

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

Folleto de información al Profesional  
**Versión 4.1**

**AVISO**

La información básica para la prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a las características importantes del medicamento, como puede ser la información básica sobre la seguridad según la directriz E2C de la ICH.

La CDS de Novartis contiene todos los datos pertinentes relacionados con las indicaciones, la posología, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países donde se registra el producto farmacéutico en cuestión.

Fecha de entrada en vigor: 26 de octubre de 2022  
N.º de referencia (SLC): 2022-PSB/GLC-1296-s  
Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis  
Confidencial  
No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer  
sin el consentimiento de Novartis

## **1 Marca comercial**

### **Xolair®**

Medicamento sistémico contra enfermedades obstructivas de las vías respiratorias.

## **2 Descripción y composición**

### **Formas farmacéuticas**

#### **Polvo y disolvente para solución inyectable**

Polvo: liofilizado blanco o blanquecino en un vial de vidrio.

Disolvente: solución límpida 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**

Solución límpida o ligeramente opalescente, incolora o levemente amarillo-parduzca, en una jeringa precargada.

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: Sacarosa, L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidratado, polisorbato 20.

Disolvente: Agua para inyectables.

#### **Solución inyectable en jeringa precargada.**

Clorhidrato de L-arginina, clorhidrato de L-histidina monohidratado, L-histidina, polisorbato 20, agua para inyectables.

La información puede diferir en algunos países.

### **3 Indicaciones**

#### **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 ( $FEV_1 < 80\%$ ) 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 corticoesteroides intranasales para el tratamiento de pacientes adultos (> 18 años de edad) con Rinosinusitis crónica con pólipos nasales graves, para quienes la terapia con corticoesteroides intranasales no proporciona un control adecuado a la enfermedad.

#### **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.

### **4 Posología y administración**

#### **Posología en el asma alérgica y los pólipos nasales**

Se aplican los mismos principios posológicos para el asma y los pólipos nasales. La dosis y la frecuencia de administración adecuadas de Xolair 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.

**Tabla 4-1 Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado para cada administración**

Dosis (mg)*	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg <sup>a</sup>	150 mg <sup>b</sup>		
75	1 <sup>c</sup>	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 <sup>c</sup>	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 <sup>c</sup>	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 <sup>c</sup>	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

<sup>a</sup> 0,6 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 75 mg).

<sup>b</sup> 1,2 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 150 mg).

<sup>c</sup> O utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

**Tabla 4-2 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

### 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 reanalizar 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 4-3 y 4-4).

**Tabla 4-3 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 pivotaes de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg de peso corporal.

**Tabla 4-4 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 PREVIA											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 pivotaes 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

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

Se aconseja que los prescriptores reevalúen periódicamente la necesidad de proseguir el tratamiento.

### 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 la 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 6 Advertencias y precauciones).

### **Pacientes pediátricos**

En el asma alérgica, no se han 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 han determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 18 años.

En la UEC, no se han 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.

### **Modo de administración**

#### **Polvo y disolvente para solución inyectable**

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

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

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

En el apartado 14 Información farmacéutica se presentan las instrucciones completas de uso.

#### **Jeringa precargada**

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

La jeringa precargada de 75 mg de Xolair, la jeringa precargada de 150 mg de Xolair o el polvo y disolvente para solución inyectable de Xolair pueden usarse en niños de 6 a 11 años con asma alérgica.

Si se necesita más de una inyección para alcanzar la dosis requerida, se deben dividir en dos o más lugares de inyección (véase la Tabla 4-2).

## **5       Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes (véase el apartado 2 Descripción y composición).

## **6 Advertencias y precauciones**

### **Reacciones alérgicas**

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso anafilaxia, cuando se administra omalizumab. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos (véase el apartado 7 Reacciones adversas). 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.

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 7 Reacciones adversas).

En pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab, se han registrado casos raros 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.

### **Parasitosis**

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.

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.

### **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 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.

## **7 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 7-1 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  $< 1/1000$ ), y muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabla 7-1 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos del asma alérgica**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Infrecuentes	Faringitis
Raras	Parasitosis
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Raras	Reacción anafiláctica y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el medicamento
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Cefalea**
Infrecuentes	Mareo, somnolencia, parestesias, síncope
<b>Trastornos vasculares</b>	
Infrecuentes	Hipotensión postural, rubefacción
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Infrecuentes	Tos, broncoespasmo alérgico
Raras	Edema laríngeo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Dolor en la zona superior del abdomen*
Infrecuentes	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Infrecuentes	Urticaria, erupción, prurito, fotosensibilidad
Raras	Angioedema
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
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.

## Pólipos nasales

### Resumen del perfil toxicológico

Los datos que se describen a continuación provienen de dos estudios comparativos con placebo realizados en pacientes mayores de 18 años. En estos estudios, los pacientes recibieron placebo o Xolair en dosis de entre 150 y 600 mg cada 2 o 4 semanas. Todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con mometasona intranasal. El perfil toxicológico observado en los pacientes con pólipos nasales concordó con el observado en el asma alérgica y la UEC. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>3%), que fueron más frecuentes en comparación con el placebo, se muestran en la Tabla 7-2.

## Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 7-2 recoge las reacciones adversas registradas durante los estudios clínicos en todos los pacientes con pólipos nasales tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), infrecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras (de  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), y muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabla 7-2 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de pólipos nasales**

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios 1 y 2 de pólipos nasales con omalizumab, agrupados		Categoría de frecuencia
	Placebo N = 130	Omalizumab N = 135	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	7 (5,4%)	11 (8,1%)	Frecuentes
Mareo	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Artralgia	2 (1,5%)	4 (3,0%)	Frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Dolor en la zona superior del abdomen	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Reacciones en la zona de inyección (reacciones en la zona de inyección, reacción relacionada con la inyección, dolor en la zona de inyección)	2 (1,5%)	7 (5,2%)	Frecuentes

## 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 7-3 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas (eventos que, después de una evaluación médica, se detectaron en  $\geq 1\%$  de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y con una frecuencia  $\geq 2$  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 7-3 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	
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
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
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuentes
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
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 cumplieran 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%).

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

#### **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 13 Datos sobre toxicidad preclínica). Se han notificado casos de trombocitopenia después de la comercialización.

#### **Parasitosis**

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 6 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

En los ensayos clínicos iniciales realizadas 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 de referencia. Los casos observados eran infrecuentes (<1/100) tanto en el grupo de tratamiento activo como en el de referencia. 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 por 1000 años-paciente 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 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 por 1000 años-paciente 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 de referencia 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 por 1000 años-paciente 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 por 1000 años-paciente 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).

## 8 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  $\beta_2$  inhalados de acción rápida o prolongada, modificadores de los 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 con el 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). En los estudios de fase III Q4881g y Q4882g, todos los pacientes recibieron anti-H1 junto con Xolair o el placebo. En el estudio de fase III Q4883g, todos los pacientes recibieron al menos un anti-H1 y/o anti-H2 y/o ARL además de Xolair o el placebo. 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 11 Farmacología clínica).

No se ha estudiado el empleo de Xolair combinado con inmunodepresores.

## **9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear**

### **9.1 Embarazo**

#### **Resumen de los riesgos**

No se han realizado estudios clínicos comparativos con Xolair en mujeres embarazadas. En un estudio prospectivo de registro de embarazadas (EXPECT) realizado con 250 asmáticas embarazadas tratadas con Xolair, la prevalencia de anomalías congénitas importantes observadas (8,1%) fue análoga a la observada en pacientes con características patológicas equivalentes (asma moderada o severa) (8,9%). No obstante, debido a las limitaciones

metodológicas (diseño sin aleatorización y posibles diferencias entre la población del registro y el grupo comparativo), este estudio no permite confirmar con seguridad la ausencia de riesgos (véase el epígrafe Datos en seres humanos). Las IgG atraviesan la barrera placentaria. En los estudios de reproducción animal realizados con macacos de Java no se observaron indicios de daño fetal luego de la administración subcutánea de omalizumab en dosis que, en términos de mg/kg, eran equivalentes a hasta aproximadamente 8 veces la dosis humana máxima recomendada (DHMR) de 8,75 mg/kg/sem (véase el epígrafe Datos en animales).

## **Consideraciones clínicas**

### **Riesgo materno y embriofetal derivado de la enfermedad**

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

## **Datos**

### **Datos en seres humanos**

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

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

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

### **Datos en animales**

Se han estudiado los efectos del omalizumab en la reproducción de macacos de Java. Dosis subcutáneas de omalizumab de hasta 75 mg/kg/sem (por lo menos 8 veces superiores a la DHMR de 8,75 mg/kg/sem durante un período de 4 semanas) no indujeron toxicidad materna o embrionaria ni teratogenia cuando se administraron durante la organogénesis, ni tampoco



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

El tratamiento de primates no humanos con dosis de omalizumab superiores a la dosis clínica se ha asociado a una reducción de las plaquetas sanguíneas dependiente de la edad, y los animales jóvenes presentaron una sensibilidad relativa mayor. En estudios de la reproducción efectuados en macacos de Java no se apreciaron signos clínicos de trombocitopenia (p. ej., púrpura) en los neonatos nacidos de madres que habían recibido dosis de omalizumab de hasta 75 mg/kg/sem; no obstante, no se determinó el número de plaquetas en estas crías

## 9.2 Lactancia

### Resumen de los riesgos

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

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

### Datos en animales

Se valoró la presencia del omalizumab en la leche de las hembras de macacos de Java que habían recibido dosis subcutáneas de 75 mg/kg/sem. Las concentraciones séricas de omalizumab en las crías tras la exposición intrauterina y 28 días de lactancia variaban entre un 11% y un 94% de la concentración sérica materna. Las concentraciones lácteas de omalizumab eran un 0,15% de la concentración sérica materna.

## 9.3 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.

## 10 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.

## 11 Farmacología clínica

### Grupo farmacoterapéutico, ATC

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes sistémicos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, código ATC: R03DX05.

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

## **Pacientes con asma alérgica**

En los pacientes asmáticos de los estudios clínicos, las concentraciones séricas de IgE libre disminuyeron de forma 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.

Después de la administración repetida del medicamento cada 2 o 4 semanas con la posología y frecuencia indicadas en las Tablas 4-3 y 4-4 (véase el apartado 4 Posología y administración), las cifras séricas medias de IgE libre anteriores a la administración disminuyeron aproximadamente un 95% y permanecieron estables entre las semanas 16 y 24 de tratamiento. Las concentraciones séricas de IgE total aumentaron debido a la formación de complejos de omalizumab-IgE que se eliminan más lentamente que la IgE libre. Después de la administración repetida del medicamento cada 2 o 4 semanas con la posología y frecuencia indicadas en las Tablas 4-3 y 4-4 (véase el apartado 4 Posología y administración), las cifras séricas medias de IgE total anteriores a la administración en la semana 16 fueron entre 3 y 4 veces mayores que las anteriores al tratamiento, y permanecieron estables entre las semanas 16 y 24 de tratamiento.

## **Pacientes con urticaria 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 (FcεRI) 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 FcεRI, lo cual redundará 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 FcεRI puede contribuir a mantener la respuesta.

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 precipitaran ni complejos con pesos moleculares superiores a 10<sup>6</sup> Da.

Los estudios de distribución histórica en macacos de Java no evidenciaron una captación específica de <sup>125</sup>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 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 Fcγ 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  $78 \pm 32$  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, 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, comedición**

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, los autoanticuerpos anti-FcεRI o el uso simultáneo de antihistamínicos H<sub>2</sub> 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 6 Advertencias y precauciones).

# **12 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 con corticoesteroides inhalados en dosis altas ( $\geq 1000 \mu\text{g/d}$  de fluticasona) y en quienes se permitieron agonistas  $\beta_2$  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  $\beta_2$  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 µg de dipropionato de beclometasona (o equivalente) más un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada. Los pacientes admitidos en el estudio habían padecido múltiples agudizaciones asmáticas que exigían tratamiento con corticoesteroides sistémicos o habían sido 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  $\beta_2$  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  $\beta_2$  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 ( $\geq 200$  µg/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 el uso de agonistas  $\beta_2$  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 asmáticas independientemente del uso concomitante de agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada al inicio del estudio (45% en los pacientes que usaban agonistas  $\beta_2$  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 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 con la posología y frecuencia que se recoge en las Tablas 4-3 y 4-4 (véase el apartado 4 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 12-1 se describen las características iniciales y demográficas, incluidas las enfermedades alérgicas concomitantes.

**Tabla 12-1 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
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/ $\mu$ 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 retronasal, 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 12-2.

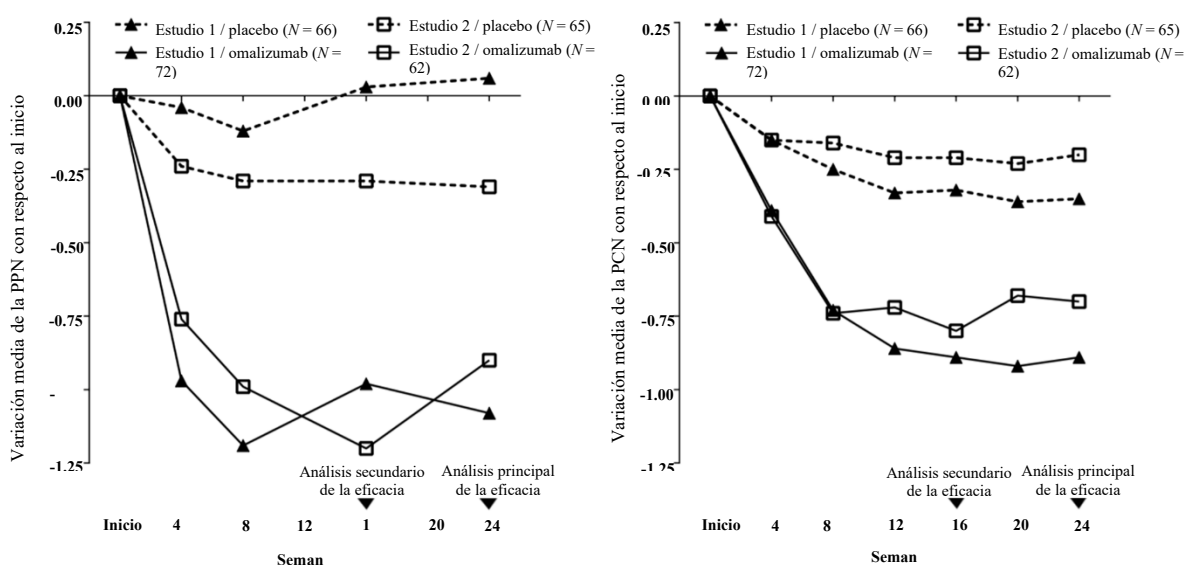
Las mejorías superiores de la PPN y la PCN en el grupo de Xolair con respecto al grupo del placebo se observaron ya en la primera evaluación (semana 4) de ambos estudios, como se ilustra en la Figura 12-1. En la comparación de Xolair con el placebo, la diferencia de las medias minimocuadráticas de la variación de la PPN entre el inicio y la semana 4 fue de  $-0,92$  (IC del 95%:  $-1,37$ ;  $-0,48$ ) en el estudio 1 y de  $-0,52$  (IC del 95%:  $-0,94$ ;  $-0,11$ ) en el estudio 2. En la comparación de Xolair con el placebo, la diferencia de las medias minimocuadráticas de la

variación de la PCN entre el inicio y la semana 4 fue de  $-0,25$  (IC del 95%:  $-0,46$ ;  $-0,04$ ) en el estudio 1 y de  $-0,26$  (IC del 95%:  $-0,45$ ;  $-0,07$ ) en el estudio 2. Sin embargo, los análisis estadísticos correspondientes a este momento no estaban predefinidos.

**Tabla 12-2 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
Media minimocuadrática de la variación en la semana 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90
Diferencia en las medias minimocuadráticas (comparación con el placebo)	-1,14		-0,59	
IC del 95% para la diferencia	-1,59; -0,69		-1,05; -0,12	
Valor de <i>p</i>	<0,0001		0,0140	
PCN diaria media de 7 días				
Media inicial	2,46	2,40	2,29	2,26
Media minimocuadrática de la variación en la semana 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70
Diferencia en las medias minimocuadráticas (comparación con el placebo)	-0,55		-0,50	
IC del 95% para la diferencia	-0,84; -0,25		-0,80; -0,19	
Valor de <i>p</i>	0,0004		0,0017	

**Figura 12-1 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: PCN, puntuación del sentido del olfato, puntuación de la rinorrea posterior y puntuación de la rinorrea anterior. El intervalo de la PTSN iba de 0 (la mejor) a 12 (la peor). Xolair mejoró significativamente la media de la PTSN diaria en comparación con el placebo. La diferencia minimocuadrática de la variación entre el inicio y la semana 24 fue de  $-1,91$  puntos (IC de 95%:  $-2,85$ ;  $-0,96$ ;  $p = 0,0001$ ) en el estudio 1 y de  $-2,09$  puntos (IC del 95%:  $-3,00$ ;  $-1,18$ ;  $p < 0,0001$ ) en el estudio 2.

Xolair mejoró significativamente los resultados del cuestionario SNOT-22, que combina parámetros de síntomas nasosinuales con parámetros psicológicos y de disfunción del sueño. El intervalo del SNOT-22 iba de 0 (el mejor) a 110 (el peor). En la comparación de Xolair con el placebo, la diferencia de las medias minimocuadráticas de la variación del SNOT-22 entre el inicio y la semana 24 fue de  $-16,12$  (IC del 95%:  $-21,86$ ;  $-10,38$ ;  $p < 0,0001$ ) en el estudio 1 y de  $-15,04$  (IC del 95%:  $-21,26$ ;  $-8,82$ ;  $p < 0,0001$ ) en el estudio 2.

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

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

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

En el análisis conjunto predefinido del uso de tratamiento de rescate (corticosteroides sistémicos durante  $\geq 3$  días consecutivos o polipeptomía 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.

La eficacia y la seguridad a largo plazo de Xolair en pacientes con sinusitis crónica y pólipos nasales que habían participado en los estudios de pólipos nasales 1 y 2 se evaluaron en un estudio de extensión sin enmascaramiento. Los datos de eficacia de este estudio sugieren que el beneficio clínico proporcionado en la semana 24 se mantuvo hasta la semana 52. En general, los datos de seguridad concordaron con el perfil toxicológico conocido de Xolair.

### **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 H<sub>1</sub>.

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 H<sub>1</sub> o H<sub>2</sub> o con ARL.

**Tabla 12-3 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 <sup>a</sup> (disminución $\geq 5$ puntos con respecto al inicio) en la PSP semanal durante el período de 12 semanas	Variables secundarias de los tres estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g
Variación de la puntuación de la actividad de la urticaria durante un período de 7 días (PAU7 <sup>b</sup> ; escala de 0-42) entre el inicio y la semana 12	
Porcentaje de pacientes con PAU7 <sup>b</sup> $\leq 6$ en la semana 12	
Porcentaje de pacientes con PAU7 <sup>b</sup> = 0 en la semana 12 <sup>c</sup>	
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, DLQI</i> ) entre el inicio y la semana 12	
Porcentaje de pacientes con días sin angioedema entre las semanas 4 y 12 <sup>d</sup>	

<sup>a</sup> MDI: Mínima diferencia considerada importante.

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

<sup>c</sup> Análisis a posteriori del estudio Q4882g.

<sup>d</sup> 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.

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 12-4)

**Tabla 12-4 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
<b>Estudio Q4881g</b>			
N	80	80	81
Media (DE)	-3,63 (5,22)	-6,66 (6,28)	-9,40 (5,73)
Diferencia en las medias minimocuadráticas (comparación con el placebo) <sup>1</sup>	-	-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) <sup>2</sup>	-	0,0012	<0,0001
<b>Estudio Q4882g</b>			
N	79	82	79
Media (DE)	-5,14 (5,58)	-8,14 (6,44)	-9,77 (5,95)
Diferencia en las medias minimocuadráticas (comparación con el placebo) <sup>1</sup>	-	-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) <sup>2</sup>	-	0,0011	<0,0001
<b>Estudio Q4883g</b>			
N	83	-	252
Media (DE)	-4,01 (5,87)	-	-8,55 (6,01)
Diferencia en las medias minimocuadráticas (comparación con el placebo) <sup>1</sup>	-	-	-4,52
IC del 95% para la diferencia	-	-	-5,97; -3,08
Valor de <i>p</i> (comparación con el placebo) <sup>2</sup>	-	-	<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.

Para los datos ausentes se empleó el método de imputación de la observación inicial (Baseline Observation Carried Forward, BOCF).

<sup>1</sup> La media minimocuadrática 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).

<sup>2</sup> El valor de *p* procede de una prueba de la *t* del ANCOVA.

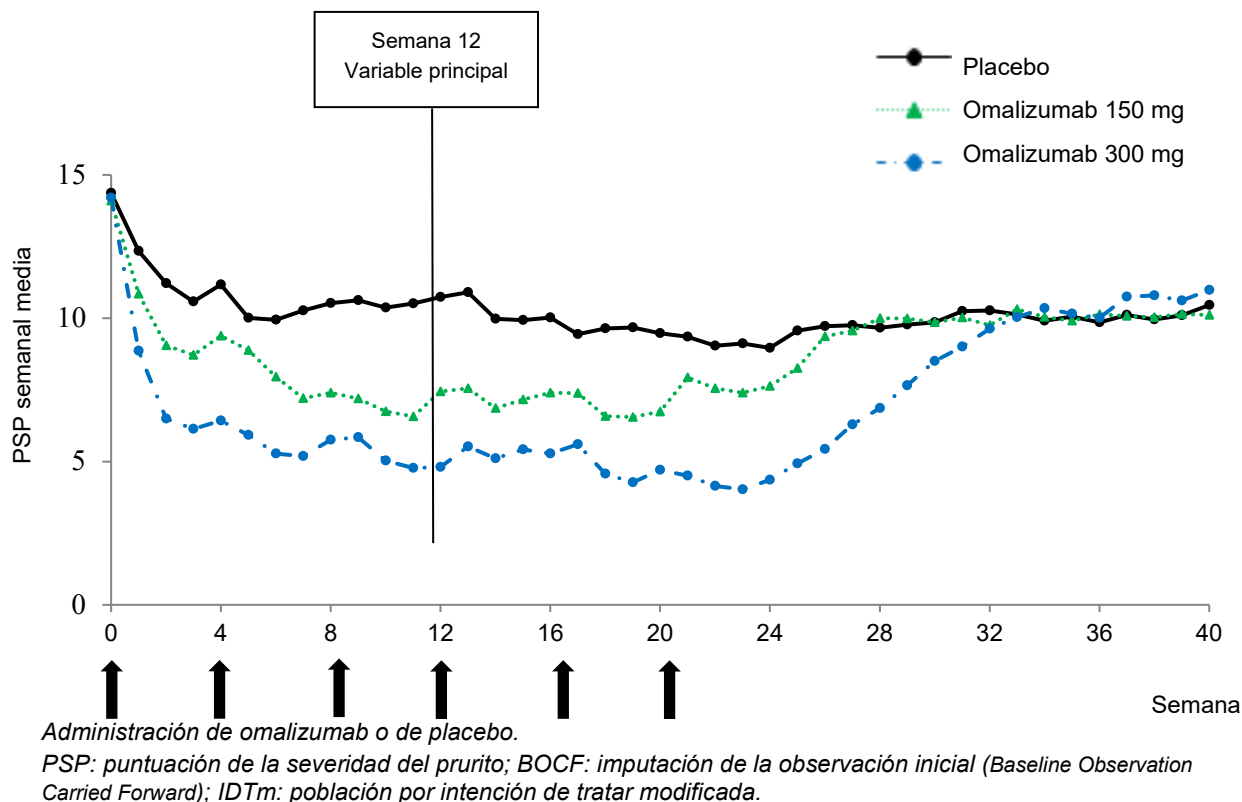
La Figura 12-2 presenta la evolución de la PSP semanal media en el estudio Q4881g. La PSP semanal media disminuyó significativamente en ambos grupos terapéuticos; el efecto máximo se registró alrededor de la semana 12 y después se mantuvo durante el período de tratamiento de 24 semanas. Los estudios 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 12-2 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.

**Figura 12-2 Evolución de la PSP semanal media en el estudio Q4881g (BOCF, población por IDTm)**



**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.

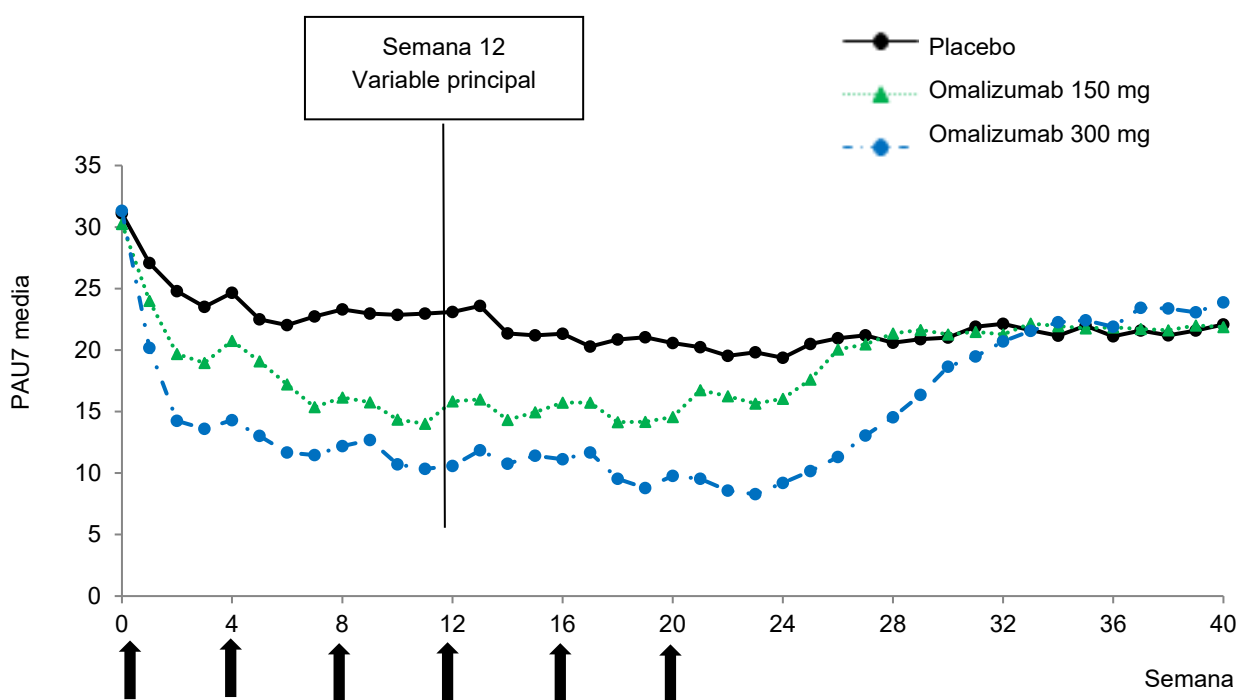
### Variación de la PAU7 entre el inicio y la semana 12

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 12-2, 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 12-2 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 12-3, 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.

**Figura 12-3 Evolución de la PAU7 media en el estudio Q4881g (BOCF, población por IDTm)**



Administración de omalizumab o de placebo.

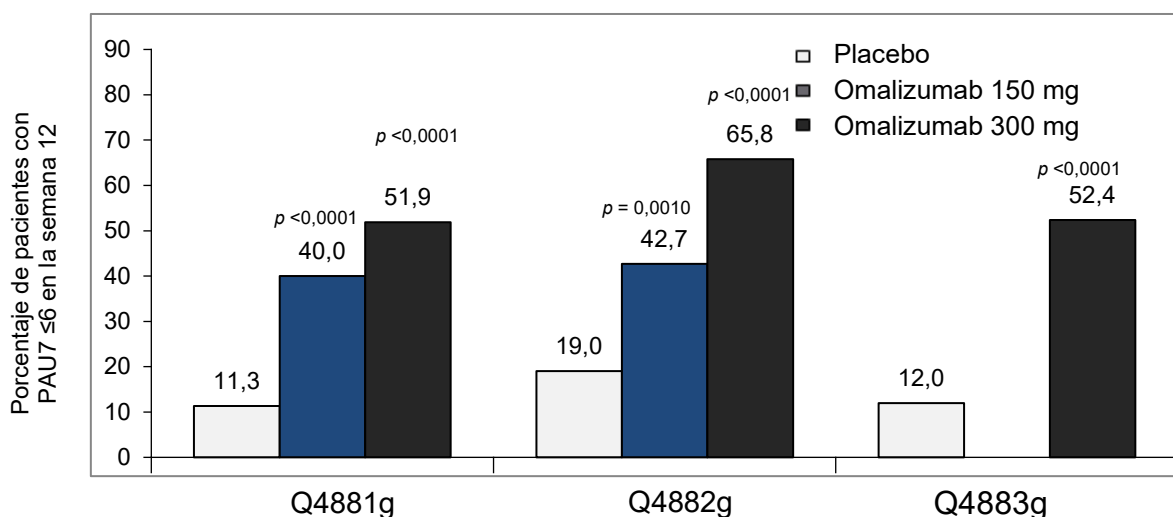
BOCF: imputación de la observación inicial (Baseline Observation Carried Forward); IDTm: población por intención de tratar modificada; PAU7: puntuación de la actividad de la urticaria durante un período de 7 días.

## Porcentaje de pacientes con PAU7 ≤6 en la semana 12

Las tasas de respuesta PAU7 ≤6 en la semana 12, que oscilaron entre el 52% y el 66% en los grupos de 300 mg (51,9% en el Q4881g, 65,8% en el Q4882g y 52,4% en el Q4883g), siempre fueron mayores (con significación estadística) que las observadas en el grupo del placebo, que oscilaron entre el 11% y el 19% (11,3% en el Q4881g, 19,0% en el Q4882g y 12,0% en el Q4883g; todas las  $p < 0,0001$ ). En los grupos de 150 mg, el porcentaje de pacientes con PAU7 ≤6 en la semana 12 osciló entre el 40% y el 43% (40,0% en el Q4881g y 42,7% en el Q4882g), lo que supone una diferencia clínicamente destacable con respecto a los grupos del placebo (11,3% y 19,0%;  $p < 0,0001$  y  $p = 0,0010$ , respectivamente).

Los porcentajes de pacientes con PAU7 ≤6 en la semana 12 se indican en la Figura 12-4. 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 ( $p \leq 0,001$ ).

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



Los valores de  $p$  corresponden a la comparación del omalizumab con el placebo.

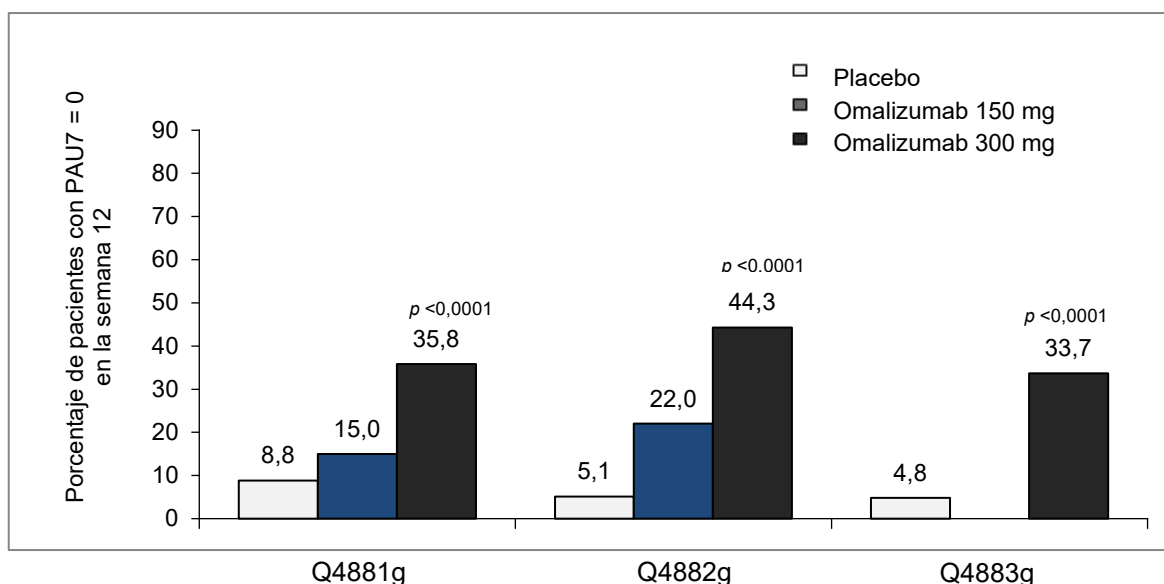
## Porcentaje de pacientes con PAU7 = 0 en la semana 12

El porcentaje de pacientes con respuesta completa (es decir, PAU7 = 0) en la semana 12 osciló entre el 34% y el 44% y presentó una diferencia estadísticamente significativa en los grupos de 300 mg con respecto al placebo: 35,8%, 44,3% y 33,7% en los grupos de 300 mg de los estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g, respectivamente, y 8,8%, 5,1% y 4,8% en los grupos del placebo de los estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g, respectivamente (todas las  $p < 0,0001$ ). En los grupos de 150 mg fue numéricamente mejor (15,0% en el Q4881g y 22,0% en el Q4882g) que con el placebo.

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 (Figura 12-5).

**Figura 12-5** Porcentaje de pacientes con PAU7 = 0 en la semana 12 de los estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g



Los valores de  $p$  corresponden a la comparación del omalizumab con el placebo.

Los análisis efectuados en los estudios Q4881g y Q4883g fueron prospectivos, mientras que los del estudio Q4882g se hicieron a posteriori.

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

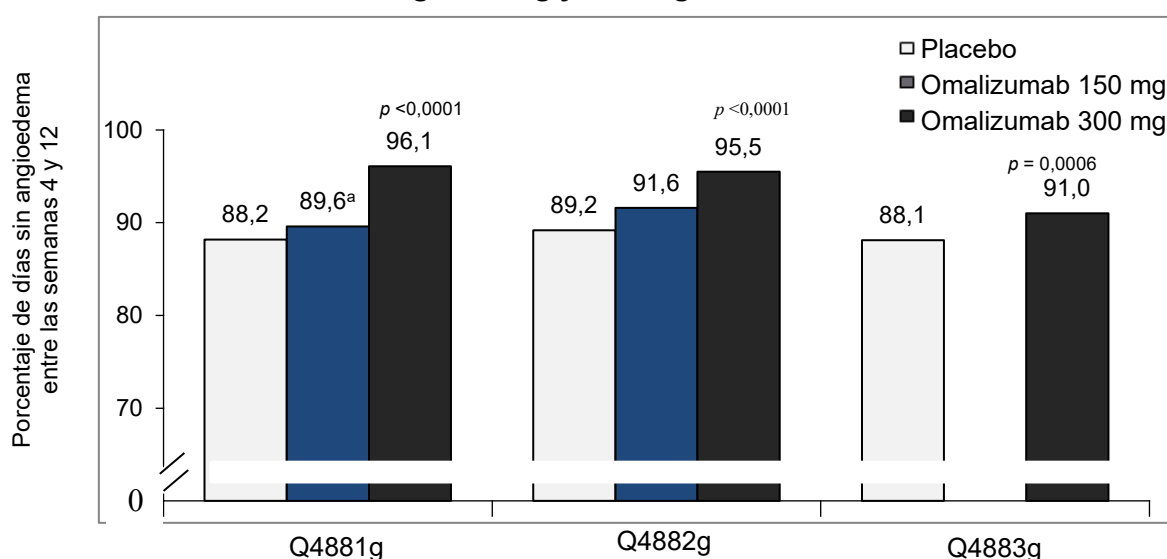
En los tres estudios de fase III, la diferencia en la variación media de la puntuación semanal del número de ronchas entre el inicio y la semana 12 que se observó en los grupos de tratamiento con 300 mg con respecto al placebo fue estadísticamente significativa; en todos ellos se observó un descenso 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 del grupo de 300 mg fueron siempre los que presentaron el mayor porcentaje medio de días sin angioedema entre las semanas 4 y 12 de tratamiento (96,1% en el estudio Q4881g, 95,5% en el estudio Q4882g y 91% en el estudio Q4883g, por 88,2%, 89,2% y 88,1%, respectivamente, en los grupos del placebo; todas las  $p < 0,001$ ). En los grupos 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, y no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al placebo.

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 ( $p < 0,001$ ) (Figura 12-6). 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 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 12-6** Porcentaje de días sin angioedema entre las semanas 4 y 12 en los estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g



Los valores de  $p$  corresponden a la comparación del omalizumab con el placebo.

<sup>a</sup> De conformidad con el plan de control del error de tipo I, no se evaluó la significación estadística.

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.

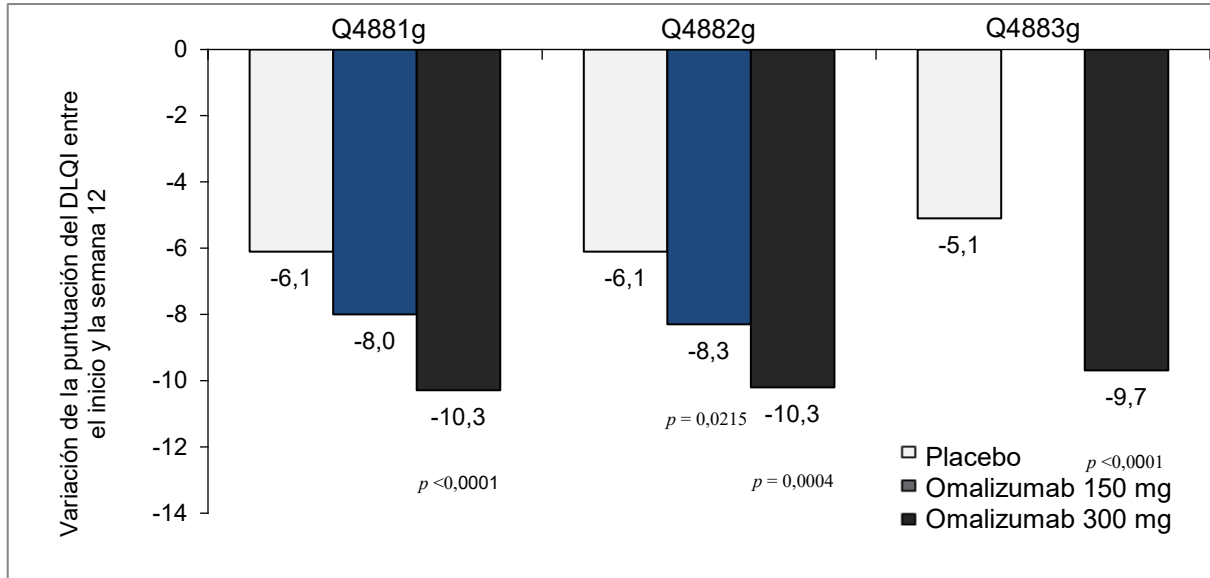
### Variación de la puntuación total del cuestionario DLQI entre el inicio y la semana 12

En los tres estudios de fase III, la variación media de la puntuación total del DLQI entre el inicio y la semana 12 fue mayor en los grupos de tratamiento con 300 mg que en el grupo del placebo, y la diferencia fue estadísticamente significativa. Las mejoras fueron de 10,3, 10,2 y 9,7 puntos en los estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g, respectivamente, mientras que las observadas en los correspondientes grupos del placebo fueron de 6,1, 6,1 y 5,1 puntos, respectivamente (todas las  $p < 0,001$ ). En los grupos de tratamiento con 150 mg, la variación media fue de 8,0 puntos ( $p = 0,2286$ ) en el estudio Q4881g y de 8,3 puntos ( $p = 0,0215$ ) en el estudio Q4882g, por 6,1 puntos en cada uno de los respectivos grupos del placebo.

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 fue clínicamente destacable ( $p = 0,022$ ) (Figura 12-7)

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



DLQI: Dermatology Life Quality Index (cuestionario de calidad de vida en dermatología).  
Los valores de  $p$  corresponden a la comparación del omalizumab con el placebo.

## Eficacia tras 24 semanas de tratamiento

La Tabla 12-5 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.

**Tabla 12-5 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: imputación de la observación inicial (Baseline Observation Carried Forward).

## 13 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 dosisdependiente del 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 antiomalizumáticos 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 antiomalizumáticos.

Los estudios de la función reproductora, la eliminación en la leche y la fecundidad se describen en el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear.

## 14 Información farmacéutica

### 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 y pluma precargada:** Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

### CONSERVACIÓN

Xolair debe conservarse en refrigeración a temperatura de entre 2 y 8 °C. 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.

La información puede diferir en algunos países.

## 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 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 °C.



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 0,6 o 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. Extraiga 1,4 ml de agua para inyectables de la ampolla con una jeringa equipada con una aguja gruesa de calibre 18.
2. 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.**
3. Con el vial siempre boca arriba, muévelo en círculos enérgicamente (sin agitarlo) durante un minuto para humectar el polvo de manera uniforme.
4. 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.

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.

5. 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.
6. Reemplace la aguja de calibre 18 por una de calibre 25 para inyección subcutánea.
7. 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.
8. 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.

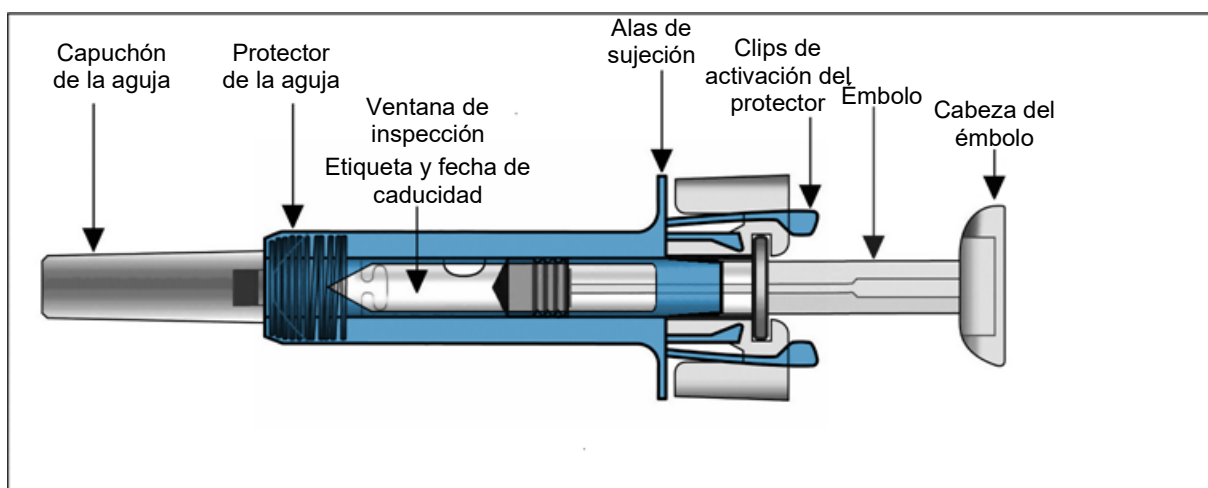
### Precauciones especiales de eliminación: Xolair polvo y disolvente para solución inyectable

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

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

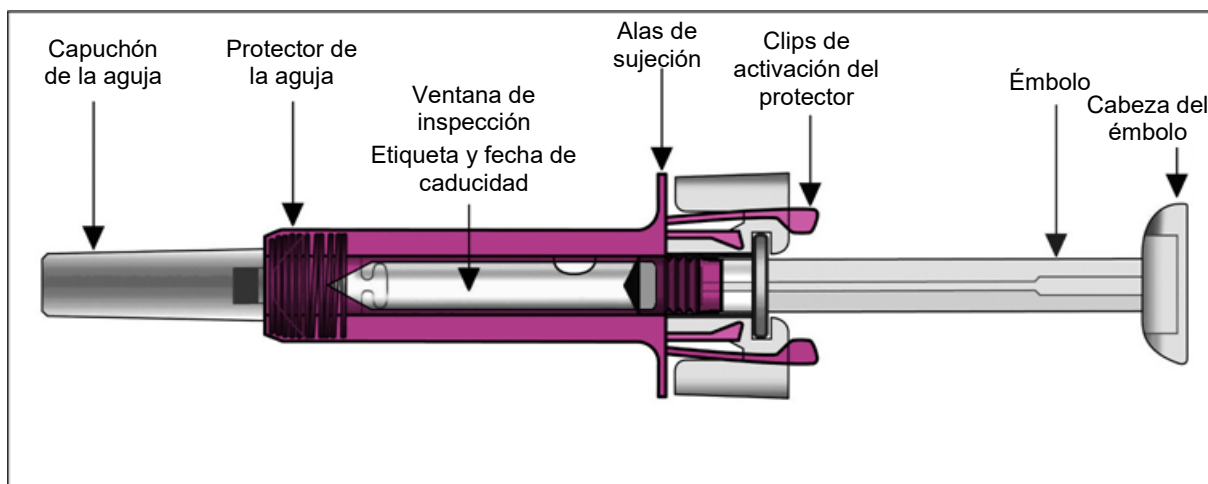
Las jeringas precargadas de Xolair se presentan en dos dosis farmacéuticas: 75 y 150 mg. En la farmacia le entregarán una de ellas o ambas.

#### Jeringa precargada de Xolair 75 mg (PRESENTACIÓN NO DISPONIBLE EN CHILE)



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

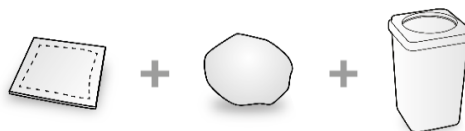
#### Jeringa precargada de Xolair 150 mg



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

### Otro material necesario para la inyección:

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



### Información importante de seguridad

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

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

### Conservación de las jeringas precargadas de Xolair

- Conserve este medicamento sellado dentro de su caja externa para protegerlo de la luz. Consérvelo en el refrigerador a una temperatura de entre 2 y 8 °C. NO LO CONGELE.
- Recuerde sacar la jeringa del refrigerador y deje que alcance la temperatura ambiente (25 °C) antes de prepararla para la inyección (aproximadamente 30 minutos). Deje la jeringa dentro de la caja para protegerla de la luz. Si fuera necesario, se puede volver a

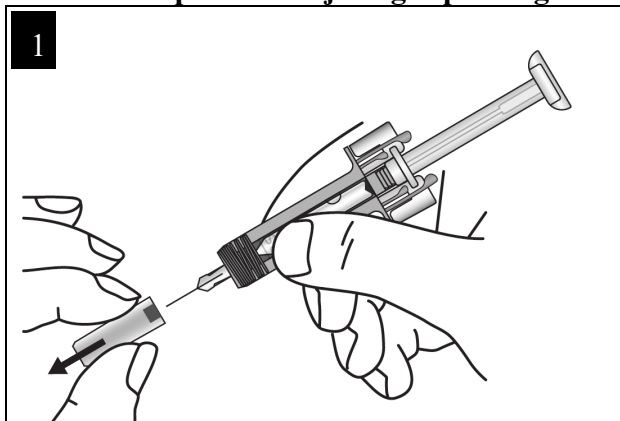
refrigerar el producto para usarlo posteriormente. La jeringa sin usar no debe estar a temperatura ambiente (25 °C) más de un total de 48 horas.

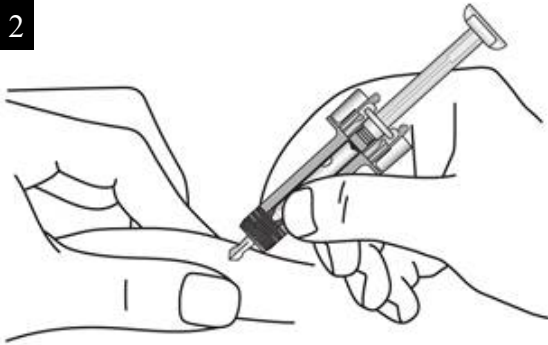
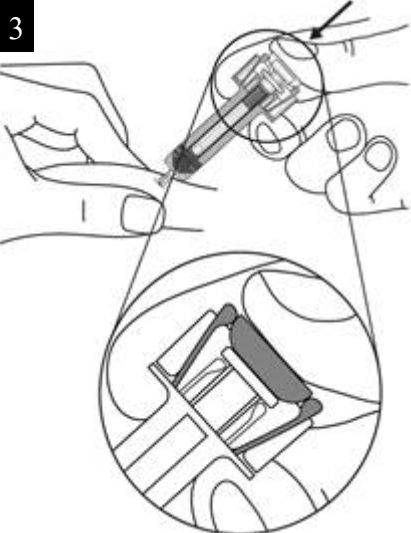
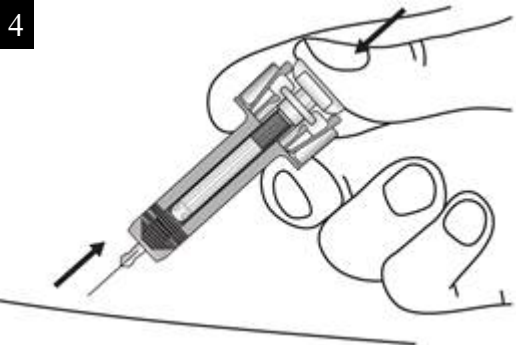
- No utilice la jeringa después de la fecha de caducidad indicada en la caja externa o en la etiqueta de la jeringa. Si el producto ha caducado, devuélvalo entero dentro de su envase a la farmacia.


### Lugar de la inyección

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


### Modo de empleo de las jeringas precargadas de Xolair

<p><b>1</b></p> 	<p>Retire de la jeringa con cuidado el capuchón de la aguja y deséchelo. Puede que observe una gota de producto en la punta de la aguja. Esto es normal.</p>
---	--

<p>2</p> 	<p>Pellizque suavemente la piel en el lugar de la inyección e inserte la aguja como muestra la imagen. Introduzca la aguja por completo para garantizar que se administre todo el medicamento.</p>
<p>3</p> 	<p>Sostenga la jeringa como se muestra. Presione <b>lentamente</b> el émbolo <b>hasta el fondo</b> de forma que la cabeza del émbolo quede totalmente encajada entre los clips de activación del protector.</p>
<p>4</p> 	<p><b>Sin soltar el émbolo</b>, saque cuidadosamente la aguja del lugar de la inyección.</p>

<p>5</p> 	<p>Suelte el émbolo lentamente y deje que el protector cubra automáticamente la aguja expuesta.</p> <p>Es posible que haya un poco de sangre en el lugar de la inyección. Con una gasa o torunda de algodón, presione durante 30 segundos sobre el lugar de la inyección. No frote el lugar de la inyección. Si fuera necesario, cúbralo con un pequeño apósito adhesivo.</p>
--	---

### Instrucciones de eliminación

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

### Fabricante:

Véase la caja plegable (Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co, Alemania)

### Prospecto internacional

Información publicada en: octubre de 2022

® = marca registrada

## **Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza**

2022-PSB/GLC-1296-s