

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/mL

#### XOLAIR

Recombinante solución inyectable 150 mg/mL

#### DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

##### Forma farmacéutica

Solución inyectable en jeringa precargada

Una jeringa precargada de 1 ml contiene 150 mg de omalizumab.

**Solución que va de transparente a ligeramente opalescente, incolora a color amarillo parduzco claro.**

##### Sustancia farmacéutica

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado obtenido **mediante la tecnología de ADN recombinante** de una línea celular mamífera **de ovario de hámster chino (OHC)**.

##### Excipientes

**De acuerdo a la última fórmula aprobada en el Registro Sanitario.**

#### 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 persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad *in vitro* a aeroalergenos perennes y con función pulmonar reducida (FEV1 <80%) así como, síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar corticosteroides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista beta2 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 persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad *in vitro* a aeroalergenos 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 corticosteroides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista beta2 inhalado de larga duración.**

##### Urticaria crónica espontánea (UCE)

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/mL

**Xolair está indicado como tratamiento adicional, para el tratamiento de la urticaria crónica espontánea en pacientes adultos y adolescentes (a partir de 12 años) con respuesta inadecuada al tratamiento con antihistamínicos H1.**

#### POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Para administración subcutánea únicamente. No administrar por vía intravenosa o intramuscular.

**El tratamiento con Xolair debe iniciarlo un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento del asma grave persistente o urticaria crónica espontánea.**

#### Posología en el asma alérgica

La dosis adecuada y la frecuencia de administración 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 mediante un ensayo comercial de IgE sérica total. Según estas determinaciones, podrían necesitarse entre 75 y 600 mg de Xolair repartidos en 1 a 4 inyecciones en cada administración; véanse las Tablas 1 y 2 para la conversión de la dosis, y las Tablas 2 y 3 para asignar dosis a niños (mayores de 6 y menores de 12 años) y a adultos y adolescentes (mayores de 12 años).

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 administración.

**La dosis máxima recomendada es de 600 mg de omalizumab cada dos semanas**

Tabla 1 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	±	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	±	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	±	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	±	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

#### Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos

En los estudios clínicos 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

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

semanas de tratamiento. Se necesitan 12 semanas de tratamiento como mínimo para estimar satisfactoriamente si el paciente responde a Xolair.

**La decisión de continuar con Xolair tras las 16 semanas, o en ocasiones posteriores, debe estar basada en si se observa una notable mejoría en el control global del asma**

Xolair está previsto como tratamiento a largo plazo. 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 retirado. Por consiguiente, de nada sirve volver a medir las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair para determinar la dosis. La determinación de la dosis después de haber interrumpido el tratamiento durante menos de un año debe basarse en las concentraciones séricas de IgE obtenidas al determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido durante un año o más, 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 **2 y 3**).

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

Tabla 2 ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS. 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 3.

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

Tabla 3 ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS. 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
≥ 30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS:										225
> 100-200	VÉASE LA TABLA 2.										375
> 200-300											375
> 300-400											450
> 400-500											375
> 500-600											375
> 600-700	225	225	300	375	450	450	525	600			
> 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						
> 1100-1200	300	300	450	525	600						
> 1200-1300	300	375	450	525							
> 1300-1500	300	375	525	600							

Posología en la urticaria espontánea crónica (UEC)

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 recomienda a los prescriptores que reevalúen periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento. La experiencia en ensayos clínicos del tratamiento a largo plazo durante más de 6 meses en esta indicación es limitada.**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/mL

#### Poblaciones especiales

##### Disfunción renal o hepática

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

##### Pacientes pediátricos

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

En la urticaria espontánea crónica, no se ha determinado la inocuidad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años de edad.

##### Pacientes geriátricos

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

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes (véase el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN - EXCIPIENTES).

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

##### Trastornos del sistema inmunológico

##### Reacciones alérgicas

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas **tipo I** locales o generales, incluso reacciones anafilácticas, cuando se administra Xolair, **incluso con inicio tras un tratamiento de larga duración**. Por consiguiente, se debe tener a mano algún medicamento para el tratamiento inmediato de las reacciones anafilácticas tras la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, acuda al médico de inmediato. **Un antecedente de anafilaxia no asociado a omalizumab puede suponer un factor de riesgo de sufrir una reacción anafiláctica tras la administración de Xolair** (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Desde la comercialización del producto se han registrado reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones posteriores de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de dos horas, pero algunas después de dos horas, **e incluso pasadas 24 horas tras la inyección**.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/mL

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

#### **Enfermedad del suero**

~~Rara vez~~ Se han registrado casos de enfermedad del suero y reacciones similares a la enfermedad del suero (que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III) en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab. **El supuesto mecanismo fisiopatológico incluye formación y deposición de inmunocomplejos debido al desarrollo de anticuerpos contra omalizumab.** Estas reacciones comienzan típicamente 1-5 días después de la administración 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 artralgiás, exantemas (rash, urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticosteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno y hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

#### **Síndrome de Churg-Strauss y síndrome hipereosinofílico**

**Los pacientes con asma grave pueden presentar raramente síndrome hipereosinofílico sistémico o vasculitis granulomatosa eosinofílica alérgica (Síndrome de Churg-Strauss), los cuales son normalmente tratados con corticosteroides sistémicos. En raras ocasiones, los pacientes en tratamiento con medicamentos antiasmáticos, incluyendo omalizumab, pueden presentar o desarrollar eosinofilia sistémica y vasculitis. Estas reacciones están normalmente asociadas con la reducción del tratamiento con corticosteroides orales. En estos pacientes, los médicos deberán estar alerta ante el desarrollo de eosinofilia importante, rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, anormalidades en el seno paranasal, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía.**

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

#### **Parasitosis (helmínticos)**

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero **no se modificó** el curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de la infestación. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 de cada 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando se viaje a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmítico recomendado, hay que pensar en retirar el tratamiento con Xolair.

#### **Generales**

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni de los estados asmáticos de carácter agudo.

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/mL

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 tener cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con Xolair. Las reducciones de los corticoesteroides deben realizarse bajo supervisión directa de un médico y posiblemente deban hacerse de forma gradual.

#### Recomendación al usuario

Este producto debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

#### Jeringa precargada, individuos sensibles al látex

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

#### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

**La influencia de Xolair sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.**

#### **REACCIONES ADVERSAS**

##### Asma alérgica

##### Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos y adolescentes (mayores de 12 años) fueron las reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, tumefacción, eritema, prurito, así como cefaleas. En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años de edad, las reacciones adversas más frecuentes fueron las cefaleas, la fiebre y el dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los acontecimientos eran de naturaleza leve o moderada.

##### Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

La Tabla 4 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en la población total con asma alérgica tratada con Xolair del 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 ( $>1/100$ ;  $<1/10$ ), **poco frecuentes** ( $>1/1000$ ;  $<1/100$ ), raras ( $<1/1000$ ).

**Las reacciones notificadas en la fase de postcomercialización se enumeran con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).**



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

Tabla 4 Reacciones adversas en asma alérgica

Infecciones e infestaciones	
<del>Infrecuente</del> <b>Poco frecuentes</b> <b>Raras:</b>	Faringitis Parasitosis
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
<b>No conocida:</b>	<b><u>Trombocitopenia idiopática, incluyendo casos graves</u></b>
Trastornos del sistema inmunitario	
<b>Raras:</b> <b>No conocida:</b>	Reacciones anafilácticas y otros trastornos alérgicos <b>graves</b> , producción de anticuerpos antiterapéuticos ( <b><u>anti-omalizumab</u></b> ) <b><u>Enfermedad del suero que puede cursar con fiebre y</u></b> <b><u>linfadenopatía.</u></b>
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente <del>Infrecuente</del> <b>Poco frecuentes</b>	Cefalea** Mareos, somnolencia, parestesias, síncope
Trastornos vasculares	
<del>Infrecuente</del> <b>Poco frecuentes</b>	Hipotensión postural, crisis vasomotoras
Trastornos respiratorios , torácicos y del mediastino	
<del>Infrecuente</del> <b>Poco frecuentes</b> <b>Raras:</b> <b>No conocida:</b>	Tos, broncoespasmo alérgico Edema laríngeo <b><u>Vasculitis granulomatosa alérgica (es decir, síndrome de</u></b> <b><u>Churg Strauss)</u></b>
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes <del>Infrecuente</del> <b>Poco frecuentes</b>	Dolor en la parte superior del abdomen* Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<del>Infrecuente</del> <b>Poco frecuentes</b> <b>Raras:</b> <b>No conocida:</b>	Urticaria, exantema, prurito, fotosensibilidad, <b><u>urticaria y rash</u></b> Angioedema <b><u>Alopecia</u></b>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
<b>Raras:</b> <b>No conocida:</b>	<b><u>Lupus eritematoso sistémico (LES)</u></b> <b><u>Artralgia, mialgia, tumefacción de las articulaciones</u></b>
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Muy frecuentes Frecuentes <del>Infrecuente</del> <b>Poco frecuentes</b>	Fiebre (pirexia)* Reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón. Aumento de peso, fatiga, brazos edematosos, síndrome seudogripal.

\*: En niños de entre 6 y &lt;12 años de edad

\*\*: Muy frecuente en niños de entre 6 y 12 años de edad

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/mL

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron el tratamiento activo fueron muy similares a las del grupo de comparación.

#### Lista de reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas desde la comercialización del producto

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas.

*Trastornos del sistema inmunitario* (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES): Reacciones anafilácticas y 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 grave.

*Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*: Vasculitis granulomatosa alérgica (síndrome de Churg-Strauss).

*Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo*: Artralgia, mialgia, hinchazón de articulaciones.

#### Urticaria espontánea crónica (UEC)

#### Resumen del perfil toxicológico

**Se investigó la seguridad y tolerancia de omalizumab con dosis de 75 mg, 150 mg y 300 mg cada cuatro semanas en 975 pacientes con UCE, 242 de los cuales recibieron placebo. En global, 733 pacientes se trataron con omalizumab durante 12 semanas y 490 pacientes durante 24 semanas. De estos, 412 pacientes se trataron durante 12 semanas y 333 pacientes se trataron durante 24 semanas a la dosis de 300 mg.**

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

**En otra tabla (Tabla 5) se muestran las reacciones adversas para la indicación de UCE como resultado de las diferentes dosis y poblaciones de tratamiento (con factores de riesgo significativamente diferentes, comorbilidades, medicaciones concomitantes y edades [p.ej. ensayos clínicos en asma que incluyeron niños de 6-12 años de edad]).**

**En la Tabla 5 se incluyen las reacciones adversas (acontecimientos ocurridos en  $\geq 1\%$  de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento y  $> 2\%$  más frecuentemente en cualquiera de los grupos de tratamiento con omalizumab que con placebo (después de la revisión médica)) notificadas con la dosis de 300 mg en los tres ensayos de fase III agrupados. Las reacciones adversas presentadas se dividen en dos grupos: las identificadas en los periodos de tratamiento de 12-semanas y de 24-semanas.**

**Las reacciones adversas se incluyen por sistema de clasificación de órganos de MedDRA. Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia dentro de cada sistema de órganos, incluyendo primero las reacciones más frecuentes. Para cada reacción adversa, la correspondiente categoría de frecuencia se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $< 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $< 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).**

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

**Tabla 5: Reacciones adversas de la base de datos de seguridad de UCE agrupada (día 1 a semana 24) a la dosis de 300 mg de omalizumab.**

<b><u>12-Semanas</u></b>	<b><u>Ensayos con omalizumab 1, 2 y 3</u></b>		<b><u>Categoría de frecuencia</u></b>
	<b><u>agrupados</u></b>		
	<b><u>Placebo N=242</u></b>	<b><u>300 mg N=412</u></b>	
<b><u>Infecciones e infestaciones</u></b>			
<b><u>Sinusitis</u></b>	<b><u>5 (2,1%)</u></b>	<b><u>20 (4,9%)</u></b>	<b><u>Frecuente</u></b>
<b><u>Trastornos del sistema nervioso</u></b>			
<b><u>Cefalea</u></b>	<b><u>7 (2,9%)</u></b>	<b><u>25 (6,1%)</u></b>	<b><u>Frecuente</u></b>
<b><u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u></b>			
<b><u>Artralgia</u></b>	<b><u>1 (0,4%)</u></b>	<b><u>12 (2,9%)</u></b>	<b><u>Frecuente</u></b>
<b><u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u></b>			
<b><u>Reacción en el lugar de la inyección*</u></b>	<b><u>2 (0,8%)</u></b>	<b><u>11 (2,7%)</u></b>	<b><u>Frecuente</u></b>
<b><u>24-Semanas</u></b>	<b><u>Ensayos con omalizumab 1 y 3</u></b>		<b><u>Categoría de frecuencia</u></b>
	<b><u>agrupados</u></b>		
	<b><u>Placebo N=163</u></b>	<b><u>300 mg N=333</u></b>	
<b><u>Infecciones e infestaciones</u></b>			
<b><u>Infección de las vías altas del tracto respiratorio</u></b>	<b><u>5 (3,1%)</u></b>	<b><u>19 (5,7%)</u></b>	<b><u>Frecuente</u></b>

**\* A pesar de no mostrar una diferencia del 2% con respecto a placebo, se incluyeron las reacciones en el lugar de la inyección ya que todos los casos fueron evaluados como relacionados causalmente al tratamiento en estudio.**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/mL

Descripción de los aspectos toxicológicos más importantes para las indicaciones de asma alérgica y UEC

Los estudios clínicos en la UEC no han arrojado ningún dato importante que pudiera exigir una modificación de los apartados siguientes.

#### Anafilaxia

**Rara vez se observaron reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos. Sin embargo, después de una búsqueda acumulada en la base de datos de seguridad, se recogieron un total de 898 casos de anafilaxia post comercialización. En base a una exposición estimada de 566.923 paciente tratado años, resultó en una frecuencia aproximada de 0,20%.**

#### Tumores malignos

**Se observaron neoplasias malignas en 20 de 4127 (0,5%) pacientes tratados con Xolair en comparación con 5 de 2236 (0,2%) pacientes control en estudios clínicos de adultos y adolescentes  $\geq 12$  años de edad con asma y otros trastornos alérgicos. Las neoplasias malignas observadas en los pacientes tratados con Xolair fueron de varios tipos, cáncer de mama, de piel no melanoma, próstata, melanoma y parótida que ocurren más de una vez, y otros cinco tipos que ocurren una vez cada uno. La mayoría de los pacientes fueron observados por menos de 1 año. No se conoce el impacto de la exposición prolongada a Xolair o el uso en pacientes con mayor riesgo de malignidad (por ejemplo, ancianos, fumadores actuales).**

**En un estudio observacional subsiguiente de 5007 pacientes tratados con Xolair y de 2829 pacientes no tratados con Xolair con asma persistente de moderada a severa y reacciones cutáneas positivas o reactividad in vitro con un aeroalérgeno perenne, los pacientes fueron seguidos durante 5 años. En este estudio, las tasas de incidencia de neoplasias malignas primarias (por 1000 pacientes-año) fueron similares entre los pacientes tratados con Xolair (12,3) y no tratados con Xolair (13,0). Sin embargo, las limitaciones del estudio impiden descartar definitivamente un riesgo de malignidad con Xolair. Las limitaciones del estudio incluyen: el diseño del estudio observacional, el sesgo introducido al permitir la participación de pacientes previamente expuestos a Xolair (88%), de pacientes (56%) con antecedentes de cáncer o una condición premaligna, que fueron criterios de exclusión del estudio y la alta tasa de abandono del estudio (44%). (FDA Label Reference ID: 3955374).**

#### Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y durante los análisis provisionales de un estudio de observación, 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 de observación, 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 comparación. En un análisis multivariado en el que se controlaron 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). Un nuevo análisis de todos los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, **el índice de ETA por 1.000 años-paciente** reveló que la tasa de ATA era fue de 2,69

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/mL

(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 (cociente de tasas de incidencia: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24–5,71).

#### Trombocitos

En los estudios clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de trombocitos por debajo del límite inferior del intervalo normal de valores de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han notificado en seres humanos (pacientes mayores de 6 años de edad) disminuciones persistentes de las cifras trombocíticas como las que se observaron en otros primates, **aunque se han notificado casos aislados de trombocitopenia idiopática, incluyendo casos graves, en la fase de post-comercialización** (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

#### Parasitosis

En pacientes alérgicos con 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 gravedad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### Lupus eritematoso sistémico

**En pacientes con asma moderada a grave y urticaria crónica espontánea (UCE) se han notificado casos de lupus eritematoso sistémico (LES) en ensayos clínicos y etapa post comercialización. La patogénesis del lupus eritematoso sistémico no se conoce bien.**

#### INTERACCIONES

Las enzimas del citocromo P450, las bombas de expulsión y los mecanismos de unión a proteínas no contribuyen a la depuración de 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 los medicamentos comúnmente prescritos contra el asma o la UEC y el omalizumab.

**Dado que las IgE pueden estar relacionadas con la respuesta inmunológica a algunas infecciones por helmínticos, Xolair puede reducir indirectamente la eficacia de medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones helmínticas o por otros parásitos.** (Véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### Asma alérgica

En los estudios clínicos, Xolair se utilizó normalmente asociado a corticoesteroides inhalados y orales, agonistas  $\beta_2$  inhalados de acción breve o prolongada, modificadores de leucotrienos, teofilinas y antihistamínicos orales. No hubo indicios de que esos medicamentos usuales contra el asma afectasen la inocuidad de Xolair. Se dispone de escasos datos sobre el uso combinado de Xolair y una inmunoterapia específica (terapia de hiposensibilización). **En un ensayo clínico donde Xolair se administró conjuntamente con inmunoterapia, se observó que la seguridad y eficacia de Xolair en combinación con inmunoterapia específica, no fue diferente a la de Xolair solo.**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/mL

#### Urticaria espontánea crónica (UEC)

En los estudios clínicos de la UEC, Xolair se administró junto con antihistamínicos (H<sub>1</sub> o H<sub>2</sub>) y antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARL). No hubo indicios de que el perfil toxicológico del omalizumab administrado con esos medicamentos fuera distinto del que se le conoce en el asma alérgica. Además, un análisis farmacocinético poblacional no reveló ningún efecto importante de los antihistamínicos H<sub>2</sub> y los ARL en la farmacocinética del omalizumab (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

#### Población pediátrica

**Los ensayos clínicos en UCE incluyeron algunos pacientes de 12 a 17 años de edad que usaron Xolair junto con antihistamínicos (anti-H1, anti-H2) y ARLTs. No se realizaron ensayos en niños menores de 12 años.**

#### MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD

##### Mujeres en edad de procrear

No existen recomendaciones especiales para las mujeres en edad de procrear.

##### Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados con el omalizumab en mujeres embarazadas. Las IgG atraviesan la barrera placentaria **y se desconoce el daño potencial sobre el feto. Omalizumab se ha asociado con descensos de las plaquetas sanguíneas, dependientes de la edad en primates no humanos, con una sensibilidad relativamente superior en animales jóvenes.** Dado que los estudios de la reproducción animal no siempre permiten predecir la respuesta humana, Xolair no debe administrarse durante el embarazo, a menos que sea estrictamente necesario.

##### Lactancia

Aunque no se ha investigado la presencia de omalizumab en la leche humana, las IgG se eliminan en ese líquido y, por consiguiente, cabe esperar que el omalizumab esté presente en la leche humana. **Los datos disponibles en primates no humanos muestran que omalizumab se excreta en la leche.** Se desconoce la capacidad de absorción de omalizumab y de daño al lactante; se debe tener cuidado cuando se administre Xolair a una madre lactante.

##### Fecundidad

No se tienen datos sobre los efectos del omalizumab en la fecundidad humana. En los estudios preclínicos especialmente diseñados para estudiar la fecundidad en **primates no humanos** adultos, como son los de apareamiento, no se observó un menoscabo de la fecundidad en los machos o hembras que recibieron dosis repetidas de hasta 75 mg de omalizumab/kg. **Además, no se observaron efectos genotóxicos en estudios separados no clínicos de genotoxicidad.**

#### SOBREDOSIS

No se han notificado casos de sobredosis. No se ha determinado la dosis tolerada máxima de omalizumab (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 cantidad de fármaco a la que se

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/mL

expusieron los pacientes fue de 44 000 mg (dosis acumulada durante un período 20 semanas) y dicha cantidad no produjo ningún efecto adverso agudo.

#### FARMACOLOGÍA CLÍNICA

##### Farmacodinamia

##### Características generales

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

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, enmarcadas por regiones humanas, las regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo murino que se fija a la IgE.

##### Pacientes con asma alérgica

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, a saber, broncoconstricción, producción de moco, sibilancias, disnea, opresión torácica, congestión nasal, estornudos, picazón nasal, rinorrea, picazón ocular y ojos llorosos.

##### Mecanismo de acción

El omalizumab se fija a la IgE e impide que ésta se una al receptor FcεRI, **en basófilos y mastocitos**, 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 en los **basófilos**. 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.

En los pacientes asmáticos de los estudios clínicos, las concentraciones séricas de IgE libre disminuyeron de forma dependiente de la dosis en la hora siguiente a la administración de la primera dosis y se mantuvieron constantes entre dos administraciones. 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 revirtieron 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 regresaron a sus niveles preterapéuticos sino hasta un año después de la retirada de Xolair.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/mL

#### Pacientes con urticaria espontánea crónica (UEC)

Existen varias teorías sobre la etiología de la UEC; una de ellas apunta a un origen autoinmunitario de la enfermedad. Se han aislado anticuerpos autoinmunitarios contra la IgE y su receptor, FcεRI, del 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 consiguiente transcripción de señales a través de la vía del FcεRI, lo cual redundará en una inhibición de las reacciones inflamatorias y de activación celular.

La máxima disminución de IgE libre se observó 3 días después de la primera dosis 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. Tras la retirada de 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 preterapéuticos.

#### **Farmacocinética**

##### Características generales

**Se ha estudiado la farmacocinética de omalizumab en pacientes adultos y adolescentes con asma alérgica, así como en pacientes adultos y adolescentes con UCE. Las características farmacocinéticas generales de omalizumab son similares en estas poblaciones.**

##### Absorción

**Tras la administración subcutánea, omalizumab se absorbe con una biodisponibilidad absoluta media del 62%. Después de administrar una dosis subcutánea única a pacientes adultos y adolescentes con asma o UCE, omalizumab se absorbió lentamente alcanzando concentraciones plasmáticas máximas después de una media de 6-8 días. En pacientes con asma, tras dosis múltiples de omalizumab, las áreas bajo la curva de concentración plasmática-tiempo del Día 0 al Día 14 en estado estacionario fueron de hasta 6-veces las obtenidas tras la primera dosis.**

**La farmacocinética de omalizumab es lineal a dosis mayores de 0,5 mg/kg. Tras dosis de 75 mg, 150 mg o 300 mg cada 4 semanas en pacientes con UCE, las concentraciones séricas mínimas de omalizumab incrementaron proporcionalmente con el nivel de dosis.**

**La administración de Xolair fabricado como una formulación liofilizada o líquida dió como resultado perfiles similares de concentración sérica-tiempo de omalizumab.**

##### Distribución

**In vitro, omalizumab forma complejos de tamaño limitado con la IgE. No se han observado tanto in vitro como in vivo complejos precipitantes ni complejos con pesos moleculares superiores a un millón de Daltons. En base a la farmacocinética poblacional, la distribución de omalizumab fue similar en pacientes con asma alérgica y en pacientes con UCE. Tras la administración subcutánea el volumen de distribución aparente en los pacientes con asma fue de  $78 \pm 32$  ml/kg.**



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/mL

#### Eliminación

El aclaramiento de omalizumab comprende procesos de aclaramiento de las IgG, así como, aclaramiento a través de uniones específicas y formación de complejos con su ligando específico, la IgE. La eliminación hepática de IgG incluye una degradación en el sistema reticuloendotelial y células endoteliales. La IgG inalterada también se excreta en la bilis. La vida media de eliminación plasmática de omalizumab en pacientes asmáticos fue de un promedio de 26 días, con un aclaramiento aparente promedio de  $2,4 \pm 1,1$  ml/kg/día. La duplicación del peso corporal hace que el aclaramiento aparente sea de aproximadamente el doble. En pacientes con UCE, en base a las simulaciones de la farmacocinética poblacional, la semivida de eliminación sérica de omalizumab en estado estacionario fue de una media de 24 días y el aclaramiento aparente en estado estacionario para un paciente de 80 kg de peso fue de 3,0 ml/kg/día.

#### Características demográficas:

Pacientes con asma: Se analizó la farmacocinética poblacional de omalizumab con el fin de evaluar los efectos de las características demográficas. El análisis de los escasos datos disponibles indica que no es necesario efectuar un ajuste de la dosis en pacientes con asma en función de la edad (6-76 años), raza/grupo étnico, sexo o índice de masa.

Pacientes con UCE: 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 covariables analizando la relación que existía entre las distintas concentraciones de omalizumab y las respuestas clínicas. Tales análisis han revelado que no hace falta ajustar la dosis en los pacientes con UEC en función de la edad (12 a 75 años), la raza o el grupo étnico, el sexo, 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 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Asma alérgica

#### Adultos y adolescentes >12 años de edad

El estudio 1 5, de 28 semanas de duración, demostró la eficacia y la seguridad de Xolair en 419 pacientes de 12 a 79 años de edad con asma alérgica grave que presentaban una reducción de la función pulmonar (volumen espiratorio máximo en el primer segundo [FEV1]: 40-80% del previsto) y un control insuficiente de los síntomas asmáticos a pesar de recibir tratamiento con >1000 µg de dipropionato de beclometasona (o su equivalente) asociado a un agonista β<sub>2</sub> de acción prolongada. Los pacientes admitidos en el estudio habían padecido múltiples agudizaciones del asma que exigían tratamiento con corticoesteroides sistémicos o habían sido hospitalizados o atendidos en un Servicio de urgencias a causa de una agudización asmática intensa el año anterior, pese a su tratamiento continuo con corticoesteroides inhalados en dosis elevadas y agonistas β<sub>2</sub> de acción prolongada. Se administró Xolair o el placebo por vía subcutánea como tratamiento complementario de >1000 µg (o cantidad equivalente) más un agonista β<sub>2</sub> de acción prolongada. Se permitió la administración de un tratamiento de mantenimiento a base de corticoesteroides orales (22 %), teofilina (27 %) o antileucotrienos (35 %). En la fase de tratamiento no se modificó la terapia antiastmática concomitante.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/mL

El porcentaje de agudizaciones del asma que exigían tratamiento con tandas cortas de corticoesteroides sistémicos fue el criterio principal de valoración. El omalizumab redujo el porcentaje de agudizaciones asmáticas en un 19% ( $p=0,153$ ). Otras evaluaciones, que no arrojaron ninguna significación estadística ( $p<0,05$ ) a favor de Xolair, revelaron reducciones en agudizaciones intensas (en las que la función pulmonar del paciente se redujo a menos del 60% de la cifra óptima individual, lo cual necesitó corticoesteroides sistémicos) y en consultas de urgencia relacionadas con el asma (entre ellas hubo consultas médicas no programadas, consultas al Servicio de urgencias y hospitalizaciones), así como mejoras en la evaluación general del médico de la eficacia práctica del tratamiento, la calidad de vida relacionada con el asma (CVA), los síntomas asmáticos y la función pulmonar.

**En un análisis de subgrupos, era más probable que los pacientes con un valor total de IgE  $\geq 76$  UI/ml previo al tratamiento experimentaran un beneficio clínicamente significativo a Xolair. En estos pacientes en el estudio 1, Xolair redujo la proporción de exacerbaciones asmáticas en un 40% ( $p = 0,002$ ). Además, un mayor número de pacientes presentaron respuestas clínicamente significativas en la población con un valor total de IgE  $\geq 76$  UI/ml a través de un programa con Xolair de asma grave. La Tabla 6 incluye resultados de la población del estudio 1.**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/mL

**Tabla 6: Resultados del estudio 1**

	Población total estudio 1	
	Xolair N=209	Placebo N =210
<b>Exacerbaciones asmáticas</b>		
Proporción por periodo de 28 semanas	0,74	0,92
Reducción %, valor p de razón de tasas	19,4%, p = 0,153	
<b>Exacerbaciones de asma grave</b>		
Proporción por periodo de 28 semanas	0,24	0,48
Reducción %, valor p de razón de tasas	50,1%, p = 0,002	
<b>Visitas de urgencia</b>		
Proporción por periodo de 28 semanas	0,24	0,43
Reducción %, valor p de razón de tasas	43,9%, p = 0,038	
<b>Valoración global del médico</b>		
respondedores* %	60,5%	42,8%
Valor p**	<0,001	
<b>Mejoría AQL</b>		
% de pacientes con una mejoría $\geq 0,5$	60,8%	47,8%
Valor p	0,008	

\* Notable mejoría o control completo

\*\* Valor p para la distribución global de valoración

**El estudio 2 valoró la eficacia y seguridad de Xolair en una población de 312 pacientes con asma alérgica grave que equiparaban la población del estudio 1. En este estudio abierto, el tratamiento con Xolair condujo a una reducción del 61% en la proporción de exacerbaciones asmáticas que fue clínicamente significativa comparado con el tratamiento actual del asma solo.**

**Cuatro amplios estudios adicionales de apoyo controlados con placebo de 28 a 52 semanas de duración en 1.722 adultos y adolescentes (estudios 3, 4, 5, 6) valoraron la eficacia y seguridad de Xolair en pacientes con asma persistente grave. La mayoría de los pacientes estuvo inadecuadamente controlado pero recibieron menos tratamiento concomitante del asma que los pacientes en los estudios 1 ó 2. Los estudios 3-5 utilizaron la exacerbación como variable principal, mientras que el estudio 6 evaluó principalmente el ahorro de corticosteroides inhalados.**

**En los estudios 3, 4 y 5, los pacientes tratados con Xolair presentaron reducciones en la proporción de exacerbaciones asmáticas del 37,5% (p = 0,027), 40,3% (p<0,001) y 57,6% (p<0,001), respectivamente, comparado con placebo.**

En el estudio 3 6, se demostró la seguridad y el efecto de «ahorro de corticoesteroides» del omalizumab en 246 pacientes con asma alérgica aguda que necesitaban un tratamiento diario con corticoesteroides inhalados en dosis altas (fluticasona  $\geq 1000$   $\mu\text{g}/\text{día}$ ) y en quienes se permitieron

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/mL

agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada. El estudio incluyó una fase estable de 16 semanas con corticoesteroides a los que se añadió la medicación de estudio, seguida de una fase de reducción de corticoesteroides de 16 semanas. En el estudio 3 6, la reducción porcentual de la dosis del corticoesteroide inhalado al final de la fase de tratamiento fue significativamente mayor en los pacientes tratados con Xolair que en los que recibieron el placebo (mediana del 60 % frente al 50 %,  $p = 0,003$ ). La proporción de pacientes tratados con omalizumab que pudieron disminuir su dosis de fluticasona a  $\leq 500$   $\mu\text{g}/\text{día}$  fue del 60,3%, frente al 45,8% en el grupo del placebo ( $p > 0,05$ ).

**La puntuación de calidad de vida se midió utilizando el cuestionario de calidad de vida relacionada con el asma de Juniper. En los 6 estudios hubo una mejoría estadísticamente significativa con respecto a la puntuación de calidad de vida basal para los pacientes tratados con Xolair con respecto al grupo placebo o control.**

La evaluación general del médico se llevó a cabo en los cinco estudios mencionados anteriormente, como medida amplia de control del asma a cargo del médico terapeuta. 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 sin excepción una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con Xolair logró una marcada mejoría o un control completo del asma en comparación con los pacientes que utilizaron el placebo.

#### Niños de entre 6 y <12 años

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

**El estudio 7 fue un ensayo controlado con placebo que incluyó un subgrupo específico (n=235) de pacientes tal y como se define en la presente indicación, quienes fueron tratados con corticoides inhalados a dosis altas ( $\geq 500$   $\mu\text{g}/\text{día}$  de fluticasona o equivalente) más agonista beta de larga duración.**

**Según la opinión clínica del investigador, una exacerbación clínicamente significativa se definió como un empeoramiento de los síntomas del asma, la cual requería una dosis doble de corticosteroide inhalado con respecto al valor basal, durante un mínimo de 3 días y/o tratamiento de rescate con corticosteroides sistémicos (oral o intravenoso) durante un mínimo de 3 días.**

**En el subgrupo específico de pacientes con corticoides inhalados a dosis alta, el grupo de omalizumab tuvo una tasa inferior estadísticamente significativa de exacerbaciones asmáticas clínicamente significativas que el grupo placebo. A las 24 semanas, la diferencia en las tasas entre los grupos de tratamiento representó un descenso del 34% (razón de tasas 0,662,  $p = 0,047$ ) relativo a placebo para los pacientes con omalizumab. En el segundo periodo de tratamiento doble ciego de 28 semanas la diferencia en las tasas entre los grupos de tratamiento representó un descenso del 63% (razón de tasas 0,37,  $p < 0,001$ ) relativo a placebo para los pacientes con omalizumab.**

**Durante el periodo de tratamiento doble ciego de 52 semanas (incluyendo la fase de esteroides a dosis fija de 24 semanas y la fase de ajuste de esteroides de 28 semanas) la diferencia en las tasas entre los grupos de tratamiento representó un descenso relativo del 50% (razón de tasas 0,504,  $p < 0,001$ ) en exacerbaciones para los pacientes con omalizumab.**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/mL

#### Urticaria espontánea crónica (UEC)

Se demostró la eficacia y seguridad de Xolair en dos ensayos de fase III aleatorizados, controlados con placebo (ensayos 1 y 2) en pacientes con UCE que permanecieron sintomáticos a pesar del tratamiento antihistamínico H1 a la dosis aprobada. Un tercer ensayo (ensayo 3) evaluó principalmente la seguridad de Xolair en pacientes con UCE que permanecieron sintomáticos a pesar del tratamiento con antihistamínicos H1 hasta cuatro veces la dosis aprobada y antihistamínicos H2 y/o tratamiento con ARLT.

Los tres ensayos incluyeron 975 pacientes de edades comprendidas entre 12 y 75 años (edad media 42,3 años; 39 pacientes de 12-17 años, 54 pacientes ≥65 años; 259 hombres y 716 mujeres). Se requirió que todos los pacientes presentaran un control inadecuado de los síntomas, valorado a través de una escala semanal de la actividad de la urticaria (UAS7, intervalo 0-42) de ≥16, y una puntuación semanal de la gravedad del prurito (que es un componente de la UAS7; intervalo 0-21) de ≥8 para los 7 días anteriores a la aleatorización, a pesar de haber usado un antihistamínico durante al menos 2 semanas antes.

En los ensayos 1 y 2, los pacientes presentaron una puntuación semanal media de la gravedad del prurito de entre 13,7 y 14,5 en el periodo basal y una puntuación UAS7 media de 29,5 y 31,7, respectivamente. Los pacientes en el ensayo 3 de seguridad presentaron una puntuación semanal media de la gravedad del prurito de 13,8 y una puntuación UAS7 media de 31,2 en el periodo basal. En los tres ensayos, los pacientes notificaron que recibían una media de 4 a 6 medicaciones (incluyendo antihistamínicos H1) para los síntomas de la UCE antes de ser incluidos en el ensayo. Los pacientes recibieron Xolair a las dosis de 75 mg, 150 mg o 300 mg o placebo por inyección subcutánea cada 4 semanas durante 24 y 12 semanas en los ensayos 1 y 2, respectivamente, y 300 mg o placebo por inyección subcutánea cada 4 semanas durante 24 semanas en el ensayo 3. Todos los ensayos tuvieron un periodo de seguimiento libre de tratamiento de 16 semanas.

La variable primaria fue el cambio del periodo basal a la semana 12 en la puntuación semanal de la gravedad del prurito. Omalizumab a la dosis de 300 mg redujo la puntuación semanal de la gravedad del prurito de 8,55 a 9,77 ( $p < 0,0001$ ) comparado con una reducción de 3,63 a 5,14 para placebo (ver Tabla 7). Además se observaron resultados estadísticamente significativos en las tasas de respondedores para  $UAS7 \leq 6$  (a la semana 12), las cuales fueron superiores para los grupos de tratamiento de 300 mg, que fueron del 52-66% ( $p < 0,0001$ ) comparado con el 11-19% para los grupos placebo, y se alcanzó la respuesta completa ( $UAS7 = 0$ ) en el 34-44% ( $p < 0,0001$ ) de los pacientes tratados con la dosis de 300 mg comparado con el 5-9% de los pacientes en los grupos placebo. Los pacientes en los grupos de tratamiento de 300 mg alcanzaron la proporción media más elevada de días libres de angioedema desde la semana 4 a la semana 12, (91,0-96,1%;  $p < 0,001$ ) comparado con los grupos placebo (88,1-89,2%). El cambio medio del periodo basal a la semana 12 en el DLQI global para los grupos de tratamiento de 300 mg fue superior ( $p < 0,001$ ) que para placebo mostrando una mejora que osciló entre 9,7-10,3 puntos comparado con 5,1-6,1 puntos para los correspondientes grupos placebo.

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

**Tabla 7 Cambio del periodo basal a la semana 12 en la puntuación semanal de la gravedad del prurito, ensayos 1, 2 y 3 (población ITTm\*)**

	Placebo	Omalizumab 150 mg	Omalizumab 300 mg
<b><u>Ensayo 1</u></b>			
<i>N</i>	80	80	81
Media (± DE)	-3,63 (5,22)	-6,66 (6,28)	-9,40 (5,73)
Diferencia de medias minimocuadráticas entre el omalizumab y el placebo <sup>1</sup>	–	-2,95	-5,80
IC (del 95%) de la diferencia	–	-4,72,-1,18	-7,49,-4,10
Valor de <i>p</i> en comparación con el placebo <sup>2</sup>	–	0,0012	<0,0001
<b><u>Ensayo 2</u></b>			
<i>N</i>	79	82	79
Media (± DE)	-5,14 (5,58)	-8,14 (6,44)	-9,77 (5,95)
Diferencia de medias minimocuadráticas entre el omalizumab y el placebo <sup>1</sup>	–	-3,04	-4,81
IC (del 95%) de la diferencia	–	-4,85,-1,24	-6,49,-3,13
Valor de <i>p</i> en comparación con el placebo <sup>2</sup>	–	0,0011	<0,0001
<b><u>Ensayo 3</u></b>			
<i>N</i>	83	–	252
Media (± DE)	-4,01 (5,87)	–	-8,55 (6,01)
Diferencia de medias minimocuadráticas entre el omalizumab y el placebo <sup>1</sup>	–	–	-4,52
IC (del 95%) de la diferencia	–	–	-5,97, -3,08
Valor de <i>p</i> en comparación con el placebo <sup>2</sup>	–	–	<0,0001

\*Población de análisis por intención de tratar modificada (**o población ITTm**): Incluye a todos los pacientes que fueron aleatorizados y que recibieron por lo menos una dosis del medicamento de estudio.

Se imputó la BOCF (observación realizada al inicio) cuando no se disponía de datos.

<sup>1</sup> La media minimocuadrática se estimó usando un modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA).

Los estratos fueron la puntuación semanal de la intensidad del prurito al inicio del estudio (< 13 frente a ≥13) y el peso al inicio del estudio (< 80 kg frente a ≥ 80 kg).

<sup>2</sup> El valor de *p* deriva de la prueba de la *t* del modelo de ANCOVA

La Figura 1 presenta la puntuación semanal media de la intensidad del prurito obtenida a lo largo del **ensayo 1**. Las puntuaciones semanales medias de la intensidad del prurito disminuyeron considerablemente en ambos grupos terapéuticos; el efecto máximo se registró alrededor de la semana

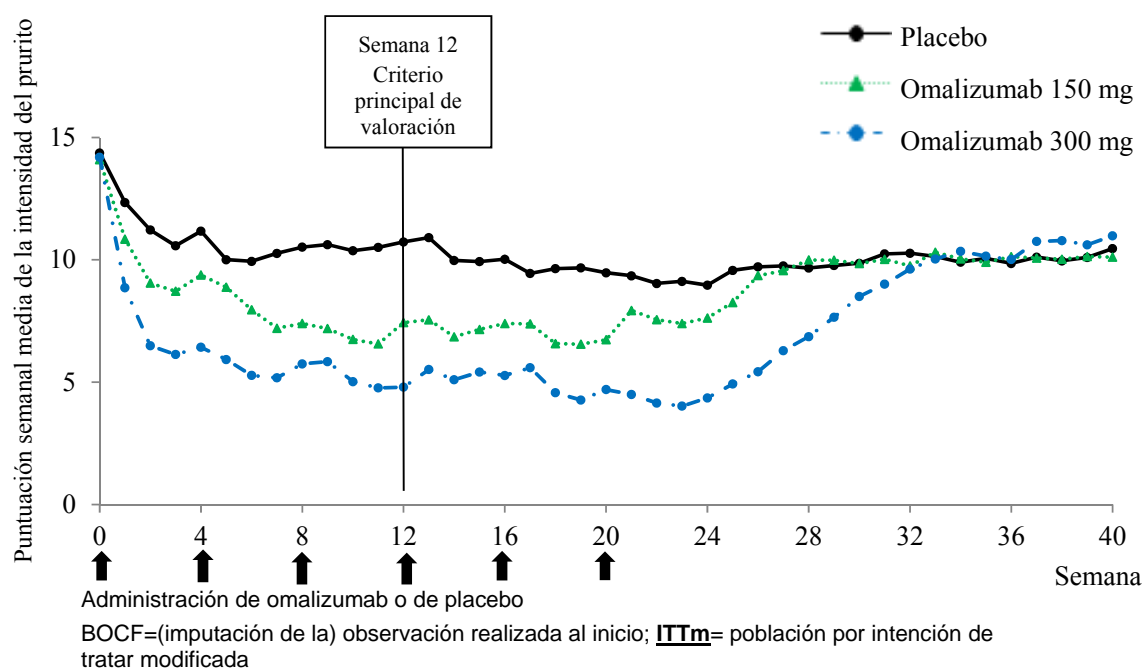
## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/mL

12 y fue constante durante el período de tratamiento de 24 semanas. **Los resultados fueron similares en el ensayo 3.**

En los tres estudios, la puntuación semanal media de la intensidad del prurito 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 1** Puntuación semanal media de la intensidad del prurito en función del tiempo, estudio Q4881g (BOCF, población ITTm)



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/mL

#### Eficacia después de 24 semanas de tratamiento

La magnitud de los resultados de eficacia observados a la semana 24 de tratamiento fue comparable a la observada a la semana 12:

Para 300 mg, en los ensayos 1 y 3, el descenso medio en relación al periodo basal en la puntuación semanal de la gravedad del prurito fue de 9,8 y 8,6, la proporción de pacientes con  $UAS7 \leq 6$  fue del 61,7% y 55,6%, y la proporción de pacientes con respuesta completa ( $UAS7=0$ ) fue del 48,1% y 42,5%, respectivamente, (todos  $p < 0,0001$ , cuando se comparó con placebo).

La experiencia clínica en el retratamiento de pacientes con omalizumab es limitada.

Los datos de los ensayos clínicos en adolescentes (12 a 17 años) incluyeron un total de 39 pacientes, de los cuales 11 recibieron la dosis de 300 mg. Se dispone de resultados para la dosis de 300 mg de 9 pacientes a la semana 12 y de 6 pacientes a la semana 24, y mostró una magnitud de respuesta similar al tratamiento con omalizumab comparado a la población adulta. El cambio medio con respecto al valor basal en relación a la puntuación semanal de la gravedad del prurito mostró una reducción de 8,25 a la semana 12 y de 8,95 a la semana 24. Las tasas de respondedores fueron: 33% a la semana 12 y 67% a la semana 24 para  $UAS7=0$ , y del 56% a la semana 12 y del 67% a la semana 24 para  $UAS7 \leq 6$ .

#### DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

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

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

No se han realizado estudios de carcinogenicidad formal con omalizumab.

En los estudios de reproducción en monos cinomolgos, dosis subcutáneas de hasta 75 mg/kg por semana (al menos 8 veces la dosis clínica más alta recomendada en mg/kg durante un periodo de 4-semanas) no provocaron toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad cuando se administró durante toda la organogénesis y no provocó efectos adversos sobre el crecimiento fetal o neonatal cuando se administró durante la fase final de la gestación, parto y lactancia.

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



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/mL

#### INCOMPATIBILIDADES

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

#### CONSERVACIÓN

Xolair debe conservarse en condiciones refrigeradas entre **De acuerdo a lo autorizado en el Registro Sanitario**. No congelar. Conservar en el envase original protegido de la luz.

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

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

#### INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

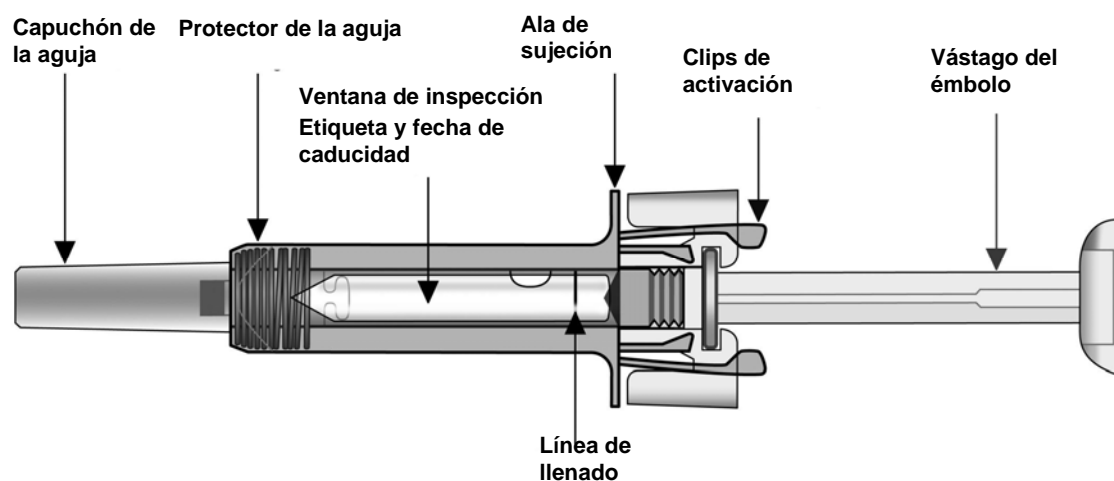
Instrucciones de uso y eliminación - Xolair, solución inyectable en jeringa precargada

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

Antes de usar la jeringa, lea cuidadosamente la siguiente información.

Cada caja de Xolair contiene una jeringa precargada, acondicionada individualmente en un envoltorio de plástico sellado.

#### Partes de la jeringa precargada



#### Información importante relativa a la seguridad

Advertencia: Mantenga la jeringa fuera del alcance de los niños

1. El capuchón de la aguja de la jeringa puede contener goma seca (látex), que no debe ser manipulada por personas que sean sensibles a ella.
2. No abra la caja hasta estar listo para usar la jeringa.
3. No utilice la jeringa si el precinto de la caja o el envoltorio de plástico están rotos, ya que esto puede implicar un riesgo para usted
4. Nunca deje la jeringa donde otras personas puedan manipularla.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/mL

5. Tenga cuidado de no tocar los clips de activación del dispositivo de seguridad (véase la primera ilustración). Al tocarlos, puede activarse el dispositivo.
6. No retire el capuchón de la aguja hasta que esté usted listo para poner la inyección.
7. La jeringa no puede reutilizarse. Deseche la jeringa inmediatamente después de usarla.

#### Partes de la jeringa precargada

1. Conserve la jeringa sellada dentro de su caja, en refrigeración, entre  $2\text{ y }8^{\circ}\text{C}$  ( $36\text{--}46^{\circ}\text{F}$ ). **De acuerdo a lo autorizado en el Registro Sanitario. NO LA CONGELE.**
2. Saque la jeringa del refrigerador y deje que alcance la temperatura ambiente antes de prepararla para la inyección (aproximadamente 20 minutos).
3. No utilice la jeringa después de la fecha de caducidad indicada en la caja o en la etiqueta de la jeringa. Si ha caducado, devuelva todo el producto a la farmacia.

#### Lugar de la inyección

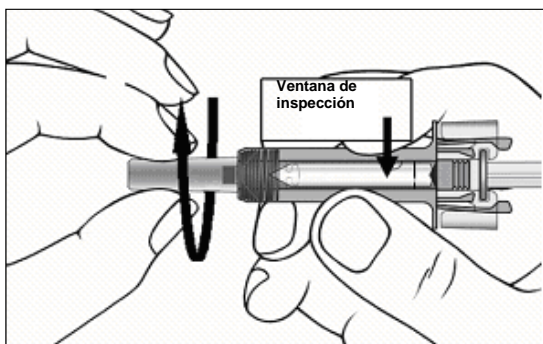
El lugar de inyección es el sitio del cuerpo donde usted pondrá la inyección. Xolair puede inyectarse en la parte superior externa del muslo o del brazo. Si es necesario efectuar varias inyecciones de una vez, repita la aplicación en el muslo o el brazo opuesto, evitando las lesiones urticariales.

#### Preparación de la jeringa para su uso

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

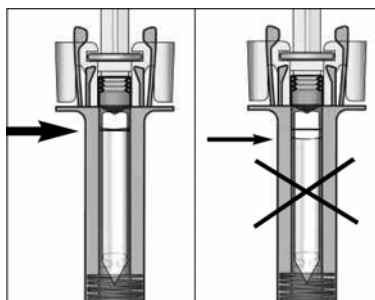
1. Saque la caja que contiene la jeringa del refrigerador y déjela unos 20 minutos sin abrir para que alcance la temperatura ambiente (deje la jeringa dentro de la caja para protegerla de la luz).
2. Si fuera necesario, la jeringa puede volver a colocarse en refrigeración para uso posterior, pero ello no debe hacerse más de una vez. La jeringa no debe permanecer a temperatura ambiente ( $25^{\circ}\text{C}$ ) más de 4 horas seguidas.
3. Cuando esté listo para utilizar la jeringa, lávese bien las manos con agua y jabón.
4. Limpie el lugar del cuerpo donde pondrá la inyección.
5. Retire la bandeja de plástico de la caja, desprenda la cubierta de papel y extraiga la jeringa.
6. Examine la jeringa. NO LA USE si está rota o si el líquido parece turbio o contiene partículas. En todos estos casos, devuelva todo el producto a la farmacia.
7. Sostenga la jeringa horizontalmente, como se muestra a continuación, y verifique que en la ventana de inspección aparezca la dosis del medicamento (~~75~~ 150 mg) y la fecha de caducidad impresa en la etiqueta. Nota: gire la parte interna de la jeringa como se muestra a continuación, de modo que pueda leer la etiqueta a través de la ventana de inspección.

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



NO USE el producto si está caduco o si la dosis es incorrecta. En ambos casos, devuelva el producto con su envase a la farmacia.

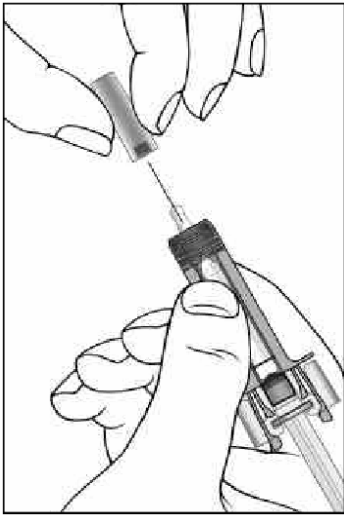
8. Sostenga la jeringa verticalmente con el émbolo hacia arriba y golpee suavemente el costado de la jeringa contra su dedo para que suba la burbuja de aire.
9. Verifique que el nivel del líquido esté a la altura de la línea de llenado mínimo o por encima. Si el líquido estuviera por debajo de la línea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



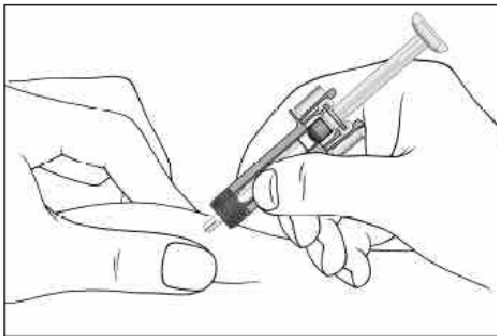
Cómo usar la jeringa

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

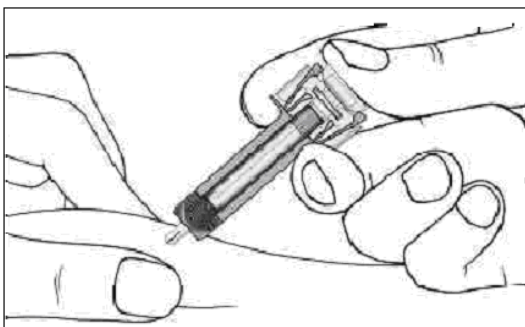
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**XOLAIR RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/mL**



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

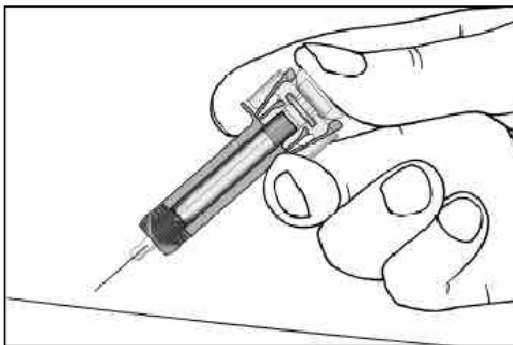


Etapa 3: Sosteniendo la jeringa por el ala de sujeción, empuje lentamente el émbolo hacia abajo hasta haber inyectado toda la solución.

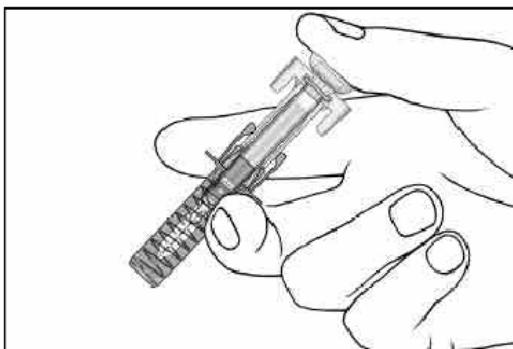


Etapa 4: Una vez que se ha administrado la dosis completa, retire la aguja de la piel manteniendo el émbolo presionado.

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



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



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

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

Precauciones especiales de eliminación - Xolair, solución inyectable en jeringa precargada

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las exigencias locales.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza