las Tablas 3 y 4 para la determinación de la dosis. Para administrar dosis de 225, 375 o 525 mg se puede utilizar Xolair 150 mg combinado con Xolair 75 mg.

No se debe administrar Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o cuyo peso corporal (en kg) excedan los límites indicados en la tabla de dosificación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Tabla 1 **Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración**

| Dosis (mg) | Número de viales | Número de inyecciones | Volumen total inyectado (mL) |
|------------|------------------|-----------------------|------------------------------|
| | | | 150 mg ^a |
| 75 | 0 | 1 | 0,6 |
| 150 | 1 | 1 | 1,2 |
| 225 | 1 | 2 | 1,8 |
| 300 | 2 | 2 | 2,4 |
| 375 | 2 | 3 | 3,0 |
| 450 | 3 | 3 | 3,6 |
| 525 | 3 | 4 | 4,2 |
| 600 | 4 | 4 | 4,8 |

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

Tabla 2 **Conversión de la dosis en número de jeringas precargadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración**

| Dosis (mg) | Número de jeringas | | Número de inyecciones | Volumen total inyectado (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 |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos

En los ensayos clínicos del asma alérgica se apreciaron una reducción de los episodios de agudización asmática y del uso de medicamentos de rescate y mejores puntuaciones de los síntomas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se necesitan 12 semanas de tratamiento como mínimo para evaluar adecuadamente si el paciente responde a Xolair.

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

Xolair está previsto como tratamiento a largo plazo **en el asma alérgica**. La retirada del tratamiento suele provocar un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre y de los síntomas asociados.

Los valores de IgE total son altos durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de haberlo interrumpido. Por consiguiente, a la hora de determinar las dosis no resulta útil reanalisar las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair. La determinación de la dosis tras interrupciones del tratamiento inferiores a un año de duración debe basarse en las concentraciones séricas de IgE obtenidas al determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido durante por lo menos un año, se pueden volver a medir las concentraciones séricas de IgE total para determinar la dosis.

Las variaciones significativas del peso corporal exigen una adaptación posológica (véanse las Tablas 3 y 4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Tabla 3

ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas

| IgE basal (UI/mL) | Peso corporal (kg) | | | | | | | | | |
|-------------------|--------------------|---------|--------|--------|--------|---|--------|--------|---------|----------|
| | ≥20-25* | >25-30* | >30-40 | >40-50 | >50-60 | >60-70 | >70-80 | >80-90 | >90-125 | >125-150 |
| ≥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 | | ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 4-4. | | | | |

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Tabla 4 ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas

| IgE basal (UI/mL) | Peso corporal (kg) | | | | | | | | | | |
|-------------------|--|---------|--------|--------|--------|--------|--|--------|---------|----------|-----------|
| | ≥20- 25* | >25-30* | >30-40 | >40-50 | >50-60 | >60-70 | >70-80 | >80-90 | >90-125 | >125-150 | >150-200* |
| ≥30-100 | ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 3 | | | | | | | | | | 225 |
| >100-200 | | | | | | | | | | 375 | |
| >200-300 | | | | | | | | | | 375 | 525 |
| >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 | | No hay datos suficientes para recomendar una dosis | | | | |
| >1100-1200 | 300 | 300 | 450 | 525 | 600 | | | | | | |
| >1200-1300 | 300 | 375 | 450 | 525 | | | | | | | |
| >1300-1500 | 300 | 375 | 525 | 600 | | | | | | | |

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

Posología en la urticaria espontánea crónica (sólo presentación 150 mg)

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab. Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de IgG, incluida la degradación (de la IgG) en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática puedan alterarla. Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a estos pacientes (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes pediátricos

En el asma alérgica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes.

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

En la UEC, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes (véase el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN - Excipientes).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones alérgicas

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso anafilaxia, cuando se administra omalizumab. Por ello, se debe disponer de medicamentos con los cuales tratar cualquier reacción anafiláctica que pueda presentarse luego de la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, contacte al médico de inmediato. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Desde la comercialización del producto se han registrado anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de 2 horas.

Al igual que sucede con todos los anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, en casos raros los pacientes pueden generar anticuerpos contra el omalizumab (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Enfermedad del Suero

En pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab, se han registrado casos de enfermedad del suero y otras reacciones afines, que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III. Estas reacciones comienzan típicamente de 1 a 5 días después de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgia, erupción (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno. Hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Síndrome de Churg-Strauss y síndrome hipereosinofílico

Los pacientes con asma grave pueden presentar raramente síndrome hipereosinofílico sistémico o vasculitis granulomatosa eosinofílica alérgica (Síndrome de Churg-Strauss), los cuales son normalmente tratados con corticosteroides sistémicos.

En raras ocasiones, los pacientes en tratamiento con medicamentos antiasmáticos, incluyendo omalizumab, pueden presentar o desarrollar eosinofilia sistémica y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

vasculitis. Estas reacciones están normalmente asociadas con la reducción del tratamiento con corticosteroides orales.

En estos pacientes, los médicos deberán estar alerta ante el desarrollo de eosinofilia importante, rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, anormalidades en el seno paranasal, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía.

Deberá considerarse la interrupción del tratamiento con omalizumab en todos aquellos casos graves que cursen con alteraciones del sistema inmune mencionadas anteriormente.

Parasitos

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 en 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario ejercer cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando viajen a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, debe contemplarse la interrupción del tratamiento con Xolair.

Generales

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni del estado asmático.

Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe ejercer cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

En el asma alérgica o los pólipos nasales no se recomienda interrumpir bruscamente los corticoesteroides inhalados o sistémicos después de iniciar el tratamiento con Xolair. La reducción de la dosis de corticoesteroide requiere la supervisión directa de un médico y puede que deba realizarse de forma gradual.

Recomendación al encargado de la administración

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

Jeringa precargada, personas sensibles al látex

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

REACCIONES ADVERSAS

Asma alérgica

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y las reacciones en la zona de inyección (como dolor, hinchazón, eritema y prurito en la zona de inyección). En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años, las reacciones adversas más frecuentes fueron la cefalea, la fiebre y el dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en todos los pacientes con asma alérgica tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/10\,000$), y muy raras ($< 1/10\,000$).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos del asma alérgica y en Rinosinusitis crónica con pólipos nasales

| Infecciones e infestaciones | |
|--|---|
| Infrecuentes | Faringitis |
| Raras | Parasitosis |
| Trastornos del sistema inmunitario | |
| Raras | Reacción anafiláctica y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el medicamento |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Frecuentes | Cefalea** |
| Infrecuentes | Mareo, somnolencia, parestesias, síncope |
| Trastornos vasculares | |
| Infrecuentes | Hipotensión postural, rubefacción |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Infrecuentes | Tos, broncoespasmo alérgico |
| Raras | Edema laríngeo |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Frecuentes | Dolor en la zona superior del abdomen* |
| Infrecuentes | Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Infrecuentes | Urticaria, erupción, prurito, fotosensibilidad |
| Raras | Angioedema |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Muy frecuentes | Pirexia (fiebre)* |
| Frecuentes | Reacciones en la zona de inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón |
| Infrecuentes | Aumento de peso, fatiga (cansancio), brazos hinchados, enfermedad de tipo gripal |

*: En niños de 6 a <12 años.

**: Muy frecuente en niños de 6 a <12 años.

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en el grupo del tratamiento activo fueron muy similares a las observadas en el grupo de referencia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Pólipos nasales

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico observado en los pacientes con pólipos nasales concordó con el observado en el asma alérgica y la UEC.

En los estudios clínicos en pacientes ≥18 años con Rinosinusitis crónica con pólipos nasales, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron cefalea, mareo, artralgia, dolor abdominal superior y reacciones en el lugar de la inyección.

En la Tabla 5 se incluyen las reacciones adversas registradas en la población total de seguridad con asma alérgica y con Rinosinusitis crónica con pólipos nasales, tratadas con Xolair en los ensayos clínicos, por sistema de clasificación de órganos y frecuencia de MedDRA.

Urticaria espontánea crónica

Resumen del perfil toxicológico

En 975 pacientes con UEC se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad del omalizumab administrado en dosis de 75, 150 y 300 mg cada 4 semanas. De estos pacientes, 242 recibieron placebo. Recibieron omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas 733 pacientes, y 490 pacientes lo recibieron durante plazos de hasta 24 semanas. A su vez, 175 y 412 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 12 semanas y 87 y 333 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 24 semanas con las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente.

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

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

La Tabla 7 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas (eventos que, después de una evaluación médica, se detectaron en $\geq 1\%$

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y con una frecuencia ≥ 2 puntos porcentuales mayor en cualquier grupo del omalizumab que en el grupo del placebo) descritas con las dosis recomendadas (150 y 300 mg) en los tres estudios de fase III combinados. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 7 Reacciones adversas registradas en la base de datos de seguridad de los ensayos de urticaria espontánea crónica combinados (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

| Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA) | Estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g con omalizumab combinados | | | Categoría de frecuencia |
|---|--|-------------------|-------------------|-------------------------|
| | Placebo N = 242 | 150 mg N = 175 | 300 mg N = 412 | |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| Nasofaringitis | 17 (7,0%) | 16 (9,1%) | 27 (6,6%) | Frecuentes |
| Sinusitis | 5 (2,1%) | 2 (1,1%) | 20 (4,9%) | Frecuentes |
| Infección vírica del tracto respiratorio alto | 0 | 4 (2,3%) | 2 (0,5%) | Frecuentes |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | |
| Cefalea | 7 (2,9%) | 21 (12,0%) | 25 (6,1%) | Muy frecuentes |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | |
| Artralgia | 1 (0,4%) | 5 (2,9%) | 12 (2,9%) | Frecuentes |

Otros eventos notificados en cualquier momento del período de tratamiento del día 1 a la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplían los criterios de reacción adversa:

Infecciones e infestaciones: infección del tracto respiratorio superior (placebo: 3,1%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 5,7%), infección del tracto urinario (placebo: 1,8%; 150 mg: 4,6%; 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,3%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%), dolor en una extremidad (placebo: 0%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%), dolor musculoesquelético (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%).

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

Reacciones en la zona de inyección: durante los estudios, las reacciones en la zona de inyección fueron más frecuentes en los pacientes tratados con el omalizumab que en los tratados con el placebo (300 mg: 2,7%; 150 mg: 0,6%; placebo: 0,8%) y consistieron en hinchazón, eritema, dolor, moretones, comezón, hemorragia y urticaria.

Reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas desde la comercialización de Xolair. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del [MedDRA](#). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente:

Trastornos del sistema inmunitario (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES): Anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia idiopática severa.

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

Descripción de las reacciones adversas de interés especial

Anafilaxia

En las notificaciones posteriores a la comercialización se estimó un 0,2% de frecuencia de anafilaxia en pacientes tratados con Xolair teniendo en cuenta la cifra total de reacciones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

anafilácticas observadas a partir de una exposición calculada de más de 500 000 años-paciente.

Los antecedentes de anafilaxia sin relación con el omalizumab pueden ser un factor de riesgo de aparición de reacciones anafilácticas posteriores a la administración de Xolair.

Trombocitopenia

En los ensayos clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo de valores normales de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han descrito en seres humanos (pacientes mayores de 6 años) patrones de disminución persistente de las cifras de plaquetas como los observados en otros primates (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se han notificado casos de trombocitopenia después de la comercialización.

Parasitos

En pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Descripción de eventos adversos seleccionados

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

Cánceres (tumores malignos)

En los ensayos clínicos iniciales realizados en adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo **control**. Los casos observados eran infrecuentes (<1/100) tanto en el grupo de tratamiento activo como en el **control**. En un estudio observacional posterior en el que se comparó a 5007 pacientes tratados con Xolair y a 2829 pacientes no tratados con Xolair que fueron objeto de seguimiento durante plazos de hasta 5 años, las tasas de incidencia de cánceres primarios fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un mayor riesgo de cáncer (razón de tasas: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62; 1,13). En otro análisis de ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, en los que

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

participaron 4254 pacientes tratados con Xolair y 3178 pacientes que recibieron un placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de cáncer, ya que las tasas de incidencia fueron de 4,14 (14/3382 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) en el grupo del placebo (razón de tasas: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39; 2,27). La tasa general de incidencia de cánceres observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue similar a la descrita para la población general.

No hubo casos de cáncer en los pacientes de 6 a <12 años tratados con omalizumab en los ensayos clínicos, y en el grupo **control** solo hubo un caso de cáncer.

Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y en los análisis intermedios de un estudio observacional, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio observacional, la tasa de ATA fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 5,12 (51/9963 años-paciente) en el grupo de referencia. En un análisis multivariable en el que se tuvieron en cuenta los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91; 1,91). En otro análisis combinado de los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, se observó que la tasa de ATA fue de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (razón de tasas: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24; 5,71).

INTERACCIONES

Las enzimas del citocromo P450, las bombas de expulsión y los mecanismos de unión a proteínas no contribuyen a la depuración del omalizumab, de modo que la probabilidad de que ocurran interacciones farmacológicas es reducida. No se han realizado estudios formales de interacción de Xolair con medicamentos o vacunas.

No hay motivos farmacológicos para esperar interacciones entre el omalizumab y los medicamentos comúnmente prescritos contra el asma, los pólipos nasales o la UEC.

Asma alérgica

En los estudios clínicos, Xolair se utilizó normalmente asociado a corticoesteroides inhalados y orales, agonistas β_2 inhalados de acción rápida o prolongada, modificadores de los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

leucotrienos, teofilina y antihistamínicos orales. No hubo indicios de que esos antiasmáticos habituales afectasen la seguridad de Xolair. Se dispone de escasos datos sobre el uso de Xolair combinado con la inmunoterapia específica (terapia de hiposensibilización).

Pólipos nasales

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

Urticaria espontánea crónica

En los estudios clínicos de la UEC, Xolair se administró junto con antihistamínicos (anti-H₁ o anti-H₂) y antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARL). No hubo indicios de que el perfil toxicológico del omalizumab administrado con esos medicamentos fuera distinto del ya descrito en pacientes con asma alérgica. Además, un análisis farmacocinético poblacional no reveló ningún efecto importante de los anti-H₂ y los ARL en la farmacocinética del omalizumab (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Una cantidad moderada de datos en mujeres embarazadas (entre 300-1.000 embarazos) basados en el registro de embarazos y en las notificaciones espontáneas post comercialización, indican que no existen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Un estudio prospectivo de registro de embarazo (EXPECT) en 250 mujeres embarazadas con asma expuestas a Xolair mostró que la prevalencia de anomalías congénitas mayores fue similar (8,1% vs. 8,9%) entre pacientes del estudio EXPECT y pacientes con la misma enfermedad (asma moderada y grave). La interpretación de los datos puede verse afectada debido a limitaciones metodológicas del estudio, incluyendo el tamaño pequeño de la muestra y el diseño no aleatorizado.

Omalizumab atraviesa la barrera placentaria. Sin embargo, los estudios en animales no sugieren ni efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

Omalizumab se ha asociado con descensos de las plaquetas sanguíneas, dependientes de la edad en primates no humanos, con una sensibilidad relativamente superior en animales jóvenes. Si es clínicamente necesario, el uso de Xolair se podría considerar durante el embarazo.

Lactancia

Se espera que omalizumab esté presente en la leche materna ya que las inmunoglobulinas G (IgGs) se encuentran en la leche humana.

Los datos disponibles en primates no humanos muestran que omalizumab se excreta en la leche.

El estudio EXPECT, con 154 niños que habían sido expuestos a Xolair durante el embarazo y a través de la lactancia, no indicó efectos adversos en los niños lactantes.

La interpretación de los datos puede verse afectada por las limitaciones metodológicas del estudio, incluyendo el pequeño tamaño de la muestra y el diseño no aleatorizado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Cuando se administra por vía oral, las proteínas de la inmunoglobulina G sufren proteólisis intestinal y tienen una biodisponibilidad pobre. No se anticipan efectos en los neonatos/niños lactantes. En consecuencia, si es clínicamente necesario, el uso de Xolair se puede considerar durante la lactancia materna.

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

Mujeres y varones con capacidad de procrear

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

fertilidad

No se tienen datos sobre los efectos del omalizumab en la fecundidad humana. En los estudios preclínicos especialmente diseñados para estudiar la fecundidad en macacos de Java adultos, como son los de apareamiento, no se observó un menoscabo de la fecundidad en los machos o hembras que recibieron dosis subcutáneas repetidas de omalizumab de hasta 75 mg/kg/sem.

SOBREDOSIS

No se han notificado casos de sobredosis. No se ha determinado la dosis tolerada máxima de Xolair. Se han administrado dosis únicas intravenosas de hasta 4000 mg a pacientes sin que se apreciaran signos de toxicidad limitante de la dosis. La mayor dosis acumulada que se administró a pacientes fue de 44 000 mg en 20 semanas y esa dosis no produjo ningún efecto adverso agudo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinámica

Características generales

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado obtenido por ingeniería genética que se une selectivamente a la inmunoglobulina E (IgE) humana. El anticuerpo es una IgG1 (kappa) que contiene regiones de estructura humana con regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo de origen murino que se une a la IgE.

Pacientes con asma alérgica y pólipos nasales

La IgE desempeña un papel efector fundamental en la fisiopatología de las enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias. La cascada alérgica se inicia cuando el alérgeno interconecta las IgE que se fijan a los receptores Fc ϵ RI (receptores con gran afinidad por la IgE) en la superficie de los mastocitos y los basófilos. Ello produce la desgranulación de esas células efectoras y la liberación de histaminas, leucotrienos, citocinas y otros mediadores. Dichos mediadores guardan una relación causal con la fisiopatología del asma alérgica, que incluye la formación de un edema en las vías respiratorias, la contracción del músculo liso y una alteración de la actividad celular asociada al proceso inflamatorio. También contribuyen a producir los signos y síntomas de la enfermedad alérgica, como la broncoconstricción, la producción de moco, las sibilancias, la disnea, la opresión torácica, la congestión nasal, los estornudos, la picazón nasal, la rinorrea, la picazón ocular y el lagrimeo.

El omalizumab se fija a la IgE e impide que esta se una al receptor Fc ϵ RI, reduciendo así la cantidad de IgE libre disponible para iniciar la cascada alérgica. El tratamiento con omalizumab de sujetos atópicos causó un pronunciado descenso del número de receptores Fc ϵ RI. Además, la liberación *in vitro* de histamina de los basófilos aislados de individuos que habían recibido Xolair disminuyó cerca del 90% tras la estimulación con un alérgeno, en comparación con los valores previos al tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Pacientes con asma alérgica

En los pacientes asmáticos de los estudios clínicos, las concentraciones séricas de IgE libre disminuyeron de forma dosodependiente en la hora siguiente a la primera administración y se mantuvieron constantes entre las administraciones. La reducción media de las concentraciones séricas de IgE libre fue superior al 96% cuando se utilizaron las dosis recomendadas. Las concentraciones séricas de IgE total (es decir, unida y libre) aumentaron tras la primera dosis debido a la formación de complejos de omalizumab-IgE que se eliminan más lentamente que la IgE libre. A las 16 semanas de la primera administración, las concentraciones séricas medias de IgE total determinadas con métodos analíticos convencionales eran cinco veces mayores que las anteriores al tratamiento. Tras interrumpir la administración de Xolair, el aumento de la concentración de IgE total y la disminución de la concentración de IgE libre inducidos por Xolair resultaron reversibles, sin que se observase ningún efecto de rebote en las concentraciones de IgE después del período de reposo farmacológico. Las concentraciones de IgE total no volvieron a los valores previos al tratamiento hasta un año después de interrumpir Xolair.

Pacientes con pólipos nasales

En estudios clínicos con pacientes con pólipos nasales, el tratamiento con Xolair provocó una reducción en las cifras séricas de IgE libre y un aumento de las concentraciones séricas de IgE total, de forma similar a lo observado en pacientes con asma alérgica. Las concentraciones séricas de IgE total aumentaron debido a la formación de complejos de omalizumab-IgE que se eliminan más lentamente que la IgE libre.

Pacientes con urticaria espontánea crónica

Existen varias teorías sobre la etiología de la UEC, incluida una que apunta a un origen autoinmunitario. Se han aislado anticuerpos autoinmunitarios contra la IgE y su receptor (Fc ϵ RI) en el suero de algunos pacientes que padecían UEC. Tales autoanticuerpos pueden activar los basófilos o mastocitos y provocar la liberación de histamina.

Una de las hipótesis del modo de acción del omalizumab en la UEC es que reduce las concentraciones de IgE libre en la sangre y posteriormente en la piel. Ello causa un descenso del número de receptores superficiales de la IgE y de ese modo se reduce la transducción de señales por la vía del receptor Fc ϵ RI, lo cual redundaría en una inhibición de las reacciones inflamatorias y de activación celular. La consecuencia es que disminuyen la frecuencia y la severidad de los síntomas de UEC. Otra hipótesis es que la disminución de la cantidad circulante de IgE libre produce una desensibilización rápida e inespecífica de los mastocitos cutáneos. El descenso del número de Fc ϵ RI puede contribuir a mantener la respuesta.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

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

Farmacocinética

Características generales

Absorción

Tras la administración subcutánea, el omalizumab se absorbe con una biodisponibilidad absoluta media del 62%. La farmacocinética del omalizumab es lineal con dosis mayores que 0,5 mg/kg.

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

Distribución

In vitro, el omalizumab forma complejos de tamaño restringido con la IgE. Ni *in vitro* ni *in vivo* se han observado complejos que precipitan ni complejos con pesos moleculares superiores a 10^6 Da.

Los estudios de distribución hística en macacos de Java no evidenciaron una captación específica de ^{125}I -omalizumab por parte de ningún órgano o tejido.

Eliminación

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

reticuloendoteliales del hígado. Además, se elimina también IgG inalterada con la bilis. Los estudios con ratones y macacos revelan que los complejos de omalizumab-IgE se eliminan por medio de interacciones con los receptores de Fc γ dentro del SRE a una velocidad generalmente mayor que la de depuración de IgG.

Pacientes con asma alérgica

Absorción

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

Distribución

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

Eliminación

En los pacientes asmáticos, la vida media de eliminación sérica del omalizumab promedia los 26 días y su depuración aparente es de $2,4 \pm 1,1$ mL/kg/d. La duplicación del peso corporal hace que la depuración aparente sea aproximadamente el doble.

Edad, raza o grupo étnico, sexo biológico e índice de masa corporal

Se analizó la farmacocinética poblacional del omalizumab para determinar la influencia de las características demográficas. Los análisis de estos datos indican que en los pacientes asmáticos no es necesario ajustar la dosis en función de la edad (6-76 años), la raza, el grupo étnico, el sexo biológico o el índice de masa corporal.

Pacientes con pólipos nasales

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

los datos sobre raza y grupo étnico son demasiado escasos como para fundamentar ajustes de la dosis.

Pacientes con urticaria espontánea crónica

Absorción

Después de administrar una dosis subcutánea única a pacientes adultos o adolescentes con UEC, el omalizumab se absorbe con lentitud y alcanza su concentración sérica máxima al cabo de una media de 6 a 8 días.

En pacientes con UEC, la farmacocinética del omalizumab es lineal en el intervalo de dosis únicas de 75 a 600 mg administradas por vía subcutánea. Tras administrar 75, 150 o 300 mg cada 4 semanas, la concentración sérica mínima de omalizumab aumenta de forma proporcional a la dosis.

Distribución

Según un estudio de farmacocinética poblacional, la distribución del omalizumab en los pacientes con UEC es semejante a la de los pacientes con asma alérgica.

Eliminación

Las simulaciones de farmacocinética poblacional efectuadas para pacientes con UEC indican que la vida media de eliminación sérica del omalizumab promedia los 24 días en el estado de equilibrio y la depuración aparente en el estado de equilibrio promedia los 240 mL/d (que corresponden a 3,0 mL/kg/d en un paciente de 80 kg).

Edad, raza o grupo étnico, sexo biológico, peso corporal, índice de masa corporal, IgE basal, autoanticuerpos anti-FcεRI, comedicación

Los efectos de las covariables demográficas y de otros factores sobre la exposición al omalizumab se evaluaron mediante análisis de farmacocinética poblacional. También se evaluaron los efectos de las covariables analizando la relación existente entre la concentración del omalizumab y las respuestas clínicas. Tales análisis indican que en los pacientes con UEC no hace falta ajustar la dosis en función de la edad (12-75 años), la raza o el grupo étnico, el sexo biológico, el peso corporal, el índice de masa corporal, la IgE basal,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

los autoanticuerpos anti-Fc ϵ RI o el uso simultáneo de antihistamínicos H₂ o de antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARL).

Pacientes con disfunción renal o hepática

No se dispone de datos farmacocinéticos ni farmacodinámicos en pacientes con disfunción renal o hepática aquejados de asma alérgica o UEC (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha estudiado la seguridad de omalizumab en monos cinomolgos, ya que el omalizumab se une a las IgE del cinomolgo y humanas con una afinidad similar. Se detectaron anticuerpos a omalizumab en algunos monos tras la administración subcutánea o intravenosa repetida. Sin embargo, no se observó toxicidad aparente, tales como enfermedad mediada por inmunocomplejos o citotoxicidad dependiente de complemento. No hubo evidencia de una respuesta anafiláctica debido a la desgranulación de los mastocitos en monos cinomolgos.

La administración crónica de omalizumab a niveles de dosis de hasta 250 mg/kg (al menos 14 veces la dosis clínica más alta recomendada en mg/kg de acuerdo con la tabla de dosis recomendada) fue bien tolerada en primates no humanos (tanto en animales adultos como en jóvenes), con la excepción de un descenso en las plaquetas sanguíneas dependiente de la dosis y de la edad, con una mayor sensibilidad en animales jóvenes. La concentración plasmática necesaria para alcanzar un descenso del 50% en las plaquetas con respecto al valor basal en monos adultos cinomolgos fue aproximadamente de 4 a 20 veces más elevada que la concentración plasmática clínica máxima anticipada. Además, se observó inflamación y hemorragia aguda en el lugar de la inyección en monos cinomolgos.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad formal con omalizumab.

En los estudios de reproducción en monos cinomolgos, dosis subcutáneas de hasta 75 mg/kg por semana (al menos 8 veces la dosis clínica más alta recomendada en mg/kg durante un periodo de 4-semanas) no provocaron toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad cuando se administró durante toda la organogénesis y no provocó

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

efectos adversos sobre el crecimiento fetal o neonatal cuando se administró durante la fase final de la gestación, parto y lactancia.

Omalizumab se excretó en la leche materna en monos cinomolgos. Los niveles de omalizumab en la leche fueron del 0,15% con respecto a la concentración sérica materna.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Asma alérgica

Adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años)

La seguridad y la eficacia de Xolair se evaluaron en cinco ensayos multicéntricos comparativos con placebo, aleatorizados, con doble enmascaramiento.

Dos estudios idénticos de 16 semanas de duración (los estudios 1 y 2) demostraron la seguridad y la eficacia del omalizumab como tratamiento complementario en 1071 pacientes con asma alérgica que estaban sintomáticos pese al tratamiento con corticoesteroides inhalados (dipropionato de beclometasona en dosis de 500 a 1200 µg/d).

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

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

En los estudios 1 y 2, al final de la fase principal de 28 semanas se constató una mejoría clínicamente importante de la calidad de vida relacionada con el asma —valorada mediante el cuestionario de Juniper para la calidad de vida en pacientes asmáticos (*Juniper's Asthma Quality of Life Questionnaire*)— en el grupo de Xolair comparado con el grupo del placebo ($p \leq 0,001$ en los estudios 1 y 2).

En el estudio 3 se demostró la seguridad y el efecto de «evitación de corticoesteroides» del omalizumab en 246 pacientes con asma alérgica severa que necesitaban tratamiento diario

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

con corticoesteroides inhalados en dosis altas ($\geq 1000 \mu\text{g/d}$ de fluticasona) y en quienes se permitieron agonistas β_2 de acción prolongada. El estudio constó de una fase de 16 semanas de tratamiento estable con corticoesteroides en la que se agregó el medicamento de estudio, seguida de otra fase de 16 semanas de reducción de los corticoesteroides. La reducción porcentual de la dosis del corticoesteroide inhalado al final de la fase de tratamiento fue significativamente mayor en los pacientes tratados con omalizumab que en los que recibieron el placebo (mediana del 60% frente al 50%, $p = 0,003$). El 60,3% de los pacientes tratados con omalizumab y el 45,8% de los del grupo del placebo pudieron disminuir su dosis de fluticasona a $\leq 500 \mu\text{g/d}$.

En el estudio 4, se demostró la seguridad y la eficacia del omalizumab en 405 pacientes que padecían rinitis alérgica perenne y asma alérgica concurrente. Los pacientes del estudio padecían tanto de asma alérgica sintomática como de rinitis alérgica perenne. Dichos pacientes recibieron omalizumab o placebo durante 28 semanas como tratamiento complementario de $\geq 400 \mu\text{g}$ de budesónida en Turbohaler. Se permitió el uso de agonistas β_2 inhalados de acción prolongada (39%) y corticoesteroides nasales (17%).

En el estudio 4, las variables principales fueron la incidencia de agudizaciones asmáticas (agravamiento del asma que necesitaba corticoesteroides sistémicos o duplicación de la dosis de budesónida inicial del paciente) y el porcentaje de pacientes de cada grupo terapéutico con una mejoría $\geq 1,0$ en las evaluaciones de la calidad de vida específicas del asma y la rinitis (escala de Juniper) entre el inicio y el final de la fase de tratamiento.

Los pacientes tratados con omalizumab presentaron una incidencia significativamente menor de agudizaciones asmáticas que los pacientes del grupo del placebo (20,6% con omalizumab y 30,1% con el placebo, $p = 0,02$) y el porcentaje de pacientes que mejoraron $\geq 1,0$ puntos en las evaluaciones de la calidad de vida específicas del asma y la rinitis fue significativamente mayor en los pacientes tratados con omalizumab (57,7%) que en los tratados con placebo (40,6%) ($p < 0,0001$).

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

El estudio 5, de 28 semanas de duración, demostró la eficacia y la seguridad de Xolair en 419 pacientes de 12 a 79 años con asma alérgica severa que presentaban una reducción de la función pulmonar (volumen espiratorio máximo en el primer segundo [VEMS]: 40-80% del teórico) y un control insuficiente de los síntomas asmáticos a pesar de recibir tratamiento con $> 1000 \mu\text{g}$ de dipropionato de beclometasona (o equivalente) más un agonista β_2 de acción prolongada. Los pacientes admitidos en el estudio habían padecido múltiples agudizaciones asmáticas que exigían tratamiento con corticoesteroides sistémicos o habían sido

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

hospitalizados o atendidos en un servicio de urgencias a causa de una agudización asmática severa en el último año, pese a su tratamiento continuo con corticoesteroides inhalados en dosis elevadas y agonistas β_2 de acción prolongada. Se administró Xolair o placebo por vía subcutánea como tratamiento complementario de >1000 μg de dipropionato de beclometasona (o equivalente) más un agonista β_2 de acción prolongada. Se permitió la administración de un tratamiento de mantenimiento con corticoesteroides orales (22%), teofilina (27%) o antileucotrienos (35%). En la fase de tratamiento no se modificó la terapia antiasmática concomitante.

La variable principal fue el porcentaje de agudizaciones asmáticas que exigían tratamiento con tandas cortas de corticoesteroides sistémicos. El omalizumab redujo el porcentaje de agudizaciones asmáticas en un 19% ($p = 0,153$). En otros análisis, que arrojaron significación estadística ($p < 0,05$) a favor de Xolair, se detectaron reducciones en las agudizaciones severas (aquellas en las que la función pulmonar del paciente se reducía a menos del 60% del valor máximo personal y se necesitaban corticoesteroides sistémicos) y en la atención médica urgente en relación con el asma (hospitalizaciones, visitas a urgencias y consultas médicas no programadas), así como mejoras en la evaluación general del médico sobre la eficacia práctica del tratamiento, la calidad de vida relacionada con el asma, los síntomas asmáticos y la función pulmonar. En los cinco estudios ya mencionados se obtuvo la evaluación general del médico como parámetro genérico del control asmático según el médico responsable del tratamiento. El médico tuvo en cuenta el flujo espiratorio máximo, los síntomas diurnos y nocturnos, el uso de tratamientos de rescate, la espirometría y las agudizaciones. En los cinco estudios, el porcentaje de pacientes con mejoría marcada o control completo del asma fue significativamente mayor en los pacientes tratados con Xolair que en los que recibieron el placebo.

Niños de 6 a <12 años

El principal aval de la seguridad y la eficacia de Xolair en el grupo de 6 a <12 años proviene de un ensayo comparativo con placebo, aleatorizado, de doble enmascaramiento y multicéntrico (estudio 6) y de un estudio complementario (estudio 7).

El estudio 6 fue un ensayo de 52 semanas de duración en el que se evaluó la seguridad y la eficacia de Xolair como tratamiento complementario en 628 niños con asma alérgica mal controlada a pesar de recibir tratamiento regular con corticoesteroides inhalados (≥ 200 $\mu\text{g}/\text{d}$ de fluticasona en inhalador de polvo seco, o equivalente) con o sin otros antiasmáticos. Los pacientes debían tener diagnóstico de asma desde más de un año antes, resultados positivos a al menos un aeroalérgeno perenne en las pruebas alérgicas cutáneas y antecedentes de manifestaciones clínicas (diurnas o nocturnas) de asma persistente moderada o severa, y debían haber sufrido agudizaciones en el año previo a su admisión en el estudio. Se permitió

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

el uso de agonistas β_2 de acción prolongada (67,4%), antileucotrienos (36,6%) y corticoesteroides orales (1,3%) como tratamiento de mantenimiento. Durante las 24 primeras semanas de tratamiento se mantuvieron constantes las dosis iniciales de corticoesteroides de cada paciente y durante las 28 semanas siguientes se permitió un ajuste de los corticoesteroides inhalados.

La agudización clínicamente significativa se definió como el agravamiento de los síntomas asmáticos (según el criterio clínico del investigador) que requiere la duplicación de la dosis inicial de corticoesteroides inhalados durante al menos 3 días o tratamiento de rescate con corticoesteroides sistémicos (orales o intravenosos) durante al menos 3 días.

La tasa de agudizaciones durante el período de tratamiento con doble enmascaramiento de 52 semanas en el grupo de pacientes tratados con Xolair que presentaban un VEMS > 80% al inicio del estudio disminuyó un 43% con respecto al grupo que recibió el placebo ($p < 0,001$). En comparación con los pacientes que recibieron el placebo, los pacientes tratados con Xolair presentaron una reducción estadísticamente significativa de la tasa de agudizaciones independientemente del uso concomitante de agonistas β_2 de acción prolongada al inicio del estudio (45% en los pacientes que usaban agonistas β_2 de acción prolongada y 42% en los pacientes que no los usaban; $p < 0,001$ y $p = 0,011$, respectivamente).

En el estudio 7, de 28 semanas de duración, aleatorizado, comparativo con placebo, con doble enmascaramiento, se evaluó principalmente la seguridad en 334 niños (de 6-12 años) con asma bien controlados con corticoesteroides inhalados. Durante las 16 primeras semanas de tratamiento se mantuvieron constantes las dosis iniciales de corticoesteroides de cada paciente y durante las 12 semanas siguientes se redujeron. En el estudio se evaluó la reducción porcentual de la dosis de dipropionato de beclometasona y el porcentaje de pacientes en los que se había hecho tal reducción al cabo de 28 semanas. La reducción porcentual de la dosis de dipropionato de beclometasona a las 28 semanas fue mayor en el grupo tratado con Xolair que en el grupo del placebo (reducción mediana: 100% frente a 66,7%; $p = 0,001$), así como la proporción de pacientes con reducción de la dosis de dipropionato de beclometasona ($p = 0,002$). Además, la frecuencia y la incidencia de episodios de agudización asmática durante la fase de reducción de la dosis de corticoesteroide fueron menores en el grupo del omalizumab (tasa media de 0,42 y 0,72, $p < 0,001$; porcentaje de pacientes con agudizaciones: 18% y 39%, $p < 0,001$). Durante las primeras 16 semanas del período terapéutico de 24 semanas se hizo patente la superioridad del omalizumab con respecto a la disminución de la incidencia y frecuencia de agudizaciones. En el 55,7% de los pacientes tratados con el omalizumab hubo una reducción completa (100%) de la dosis de corticoesteroide al final del período de tratamiento de 28 semanas, en comparación con el 43,2% de los pacientes que recibieron el placebo. Además, la dosis de corticoesteroide se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

redujo en $\geq 50\%$ en más pacientes del grupo del omalizumab que del placebo (80,4% y 69,5%, $p = 0,017$).

En los dos estudios mencionados anteriormente (estudios 6 y 7) se obtuvo la evaluación general del médico como parámetro genérico del control asmático según el médico responsable del tratamiento. El médico tuvo en cuenta el flujo espiratorio máximo, los síntomas diurnos y nocturnos, el uso de tratamientos de rescate, la espirometría y las agudizaciones. En ambos estudios, el porcentaje de pacientes tratados con Xolair que presentaron una mejoría marcada o un control completo del asma fue significativamente mayor que el observado en los pacientes tratados con el placebo.

Pólipos nasales

La seguridad y la eficacia de Xolair se evaluaron en dos ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados, multicéntricos y con doble enmascaramiento en los que se incluyó a pacientes con sinusitis crónica y pólipos nasales (estudio 1, $N = 138$; estudio 2, $N = 127$). Los pacientes recibieron Xolair o placebo por vía subcutánea cada 2 o 4 semanas, de acuerdo a la posología y frecuencia que se recoge en las Tablas 3 y 4 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con mometasona intranasal durante el estudio. No se exigió un tratamiento anterior con cirugía nasosinusal ni con corticoesteroides sistémicos para la inclusión en los estudios. Los pacientes recibieron Xolair o placebo durante 24 semanas y a continuación hubo un período de seguimiento de 4 semanas. En la Tabla 8 se describen las características iniciales y demográficas, incluidas las enfermedades alérgicas concomitantes.

Tabla 8 **Características iniciales y demográficas en los estudios de pólipos nasales**

| Parámetro | Estudio 1 de pólipos nasales $N = 138$ | Estudio 2 de pólipos nasales $N = 127$ |
|-----------|---|---|
|-----------|---|---|

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

| | | |
|---|---------------|---------------|
| Edad media (años) (DE) | 51,0 (13,2) | 50,1 (11,9) |
| % de varones | 63,8 | 65,4 |
| Pacientes que usaron corticoesteroides sistémicos durante el año anterior (%) | 18,8 | 26,0 |
| PPN* bilateral endoscópica media (DE), intervalo de 0-8 | 6,2 (1,0) | 6,3 (0,9) |
| PCN* media (DE), intervalo de 0-3 | 2,4 (0,6) | 2,3 (0,7) |
| Puntuación del sentido del olfato* media (DE), intervalo de 0-3 | 2,7 (0,7) | 2,7 (0,7) |
| Puntuación total del SNOT-22* media (DE), intervalo de 0-110 | 60,1 (17,7) | 59,5 (19,3) |
| Media de eosinófilos en sangre (células/ μ l) (DE) | 346,1 (284,1) | 334,6 (187,6) |
| IgE total media, UI/mL (DE) | 160,9 (139,6) | 190,2 (200,5) |
| Asma (%) | 53,6 | 60,6 |
| Leve (%) | 37,8 | 32,5 |
| Moderada (%) | 58,1 | 58,4 |
| Severa (%) | 4,1 | 9,1 |
| Enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (%) | 19,6 | 35,4 |
| Rinitis alérgica | 43,5 | 42,5 |

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

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

En los estudios 1 y 2 de pólipos nasales, la mejoría de la PPN y la PCN semanal media entre el inicio y la semana 24 fue mayor en los pacientes que recibieron Xolair que en los que recibieron el placebo, y dicha diferencia fue estadísticamente significativa. Los resultados de los estudios 1 y 2 de pólipos nasales se muestran en la Tabla 9.

Las mejorías superiores de la PPN y la PCN en el grupo de Xolair con respecto al grupo del placebo se observaron ya en la primera evaluación (semana 4) de ambos estudios, como se ilustra en la Figura 1. En la comparación de Xolair con el placebo, la diferencia media de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

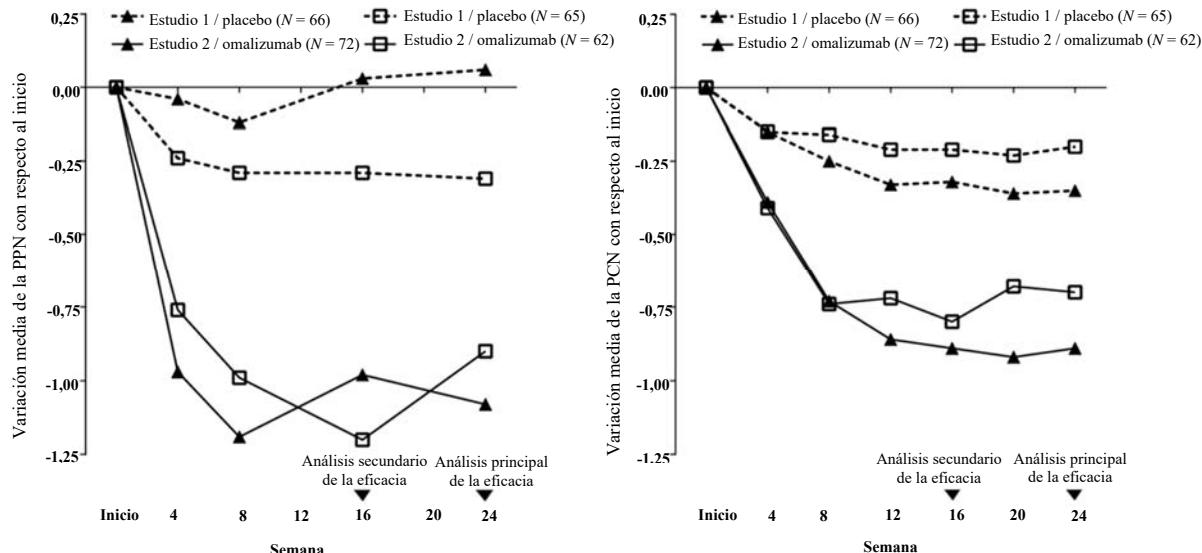
mínimos cuadrados de la variación de la PPN entre el inicio y la semana 4 fue de -0,92 (IC del 95%: -1,37; -0,48) en el estudio 1 y de -0,52 (IC del 95%: -0,94; -0,11) en el estudio 2.

Tabla 9 Variación de la PPN y la PCN media de 7 días entre el inicio y la semana 24 de los estudios 1 y 2 de pólipos nasales

| | Estudio 1 de pólipos nasales | | Estudio 2 de pólipos nasales | |
|--|------------------------------|--------------|------------------------------|--------------|
| | Placebo | Xolair | Placebo | Xolair |
| <i>N</i> | 66 | 72 | 65 | 62 |
| Puntuación de pólipos nasales | | | | |
| Media inicial | 6,32 | 6,19 | 6,09 | 6,44 |
| Variación Media de mínimos cuadrados en la semana 24 | 0,06 | -1,08 | -0,31 | -0,90 |
| Diferencia media de mínimos cuadrados (comparación con el placebo) | | -1,14 | | -0,59 |
| IC del 95% para la diferencia | | -1,59; -0,69 | | -1,05; -0,12 |
| Valor de <i>p</i> | | <0,0001 | | 0,0140 |
| PCN diaria media de 7 días | | | | |
| Media inicial | 2,46 | 2,40 | 2,29 | 2,26 |
| Variación Media de mínimos cuadrados en la semana 24 | -0,35 | -0,89 | -0,20 | -0,70 |
| Diferencia media de mínimos cuadrados (comparación con el placebo) | | -0,55 | | -0,50 |
| IC del 95% para la diferencia | | -0,84; -0,25 | | -0,80; -0,19 |
| Valor de <i>p</i> | | 0,0004 | | 0,0017 |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

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



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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Urticaria espontánea crónica

El programa de desarrollo clínico de fase III en la UEC comprendió tres estudios multicéntricos aleatorizados comparativos con placebo, de grupos paralelos, con doble enmascaramiento: los estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g.

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

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

Tabla 10 Variables de eficacia de los estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g

| Variación de la puntuación semanal de la severidad del prurito (PSP; intervalo de 0 a 21) entre el inicio y la semana 12 | Variable principal en los estudios Q4881g y Q4882g Variable secundaria en el estudio de seguridad Q4883g |
|---|---|
| Tiempo transcurrido hasta observar una MDI ^a (disminución ≥ 5 puntos con respecto al inicio) en la PSP semanal durante el período de 12 semanas | |
| Variación de la puntuación de la actividad de la urticaria durante un período de 7 días (PAU7 ^b ; escala de 0-42) entre el inicio y la semana 12 | |
| Porcentaje de pacientes con PAU7 ^b ≤ 6 en la semana 12 | |
| Porcentaje de pacientes con PAU7 ^b = 0 en la semana 12 ^c | Variables secundarias de los tres estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g |
| Variación de la puntuación semanal del número de ronchas entre el inicio y la semana 12 | |
| Variación de la puntuación total del cuestionario de calidad de vida en dermatología (<i>Dermatology Life Quality Index</i> , DLQI) entre el inicio y la semana 12 | |
| Porcentaje de pacientes con días sin angioedema entre las semanas 4 y 12 ^d | |

^a MDI: Mínima diferencia considerada importante.

^b PAU7: Variable compuesta de la severidad del prurito y del número de ronchas, evaluados a diario y totalizados semanalmente.

^c Análisis a posteriori del estudio Q4882g.

^d El porcentaje medio de días sin angioedema entre las semanas 4 y 12 se calculó considerando toda la población del estudio, que incluye pacientes sin síntomas de angioedema.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

En los estudios Q4881g y Q4882g, con la dosis de 75 mg no siempre se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para la variable principal de eficacia (variación de la PSP semanal entre el inicio y la semana 12) u otras variables secundarias. Se consideró que esa dosis no era eficaz y por ello no se abordará más aquí.

Variación de la PSP semanal entre el inicio y la semana 12

Con las dosis de 150 y 300 mg se observaron diferencias significativas en términos de la variable principal de eficacia (variación de la PSP semanal entre el inicio y la semana 12) en los estudios Q4881g y Q4882g y lo mismo sucedió con la dosis de 300 mg en el estudio Q4883g (variable secundaria de eficacia: véase la Tabla 11).

Tabla 11 Variación de la PSP semanal entre el inicio y la semana 12 en los estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g (población por IDTm*)

| | Placebo | Omalizumab 150 mg | Omalizumab 300 mg |
|---|--------------|----------------------|----------------------|
| Estudio Q4881g | | | |
| <i>N</i> | 80 | 80 | 81 |
| Media (DE) | -3,63 (5,22) | -6,66 (6,28) | -9,40 (5,73) |
| Diferencia media de mínimos cuadrados (comparación con el placebo) ¹ | - | -2,95 | -5,80 |
| IC del 95% para la diferencia | - | -4,72; -1,18 | -7,49; -4,10 |
| Valor de <i>p</i> (comparación con el placebo) ² | - | 0,0012 | <0,0001 |
| Estudio Q4882g | | | |
| <i>N</i> | 79 | 82 | 79 |
| Media (DE) | -5,14 (5,58) | -8,14 (6,44) | -9,77 (5,95) |
| Diferencia en las medias de mínimos cuadrados (comparación con el placebo) ¹ | - | -3,04 | -4,81 |
| IC del 95% para la diferencia | - | -4,85; -1,24 | -6,49; -3,13 |
| Valor de <i>p</i> (comparación con el placebo) ² | - | 0,0011 | <0,0001 |
| Estudio Q4883g | | | |
| <i>N</i> | 83 | - | 252 |
| Media (DE) | -4,01 (5,87) | - | -8,55 (6,01) |
| Diferencia en las medias de mínimos cuadrados (comparación con el placebo) ¹ | - | - | -4,52 |
| IC del 95% para la diferencia | - | - | -5,97; -3,08 |
| Valor de <i>p</i> (comparación con el placebo) ² | - | - | <0,0001 |

*Población de análisis por intención de tratar modificada (IDTm): incluye a todos los pacientes aleatorizados que recibieron el medicamento de estudio al menos una vez.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Para los datos ausentes se empleó el método de imputación de la observación inicial (baseline observation carried forward, BOCF).

¹ La media de mínimos cuadrados se calculó usando un modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA). Los estratos eran la PSP semanal inicial (<13 o ≥13) y el peso inicial (<80 kg o ≥80 kg).

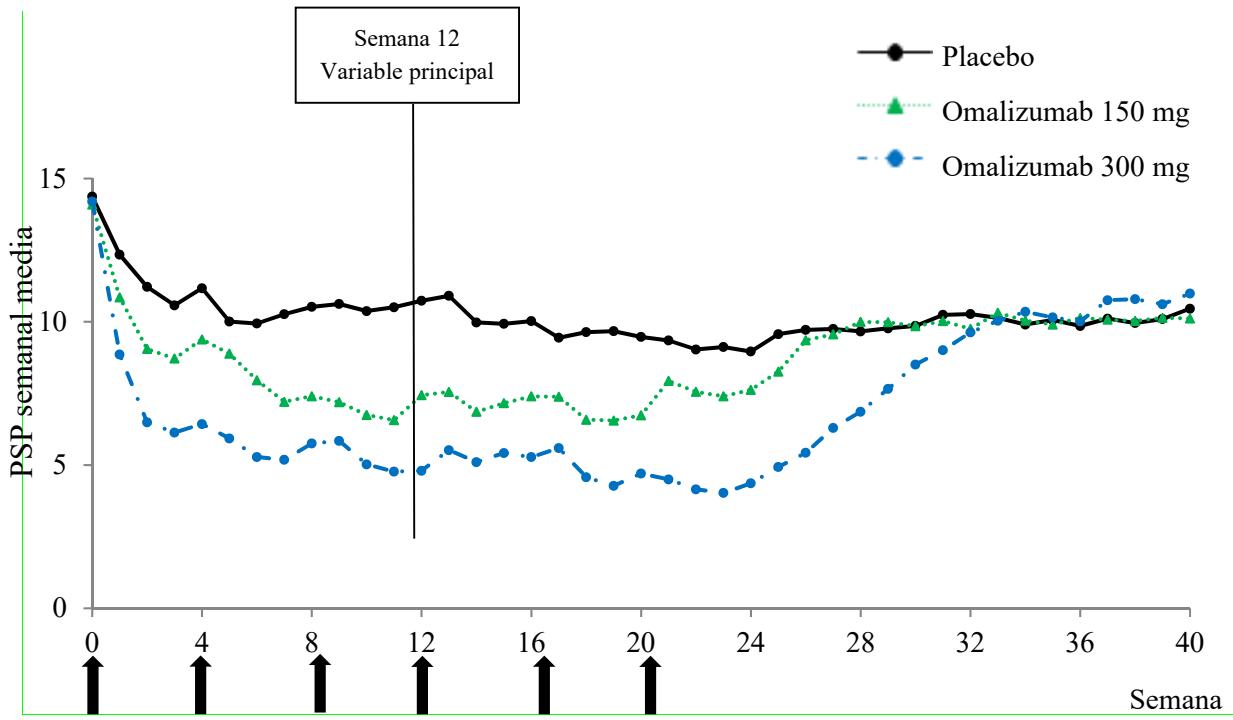
² El valor de p procede de una prueba de la t del ANCOVA.

La Figura 2 presenta la evolución de la PSP semanal media en el estudio Q4881g. La PSP semanal media disminuyó significativamente en ambos grupos terapéuticos; el efecto máximo se registró alrededor de la semana 12 y después se mantuvo durante el período de tratamiento de 24 semanas. Los estudios Q4883g (administración de 300 mg durante el período de tratamiento de 24 semanas) y Q4882g (administración de 150 o 300 mg durante el período de tratamiento de 12 semanas) arrojaron resultados similares a los del estudio Q4881g.

En los tres estudios (véase la Figura 2 correspondiente al estudio Q4881g), la PSP semanal media aumentó gradualmente con ambas dosis de omalizumab durante el período de observación sin tratamiento de 16 semanas, lo cual es indicativo de una recidiva de los síntomas. Los valores medios al final del período de observación fueron similares a los del grupo del placebo, pero menores que los respectivos valores medios iniciales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Figura 2 Evolución de la PSP semanal media en el estudio Q4881g (BOCF, población por IDTm)



Administración de omalizumab o de placebo

PSP: puntuación de la severidad del prurito; BOCF: imputación de la observación inicial (baseline observation carried forward); IDTm: población por intención de tratar modificada

Tiempo transcurrido hasta la aparición de una mínima diferencia considerada importante (MDI) de 5 puntos en la PSP semanal durante el período de 12 semanas

En los estudios Q4881g y Q4882g, el tiempo transcurrido hasta la aparición de una MDI de 5 puntos en la PSP semanal fue menor en los pacientes de los grupos de 300 mg que en los de los grupos del placebo, y la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Dicho tiempo también fue menor en los grupos tratados con 150 mg que en los del placebo ($p = 0,0301$ en el estudio Q4881g y $p = 0,0101$ en el estudio Q4882g). La mediana del tiempo transcurrido hasta la MDI fue de 1 semana en el grupo de 300 mg, 2 semanas en los grupos de 150 mg y 4 semanas en el grupo del placebo.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Variación de la PAU7 entre el inicio y la semana 12

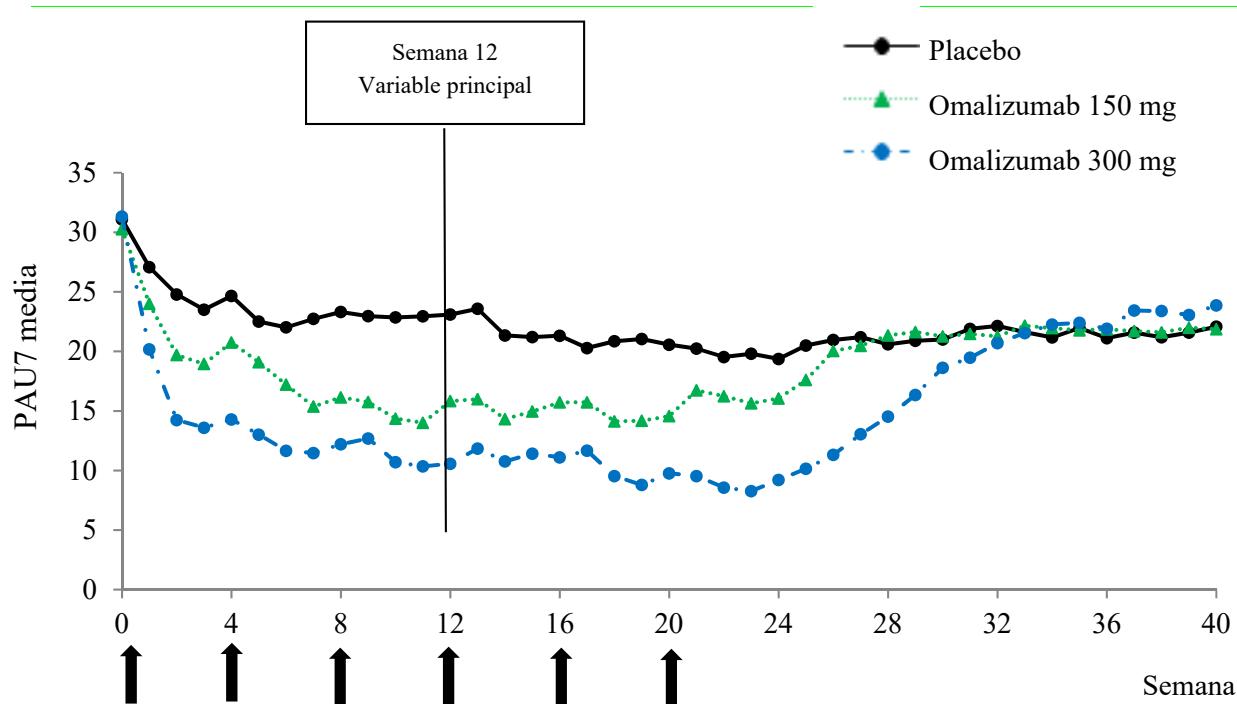
En los estudios de fase III, se apreció una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos tratados con omalizumab (150 o 300 mg) y el grupo del placebo en la variación media de la PAU7 entre el inicio y la semana 12 (Figura 3, estudio Q4881g). Se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) para el grupo de 300 mg de los tres estudios y para el grupo de 150 mg de los estudios Q4881g ($p = 0,0008$) y Q4882g ($p = 0,0001$).

La Figura 3 muestra la evolución de la PAU7 media en el estudio Q4881g y revela una disminución significativa con respecto a los valores iniciales en ambos grupos terapéuticos, con un efecto máximo alrededor de la semana 12. La magnitud del efecto se mantuvo durante el período de tratamiento de 24 semanas. Los estudios Q4882g (administración de 150 o 300 mg durante el período de tratamiento de 12 semanas) y Q4883g (administración de 300 mg durante el período de tratamiento de 24 semanas) arrojaron resultados similares a los del estudio Q4881g.

En los tres estudios (véase la Figura 3, estudio Q4881g), la PAU7 aumentó gradualmente en los dos grupos del omalizumab durante el período de observación sin tratamiento de 16 semanas, lo cual es indicativo de una recidiva de los síntomas. Los valores medios al final del período de observación fueron similares a los del grupo del placebo, pero menores que los respectivos valores medios iniciales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Figura 3 Evolución de la PAU7 media en el estudio Q4881g (BOCF, población por IDTm)



Administración de omalizumab o de placebo.

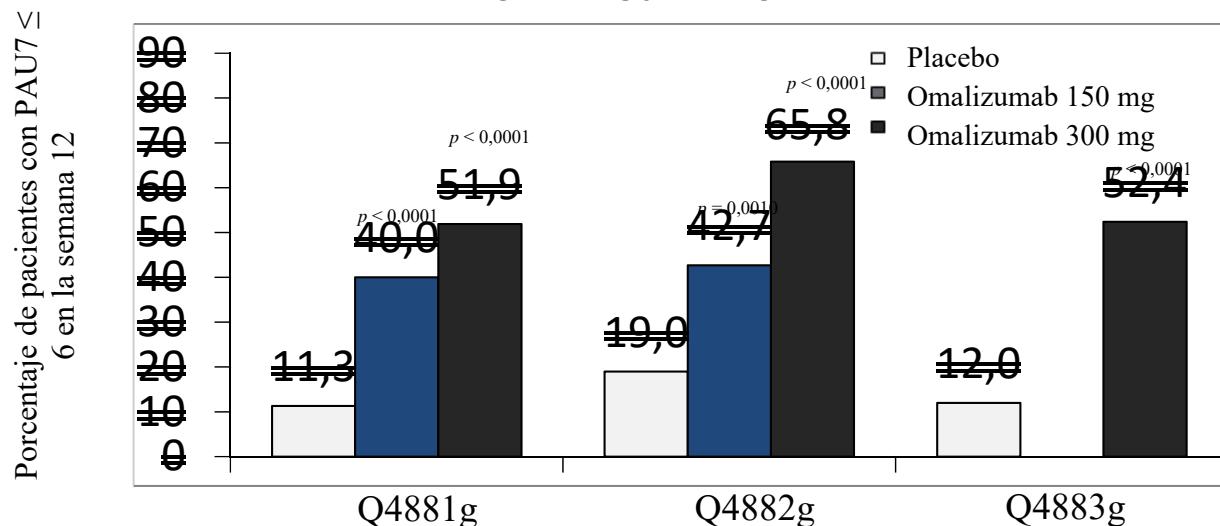
BOCF: imputación de la observación inicial (baseline observation carried forward); IDTm: población por intención de tratar modificada; PAU7: puntuación de la actividad de la urticaria durante un período de 7 días

Porcentaje de pacientes con PAU7 ≤ 6 en la semana 12

Los porcentajes de pacientes con PAU7 ≤ 6 en la semana 12. Las tasas de respuesta oscilaron entre el 52% y el 66% (dosis de 300 mg) y todas fueron mayores (con significación estadística) que las observadas en el grupo del placebo (entre el 11% y el 19% $p < 0,0001$). Las tasas de respuesta observadas con la dosis de 150 mg (entre el 40% y el 43%) suponen una diferencia destacable con respecto al placebo ($p \leq 0,001$).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Figura 4 ~~Porcentaje de pacientes con PAU7 ≤ 6 en la semana 12 de los estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g~~



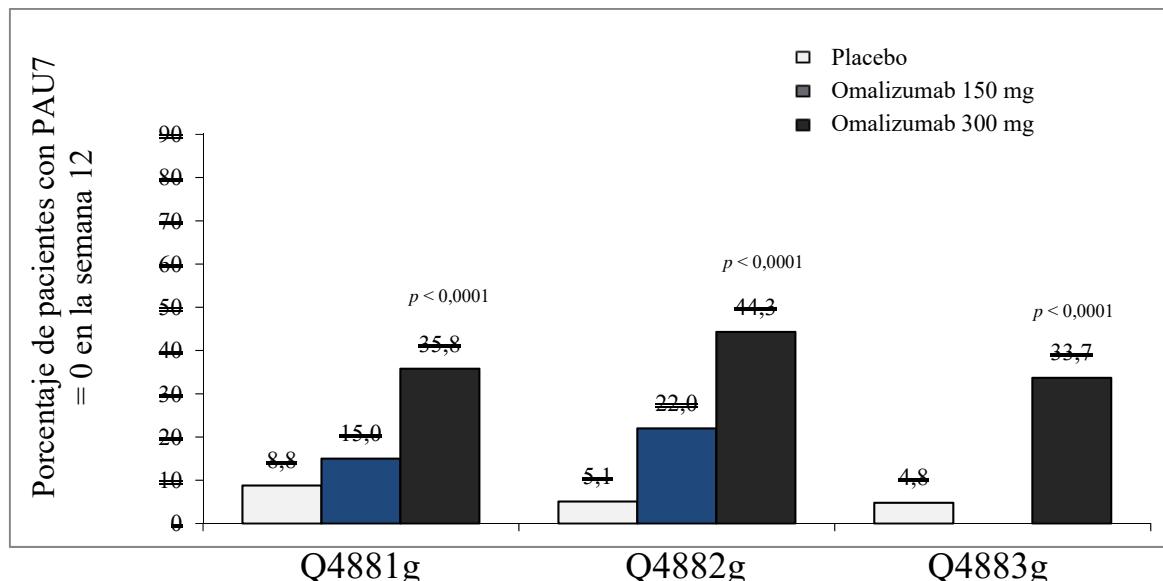
Porcentaje de pacientes con PAU7 = 0 en la semana 12

El porcentaje de pacientes que presentaron respuesta completa (PAU7 = 0) en la semana 12 osciló entre el 34% y el 44% en los tratados con 300 mg y entre el 5% y el 9% en los grupos del placebo (diferencia estadísticamente significativa, todas las $p < 0,0001$). En los grupos de 150 mg, el porcentaje osciló entre el 15% y el 22% y se observó una diferencia clínicamente destacable con respecto al placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Figura 5

~~Porcentaje de pacientes con PAU7 = 0 en la semana 12 de los estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g~~



Variación de la puntuación semanal del número de ronchas entre el inicio y la semana 12

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

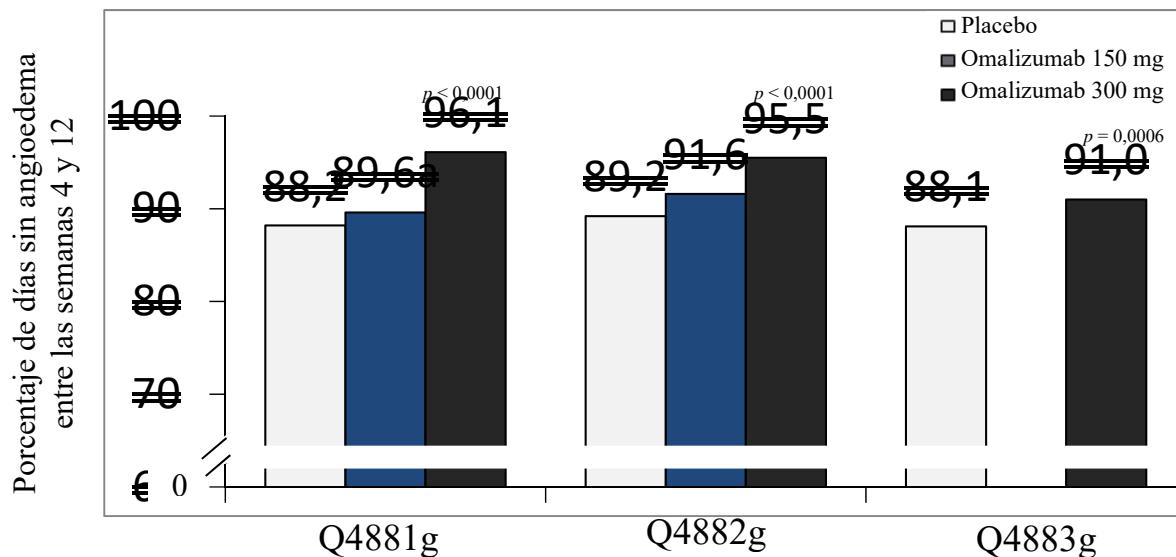
Porcentaje de días sin angioedema entre las semanas 4 y 12

En los tres estudios de fase III, los pacientes de los grupos de 300 mg fueron siempre los que presentaron el mayor porcentaje medio de días sin angioedema entre las semanas 4 y 12 de tratamiento (del 91% a 96%). El aumento del porcentaje de días sin angioedema en comparación con el placebo fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$). En el grupo de tratamiento con 150 mg, el porcentaje medio de días sin angioedema durante ese período en los estudios Q4881g y Q4882g fue de 89,6% y 91,6% respectivamente. Los valores

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

correspondientes obtenidos con el placebo en los mismos estudios fueron del 88,2% y del 89,2%. En ambos estudios, las diferencias observadas entre la dosis de 150 mg y el placebo no alcanzaron la significación estadística.

Figura 6 ~~Porcentaje de días sin angioedema entre las semanas 4 y 12 en los estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g~~

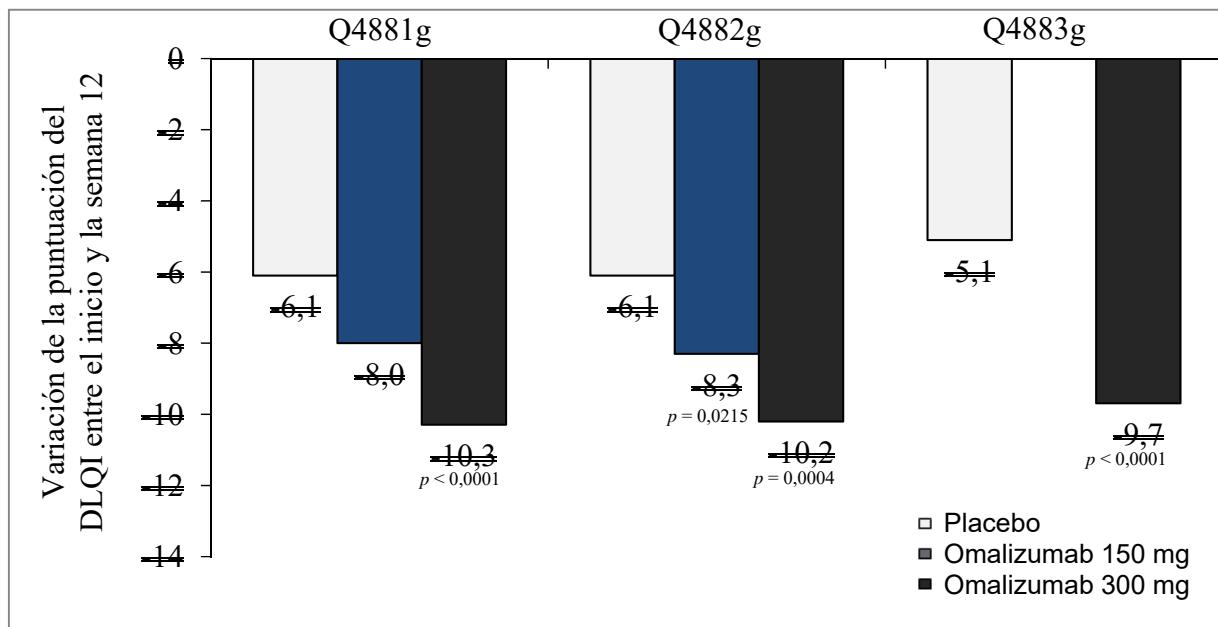


Variación de la puntuación total del cuestionario DLQI entre el inicio y la semana 12

En los tres estudios de fase III, la variación de la puntuación total del DLQI entre el inicio y la semana 12 fue mayor en el grupo de 300 mg que en el grupo del placebo, y la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). En el estudio Q4882g, la diferencia entre el grupo de 150 mg de omalizumab y el del placebo **la variación media fue de 8,3 puntos** fue de ($p = 0,022$).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Figura 7 ~~Variación de la puntuación total del cuestionario DLQI entre el inicio y la semana 12 de los estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g~~



Eficacia tras 24 semanas de tratamiento

La Tabla 12 recoge los resultados obtenidos al cabo de 24 semanas de tratamiento. Las magnitudes de la respuesta son similares a las observadas en la semana 12.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Tabla 12 Resultados de eficacia tras 24 semanas de tratamiento en los estudios Q4881g y Q4883g (población por IDTm*)

| Parámetro Estudio | Semana | Placebo | Omalizumab 150 mg | Omalizumab 300 mg |
|--|-----------|---------|----------------------|----------------------|
| Variación de la PSP semanal con respecto al inicio (BOCF), media | | | | |
| Estudio Q4881g | Semana 24 | -5,41 | -6,47 | -9,84** |
| Estudio Q4883g | Semana 24 | -4,03 | NA | -8,60** |
| Variación de la PAU7 con respecto al inicio (BOCF), media | | | | |
| Estudio Q4881g | Semana 24 | -11,73 | -14,21 | -22,11** |
| Estudio Q4883g | Semana 24 | -8,85 | NA | -19,15** |
| Porcentaje de pacientes con PAU7 ≤ 6 | | | | |
| Estudio Q4881g | Semana 24 | 25,0 | 36,3 | 61,7** |
| Estudio Q4883g | Semana 24 | 16,9 | NA | 55,6** |
| Porcentaje de pacientes con PAU7 = 0 | | | | |
| Estudio Q4881g | Semana 24 | 12,5 | 20,0 | 48,1** |
| Estudio Q4883g | Semana 24 | 3,6 | NA | 42,5** |

*Población de análisis por intención de tratar modificada (IDTm): incluye a todos los pacientes aleatorizados que recibieron el medicamento de estudio al menos una vez.

** Valor de $p \leq 0,0001$ para la correspondiente comparación estadística entre el tratamiento y el placebo.

NA: No aplicable.

BOCF: Baseline observation carried forward (imputación de la observación inicial).

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

No se han observado signos de reacciones anafilácticas sistémicas por desgranulación de los mastocitos en macacos de Java adultos o jóvenes. En todos los estudios con macacos se hallaron complejos circulantes de omalizumab-IgE, pero tras administrar omalizumab no se encontraron en ningún órgano (incluido el riñón) indicios de alteración mediada por inmunocomplejos. Omalizumab: los complejos con la IgE no fijan el complemento ni median la citotoxicidad dependiente del complemento.

La administración crónica de dosis de omalizumab de hasta 250 mg/kg (al menos 14 veces superiores a la DHMR en términos de mg/kg) fue bien tolerada en los primates (tanto en los animales adultos como en los jóvenes), salvo por una disminución dosodependiente del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

número de plaquetas observada en algunas especies de primates con concentraciones séricas generalmente superiores a la exposición clínica máxima alcanzada en los ensayos clínicos pivotales. Las crías de macaco fueron más sensibles que los macacos adultos a estos efectos sobre las plaquetas. Además, en macacos de Java se observaron inflamación y hemorragia aguda en la zona de inyección, indicativos de una reacción inmunitaria local a la administración subcutánea repetida de una proteína heteróloga. No se han realizado estudios formales de poder cancerígeno con el omalizumab.

Se han detectado anticuerpos antiomalizumábicos en algunos macacos tras la administración subcutánea o intravenosa. Cabe esperar que ello suceda al administrar una proteína heteróloga. Algunos animales no pudieron ser evaluados por la presencia de concentraciones séricas elevadas de omalizumab, concentraciones elevadas de IgE o a ambas cosas a la vez. No obstante, en los animales persistieron las concentraciones séricas elevadas de omalizumab durante todo el período de tratamiento de los estudios sin que hubiera signos evidentes de toxicidad debidos a la presencia de anticuerpos antiomalizumáb.

Los estudios de la función reproductora, la eliminación en la leche y la fecundidad se describen en el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR.

INCOMPATIBILIDADES

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

Solución inyectable en jeringa precargada: Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

CONSERVACIÓN

Xolair debe conservarse en refrigeración a temperatura de entre *Según lo aprobado en el registro sanitario*. No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. El período de validez ya tiene en cuenta posibles fluctuaciones térmicas.

Véase la caja plegable.

Xolair no debe usarse después de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

Xolair debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Xolair polvo y disolvente para solución inyectable:

La siguiente información está destinada exclusivamente a los profesionales médicos o sanitarios.

Xolair 150 mg en polvo (liofilizado) para solución inyectable, se suministran en viales para uso único y no contienen conservantes antibacterianos. El producto reconstituido mantiene la estabilidad fisicoquímica durante 8 horas a entre 2 y 8 °C y durante 4 horas a 30 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato después de la reconstitución. Si no se usa de inmediato, el tiempo de conservación durante el período de uso y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y en condiciones normales no deben sobrepasar las 8 horas a una temperatura de entre 2 y 8 °.

El producto liofilizado tarda de 15 a 20 minutos en disolverse, pero en algunos casos puede requerir más tiempo. El producto completamente reconstituido es límpido o algo opalescente; es incoloro o levemente amarillo-parduzco y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma en torno al borde del vial. Como el producto reconstituido es algo viscoso, para obtener la dosis completa de 1,2 mL hay que tener cuidado de EXTRAER TODO EL PRODUCTO del vial antes de eliminar de la jeringa el aire o el exceso de solución.

Para preparar Xolair antes de su administración subcutánea, siga estas indicaciones:

Viales de Xolair 150 mg

1. Apertura de la ampolla de agua para inyectables:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL



Etapa 1: El agua para inyectable para reconstituir Xolair liofilizado para solución inyectable en vial está acondicionada en una ampolla de apertura mediante el quiebre de su cuello. La línea marcada en la parte superior marca la posición donde se debe quebrar el cuello de la ampolla. Golpee suavemente la ampolla con el dedo para cerciorarse de que no haya líquido en la parte superior al abrir la ampolla.

Etapa 2: Procedimiento recomendado: sostenga la ampolla en forma vertical, con la línea de color ubicado en sentido contrario a usted. Sostenga la base de la ampolla en una mano. Mantenga ambos pulgares juntos en la parte superior e inferior del cuello, quiebre el cuello de la ampolla en la parte marcada para realizar el corte. Una vez abierta, colóquela boca arriba sobre una superficie plana y limpia.

2. Extraiga 1,4 mL de agua para inyectables de la ampolla con una jeringa equipada con una aguja gruesa de calibre 18.
3. Con el vial colocado boca arriba sobre una superficie plana y aplicando técnicas asépticas convencionales, inserte la aguja y vierta en el vial de omalizumab el agua para inyectables **dirigiendo dicha agua directamente hacia el polvo**.
4. Con el vial siempre boca arriba, muévalo en círculos enérgicamente (sin agitarlo) durante un minuto para humectar el polvo de manera uniforme.
5. Para acelerar la disolución tras completar el paso 3, mueva suavemente en círculos el vial colocado boca arriba, por espacio de entre 5 y 10 segundos cada 5 minutos a fin de disolver el polvo restante.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Tenga en cuenta que a veces demora más de 20 minutos hasta que el polvo se disuelve por completo. En tal caso, repita el paso 4 hasta que desaparezcan las partículas gelatinosas de la solución.

Una vez que el polvo se haya disuelto por completo, no deben quedar partículas gelatinosas visibles en la solución. Es aceptable que haya burbujas pequeñas y espuma alrededor del borde del vial. El producto reconstituido tiene un aspecto límpido o algo opalescente. No lo utilice si contiene partículas extrañas.

6. Coloque el vial boca abajo durante 15 segundos para que la solución fluya hacia el tapón. Tome una nueva jeringa de 3 mL equipada con una aguja gruesa de calibre 18 e inserte la aguja en el vial invertido. Ponga la punta de la aguja en la parte más baja de la solución cuando extraiga la solución con la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tire del émbolo hasta el final del cilindro de la jeringa para **extraer toda la solución** del vial invertido.
7. Reemplace la aguja de calibre 18 por una de calibre 25 para inyección subcutánea.
8. Elimine el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución a fin de obtener la dosis requerida de 1,2 mL. Quizá quede una fina capa de pequeñas burbujas en la superficie de la solución contenida en la jeringa. Como la solución es algo viscosa, la inyección puede demorar entre 5 y 10 segundos. El vial proporciona 1,2 mL (150 mg) de Xolair.
9. Las inyecciones se aplican por vía subcutánea en el brazo, el muslo o la parte inferior del abdomen (pero no en un radio de 5 cm en torno al ombligo). No inyecte el producto en ninguna zona cutánea que sea dolorosa a la palpación o que esté magullada, enrojecida o dura. Evite las zonas con cicatrices o estrías. Si debe aplicar más de una inyección para administrar toda la dosis, elija una zona diferente para cada inyección.

Precauciones especiales de eliminación: Xolair polvo y disolvente para solución inyectable

Todo el producto que no se haya utilizado y el material de desecho deben eliminarse con arreglo a la normativa local.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

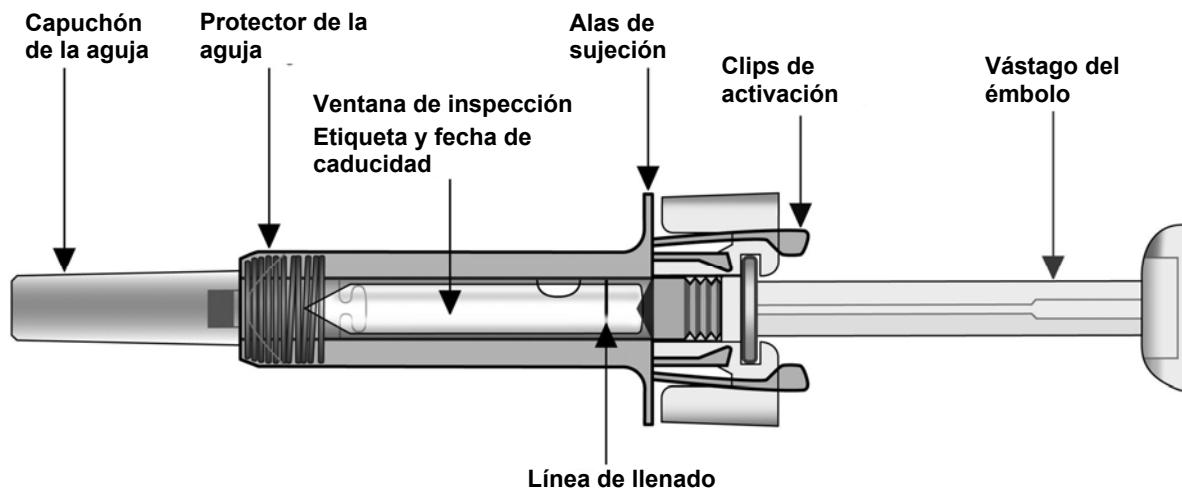
Instrucciones de uso y manipulación: Xolair solución inyectable en jeringa precargada

La siguiente información está destinada exclusivamente a los profesionales médicos o sanitarios.

Antes de usar la jeringa, lea detenidamente la información que se presenta a continuación.

Cada envase de Xolair contiene una jeringa precargada sellada individualmente dentro de un envase de plástico.

Partes de la jeringa precargada



Información importante de seguridad

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

1. El capuchón de la aguja de la jeringa puede contener goma seca (látex), que no debe ser manipulada por personas que sean sensibles a ella.
2. No abra la caja externa precintada hasta que esté listo para usar la jeringa.
3. No use la jeringa si el precinto de la caja o el envase de plástico están rotos, ya que esto puede implicar un riesgo.
4. Nunca deje la jeringa donde otras personas puedan manipularla.
5. Procure no tocar los clips de activación (véase la primer ilustración) en todo momento. Al tocarlos, cabe la posibilidad de que el dispositivo de seguridad se active.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

6. No retire el capuchón de la aguja a menos que esté listo para aplicar la inyección.
7. La jeringa no puede reutilizarse. Una vez usada, deséchela inmediatamente.
- 8.

Conservación de la jeringa precargada

1. Conserve la jeringa sellada dentro de su caja externa en refrigeración a una temperatura de entre 2 y 8 °C. NO CONGELAR.
2. Saque la jeringa del refrigerador y deje que alcance la temperatura ambiente antes de prepararla para la inyección (aproximadamente 20 minutos).
3. No utilice la jeringa después de la fecha de caducidad indicada en la caja externa o en la etiqueta de la jeringa. Si el producto ha caducado, devuélvalo entero dentro de su envase a la farmacia.

Lugar de la inyección

El lugar de inyección es el sitio del cuerpo donde usted aplicará la inyección. Xolair se puede inyectar en la parte superior externa del muslo o del brazo. Si es necesario efectuar varias inyecciones de una vez, repita la aplicación en el muslo o el brazo opuesto, evitando las lesiones urticariales.

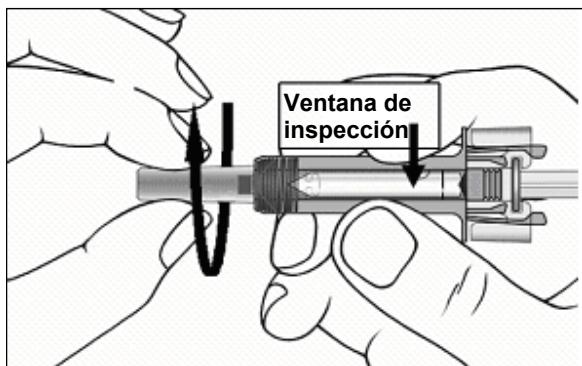
Preparación de la jeringa para su uso

Advertencia: No toque los clips de activación del dispositivo de seguridad (véase la primera ilustración) antes de terminar la inyección para evitar que el protector de la aguja la cubra antes de tiempo.

1. Saque la caja que contiene la jeringa del refrigerador y déjela unos 20 minutos sin abrir para que alcance la temperatura ambiente (deje la jeringa dentro de la caja para protegerla de la luz).
2. Si fuera necesario, la jeringa puede volver a colocarse en refrigeración para uso posterior, pero ello no debe hacerse más de una vez. La jeringa no debe permanecer a temperatura ambiente (25 °C) más de 4 horas seguidas.
3. Cuando esté listo para utilizar la jeringa, lávese bien las manos con agua y jabón.
4. Limpie la zona de inyección.
5. Retire la bandeja de plástico de la caja, desprenda la cubierta de papel y extraiga la jeringa.

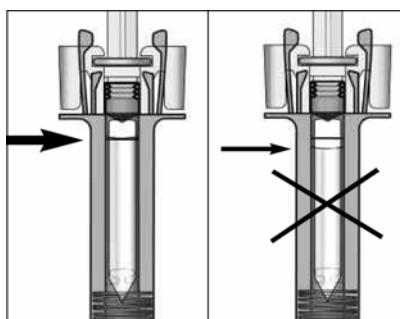
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

6. Examine la jeringa. NO USE la jeringa si está rota o si es evidente que el líquido está turbio o pardo, o contiene partículas. En todos estos casos, devuelva el producto entero dentro de su envase a la farmacia.
7. Sostenga la jeringa horizontalmente, como se muestra a continuación, y verifique que en la ventana de inspección aparezca la dosis del medicamento (75 o 150 mg) y la fecha de caducidad impresa en la etiqueta. Nota: gire la parte interna de la jeringa como se muestra a continuación, de modo que pueda leer la etiqueta a través de la ventana de inspección.



NO USE el producto si está caducado o si la dosis es incorrecta. En ambos casos, devuelva el producto entero dentro de su envase a la farmacia.

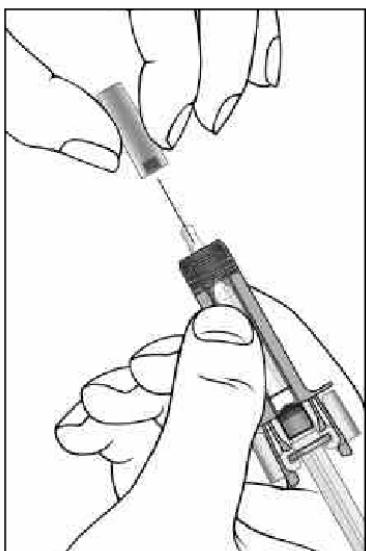
8. Sostenga la jeringa verticalmente con el émbolo hacia arriba y golpee suavemente el costado de la jeringa contra su dedo para que suba la burbuja de aire.
9. Verifique que el nivel del líquido esté a la altura de la línea de llenado mínimo o por encima. Si el líquido estuviera por debajo de la línea de llenado, devuelva el producto con su envase a la farmacia.



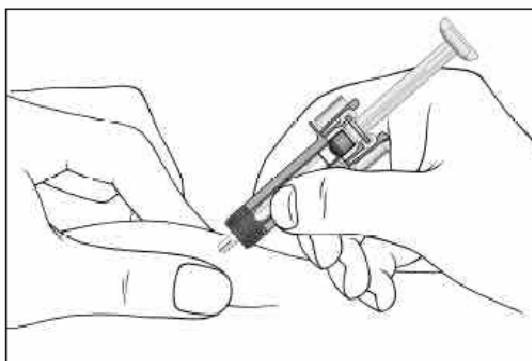
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

Cómo usar la jeringa

Etapa 1: Sostenga la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba y retire con cuidado el capuchón. No toque la aguja expuesta. A continuación, dé unos golpecitos suaves a la jeringa con el dedo para que suba la burbuja de aire. Empuje lentamente el émbolo para expulsar la burbuja de la jeringa, teniendo cuidado de no expulsar la solución accidentalmente.

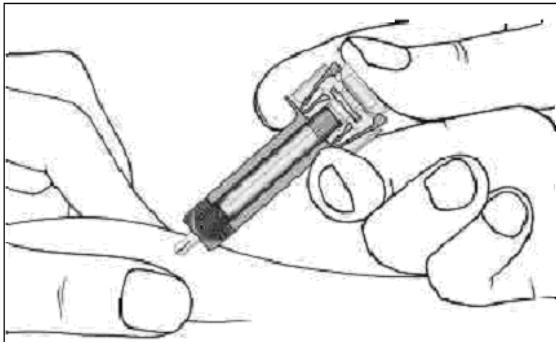


Etapa 2: Pellizque suavemente la piel del lugar de inyección. Inserte la aguja en el pliegue de la piel.

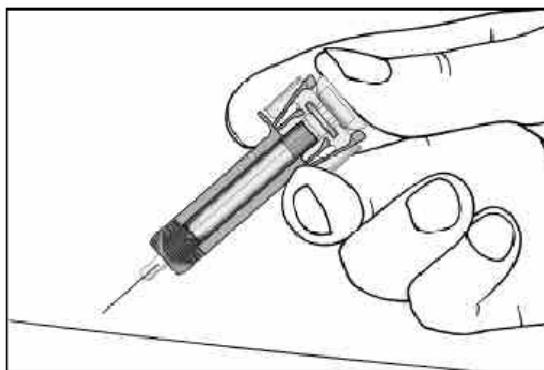


Etapa 3: Sosteniendo la jeringa por el ala de sujeción, empuje lentamente el émbolo hacia abajo hasta haber inyectado toda la solución.

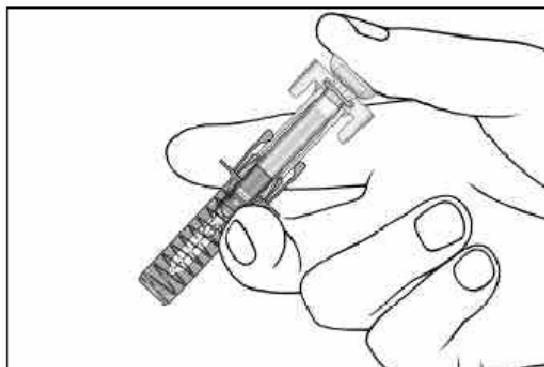
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL



Etapa 4: Una vez que se ha administrado la dosis completa, retire la aguja de la piel manteniendo el émbolo presionado.



Etapa 5: Suelte el émbolo lentamente y deje que el protector cubra automáticamente la aguja expuesta.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE
150 mg/1 mL

NOTA: Si el protector de la aguja no se extiende automáticamente, presione firmemente el émbolo y luego suéltelo de manera que el protector cubra la aguja.

Etapa 6: Deseche de inmediato la jeringa usada en un recipiente para objetos punzantes.

Precauciones especiales de eliminación: Xolair solución inyectable en jeringa precargada

Todo el producto que no se haya utilizado y el material de desecho deben eliminarse con arreglo a la normativa local.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: Diciembre de 2019

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza