

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xolair 150 mg polvo y disolvente para solución inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 150 mg de omalizumab\*.

Después de la reconstitución un vial contiene 125 mg/ml de omalizumab (150 mg en 1,2 ml).

\*Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado obtenido mediante la tecnología del ADN recombinante, a partir de una línea celular mamífera de ovario de hámster chino (OHC).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo: liofilizado de color blanco a blanquecino.

Disolvente: solución transparente e incolora.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### 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) (ver sección 4.2).

#### 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 ( $FEV_1 < 80\%$ ) 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 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.

### Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)

Xolair está indicado como tratamiento adicional a corticosteroides intranasales para el tratamiento de pacientes adultos (mayores de 18 años de edad) con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides intranasales no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

### Urticaria crónica espontánea (UCE)

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.

## **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con Xolair debe iniciarlo un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento del asma grave persistente, de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) o de la urticaria crónica espontánea.

### Posología

#### Asma alérgica y rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)

La dosificación para el asma alérgica y la RSCcPN sigue los mismos principios. La dosis apropiada y la frecuencia de administración de Xolair para estas patologías se determina a partir de la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y del peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la administración de la dosis inicial se debe determinar la concentración de IgE en los pacientes mediante cualquier método comercial que analice la IgE plasmática total. En base a estas determinaciones, podrán ser necesarios en cada administración de 75 a 600 mg de Xolair en 1 a 4 inyecciones.

Era menos probable que experimentaran beneficio los pacientes con asma alérgica con un valor basal de IgE inferior a 76 UI/ml (ver sección 5.1). Los médicos prescriptores deberán asegurar que los pacientes adultos y adolescentes con una IgE por debajo de 76 UI/ml y los niños (6 a < 12 años de edad) con una IgE por debajo de 200 UI/ml presenten una reactividad *in vitro* inequívoca (RAST) al alérgeno perenne antes de iniciar el tratamiento.

Ver Tabla 1 de conversión y Tablas 2 y 3 para la determinación de dosis.

No debe administrarse Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o peso corporal en kilogramos, excedan los límites indicados en la tabla de dosis.

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

### **Tabla 1 Conversión de la dosis al número de viales, número de inyecciones y volumen de inyección**

**total para cada administración**

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

<sup>a</sup> Para compensar el volumen de inyección correcto utilizar 0,6 ml de un vial de Xolair 150 mg

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

**Tabla 2 ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS. Dosis de Xolair (miligramos 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						
>700-800										
>800-900										
>900- 1000										
>1000- 1100										

ADMINISTRACIÓN CADA  
2 SEMANAS  
VER TABLA 3

\*En los ensayos clínicos pivotaes de RSCcPN no se estudiaron pesos corporales de menos de 30 kg

**Tabla 3 ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS. Dosis de Xolair (miligramos 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
≥30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS VER TABLA 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400								450		525
>400-500						375	375	525		600
>500-600					375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	Datos insuficientes para recomendar una dosis				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

\*En los ensayos clínicos pivotaes de RSCcPN no se estudiaron pesos corporales de menos de 30 kg

Duración del tratamiento, monitorización y ajuste de dosis

*Asma alérgica*

Xolair está indicado para tratamiento a largo plazo. Los ensayos clínicos han demostrado que son necesarias un mínimo de 12-16 semanas para que el tratamiento con Xolair demuestre efectividad. A las 16 semanas de iniciar el tratamiento con Xolair, los pacientes deberán ser evaluados por su médico con respecto a la efectividad del tratamiento antes de administrar inyecciones posteriores. 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 (ver sección 5.1; Valoración global del médico con respecto a la efectividad del tratamiento).

*Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)*

En los ensayos clínicos de RSCcPN se observaron cambios en la puntuación de pólipos nasales (NPS) y en la puntuación de la congestión nasal (NCS) a las 4 semanas. La necesidad de tratamiento continuado se

debe reevaluar periódicamente en base a la gravedad de la enfermedad del paciente y el nivel de control de los síntomas.

#### *Asma alérgica y rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)*

La interrupción del tratamiento con Xolair generalmente da lugar a un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre y de los síntomas asociados. Los valores de IgE total son elevados durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de la interrupción del mismo. Por lo tanto, no puede utilizarse la reevaluación de los valores de IgE durante el tratamiento con Xolair como guía para la determinación de la dosis. La determinación de la dosis tras interrupciones de tratamiento de menos de un año de duración debe basarse en las concentraciones plasmáticas de IgE obtenidas en la determinación de dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido por más de un año deberán de volver a medirse las concentraciones plasmáticas de IgE total para la determinación de la dosis.

Las dosis deberán ajustarse en caso de variaciones significativas del peso corporal (ver Tablas 2 y 3).

#### *Urticaria crónica espontánea (UCE)*

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea 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.

#### *Poblaciones especiales*

##### *Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años)*

Aunque se dispone de datos limitados sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, no existe evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente de la de pacientes adultos más jóvenes.

##### *Insuficiencia renal o hepática*

No se dispone de estudios sobre el efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de omalizumab. Debido a que el aclaramiento de omalizumab a dosis clínicas se lleva a cabo fundamentalmente por el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que se vea alterado en caso de insuficiencia renal o hepática. Xolair deberá administrarse con precaución en estos pacientes, mientras no se recomiende un ajuste especial de la dosis (ver sección 4.4).

##### *Población pediátrica*

En asma alérgica, no se ha establecido la seguridad y eficacia de Xolair en pacientes menores de 6 años. No se dispone de datos.

En RSCcPN no se ha establecido la seguridad y eficacia de Xolair en pacientes menores de 18 años de edad.

En UCE, no se ha establecido la seguridad y eficacia de Xolair en pacientes menores de 12 años.

#### *Forma de administración*

Para administración subcutánea únicamente. Xolair no se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg (Tabla 1) se deben administrar divididas en dos o más lugares de inyección.

Existe experiencia limitada con respecto a la autoadministración de Xolair polvo y disolvente para solución inyectable. Por lo tanto, está previsto que el tratamiento con esta formulación sea administrado únicamente por el profesional sanitario.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6 y también la sección “información para el profesional sanitario” del prospecto.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

#### General

Xolair no está indicado para el tratamiento de las exacerbaciones asmáticas, broncoespasmo o estados asmáticos de carácter agudo.

No se ha estudiado el efecto de Xolair en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni en la prevención de reacciones anafilácticas, incluyendo las provocadas por alergias alimentarias, dermatitis atópica, o rinitis alérgica. Xolair no está indicado en el tratamiento de estas patologías.

El tratamiento con Xolair tampoco se ha estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunes, procesos mediados por inmunocomplejos, o insuficiencia renal o hepática preexistente (ver sección 4.2). Se deberá tener precaución cuando se administre Xolair en esta población de pacientes.

No se recomienda la interrupción brusca de los corticosteroides sistémicos o inhalados tras la iniciación del tratamiento con Xolair para asma alérgica o RSCcPN. El descenso de los corticosteroides debe realizarse bajo la supervisión directa de un médico y puede ser necesario que se realice gradualmente.

#### Trastornos del sistema inmunológico

##### *Reacciones alérgicas tipo I*

Se pueden producir reacciones alérgicas tipo I locales o sistémicas, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico durante el tratamiento con omalizumab, incluso tras un tratamiento de larga duración. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones se produjeron durante las 2 horas posteriores a la primera y siguientes inyecciones de Xolair, pero algunas se iniciaron pasadas las 2 horas e incluso pasadas 24 horas tras la inyección. La mayoría de las reacciones anafilácticas se produjeron durante las tres primeras dosis de Xolair. Un antecedente de anafilaxia no relacionado con omalizumab puede suponer un factor de riesgo de sufrir una reacción anafiláctica tras la administración de Xolair. Por lo tanto, se deben tener siempre disponibles medicamentos para el tratamiento inmediato de reacciones anafilácticas tras la administración de Xolair. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir la administración de Xolair de forma inmediata e iniciar el tratamiento adecuado. Se debe

informar al paciente de que estas reacciones son posibles y que si se producen deberán solicitar atención médica de inmediato.

Se han detectado anticuerpos contra omalizumab en un pequeño número de pacientes en ensayos clínicos (ver sección 4.8). No se conoce bien la relevancia clínica de anticuerpos anti-Xolair.

#### Enfermedad del suero

Se ha observado enfermedad del suero y reacciones semejantes a la enfermedad del suero, que son reacciones alérgicas tipo III retardadas, en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados incluido omalizumab. El supuesto mecanismo fisiopatológico incluye formación y deposición de inmunocomplejos debido al desarrollo de anticuerpos contra omalizumab. El inicio del cuadro se produce normalmente a los 1-5 días tras la administración de la primera o siguientes inyecciones e incluso tras un tratamiento de larga duración. Los síntomas que sugieren la enfermedad del suero incluyen artritis/artralgias, rash (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatía. Los antihistamínicos y corticosteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar estas alteraciones y se deberá advertir a los pacientes que notifiquen 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, anomalías 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.

#### Infecciones parasitarias (helmínticos)

Las IgE pueden estar involucradas en la respuesta inmunológica a algunas infecciones helmínticas. En pacientes con un elevado riesgo crónico de infección helmíntica, un ensayo controlado con placebo en pacientes alérgicos demostró un ligero incremento en la proporción de infección con omalizumab, aunque no se modificó el curso, gravedad y respuesta al tratamiento de la infección. La proporción de infección helmíntica en el programa clínico global, el cual no fue diseñado para detectar este tipo de infecciones, fue inferior a 1 en 1.000 pacientes. Sin embargo, deberá garantizarse precaución en pacientes con elevado riesgo de infección helmíntica, en particular cuando viajen a zonas donde las infecciones helmínticas son endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, deberá considerarse la interrupción del tratamiento con Xolair.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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 (ver sección 4.4).

Las enzimas del citocromo P450, las bombas de eflujo y los mecanismos de unión a proteínas no se hallan implicados en el aclaramiento de omalizumab; por ello, existe un bajo potencial de interacciones farmacológicas. No se han realizado estudios de interacción de otros medicamentos o vacunas con Xolair. No existe un motivo farmacológico para esperar que los medicamentos prescritos frecuentemente en el tratamiento del asma, RSCcPN o UCE interactúen con omalizumab.

### Asma alérgica

En los ensayos clínicos Xolair se utilizó frecuentemente asociado a corticosteroides inhalados y orales, beta agonistas inhalados de corta y larga duración, antagonistas de los leucotrienos, teofilinas y antihistamínicos orales. No hubo indicios de que estos medicamentos utilizados habitualmente como antiasmáticos puedan afectar a la seguridad de Xolair. Se dispone de datos limitados sobre el uso de Xolair en combinación con 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.

### Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)

En los ensayos clínicos Xolair se utilizó por protocolo conjuntamente con mometasona intranasal pulverizada. Otros medicamentos utilizados con frecuencia conjuntamente incluyeron otros corticosteroides intranasales, broncodilatadores, antihistamínicos, antagonistas del receptor de leucotrienos, adrenérgicos/simpaticomiméticos y anestésicos nasales locales. No hubo indicios de que la seguridad de Xolair se alterase por el uso concomitante con estos medicamentos empleados habitualmente.

### Urticaria crónica espontánea (UCE)

En ensayos clínicos en UCE, Xolair se utilizó junto con antihistamínicos (anti-H1, anti-H2) y antagonistas del receptor de leucotrienos (ARLTs). No hubo evidencia de que la seguridad de omalizumab se alterase cuando se utilizaba con estos medicamentos en relación a su perfil de seguridad conocido en asma alérgica. Además, un análisis farmacocinético poblacional no mostró un efecto relevante de los antihistamínicos H2 y ARLTs sobre la farmacocinética de omalizumab (ver sección 5.2).

### 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.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

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



Omalizumab atraviesa la barrera placentaria. Sin embargo, los estudios en animales no sugieren ni efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

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 (ver sección 5.3).

Si es clínicamente necesario, el uso de Xolair se podría considerar durante el embarazo.

### Lactancia

Se espera que omalizumab esté presente en la leche materna ya que las inmunoglobulinas G (IgGs) se encuentran en la leche humana. Los datos disponibles en primates no humanos muestran que omalizumab se excreta en la leche (ver sección 5.3).

El estudio EXPECT, con 154 niños que habían sido expuestos a Xolair durante el embarazo y a través de la lactancia, no indicó efectos adversos en los niños lactantes. La interpretación de los datos puede verse afectada por las limitaciones metodológicas del estudio, incluyendo el pequeño tamaño de la muestra y el diseño no aleatorizado.

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

### Fertilidad

No hay datos de fertilidad en humanos para omalizumab. En estudios de fertilidad no clínicos diseñados específicamente en primates no humanos, incluidos los estudios de apareamiento, no se observó ninguna alteración de la fertilidad en machos o hembras tras dosis repetidas con omalizumab de hasta 75 mg/kg. Además, no se observaron efectos genotóxicos en un estudio separado no clínico de genotoxicidad.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

## **4.8 Reacciones adversas**

### Asma alérgica y rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante los ensayos clínicos de asma alérgica en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad fueron cefalea y reacciones en el lugar de la inyección, que incluían dolor, tumefacción, eritema y prurito. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los ensayos clínicos en niños de 6 a <12 años de edad fueron cefalea, pirexia y dolor abdominal superior. La mayoría de las reacciones fueron de gravedad leve a moderada. En ensayos clínicos en pacientes  $\geq 18$  años con RSCcPN, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron cefalea, mareo, artralgia, dolor abdominal superior y reacciones en el lugar de la inyección.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 4 se incluyen las reacciones adversas registradas en la población total de seguridad con asma alérgica y RSCcPN tratada con Xolair en los ensayos clínicos, por sistema de clasificación de órganos y frecuencia de MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones notificadas en la fase de poscomercialización se enumeran con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 4 Reacciones adversas en asma alérgica y RSCcPN**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Poco frecuentes	Faringitis
Raras	Infección parasitaria
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
No conocida	Trombocitopenia idiopática, incluyendo casos graves
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Raras	Reacción anafiláctica, otros procesos alérgicos graves, desarrollo de anticuerpos frente a omalizumab
No conocida	Enfermedad del suero que puede cursar con fiebre y linfadenopatía
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Cefalea*
Poco frecuentes	Síncope, parestesia, somnolencia, mareo <sup>#</sup>
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco frecuentes	Hipotensión postural, rubor
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Poco frecuentes	Broncoespasmo alérgico, tos
Raras	Laringoedema
No conocida	Vasculitis granulomatosa alérgica (es decir, síndrome de Churg Strauss)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Dolor abdominal superior** <sup>#</sup>
Poco frecuentes	Signos y síntomas dispépticos, diarrea, náuseas
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes	Fotosensibilidad, urticaria, rash, prurito
Raras	Angioedema
No conocida	Alopecia
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	Artralgia <sup>†</sup>
Raras	Lupus eritematoso sistémico (LES)
No conocidas	Mialgia, tumefacción de las articulaciones

<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Pirexia**
Frecuentes	Reacciones en la zona de inyección tales como tumefacción, eritema, dolor, prurito
Poco frecuentes	Enfermedad pseudo-gripal, brazos hinchados, incremento de peso, fatiga

\*: Muy frecuentes en niños de 6 a <12 años de edad

\*\* : En niños de 6 a <12 años de edad

# : frecuente en ensayos de pólipos nasales

† : no conocidos en ensayos de asma alérgica

### Urticaria crónica espontánea (UCE)

#### Resumen del perfil de seguridad

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.

#### Tabla de reacciones adversas

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  $\geq 2\%$  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 ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  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).

**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**

12-Semanas	Ensayos con omalizumab 1, 2 y 3 agrupados		Categoría de frecuencia
	Placebo N=242	300 mg N=412	
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Sinusitis	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Frecuente

### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Artralgia	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Frecuente
-----------	----------	-----------	-----------

### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Reacción en el lugar de la inyección*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Frecuente
---------------------------------------	----------	-----------	-----------

---

24-Semanas	Ensayos con omalizumab 1 y 3 agrupados		Categoría de frecuencia
	Placebo N=163	300 mg N=333	

---

### Infecciones e infestaciones

Infección de las vías altas del tracto respiratorio	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Frecuente
---	----------	-----------	-----------

\* 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.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Trastornos del sistema inmunológico

Para mayor información, ver sección 4.4.

#### 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 poscomercialización. En base a una exposición estimada de 566.923 paciente tratado años, resultó en una frecuencia aproximada de 0,20%.

#### Efectos tromboembólicos arteriales (ETA)

En ensayos clínicos controlados y durante los análisis intermedios de un estudio observacional, se observó un desequilibrio numérico de ETA. La definición de la variable compuesta ETA incluye derrame cerebral, ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, angina inestable y muerte cardiovascular (incluyendo muerte por causa desconocida). En el análisis final del estudio observacional, el índice de ETA por 1.000 pacientes años fue de 7,52 (115/15.286 pacientes años) para los pacientes tratados con Xolair y de 5,12 (51/9.963 pacientes años) para los pacientes control. En un análisis multivariado para controlar los factores basales disponibles de riesgo cardiovascular, la proporción de riesgo fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95% 0,91-1,91). En un análisis segregado de un conjunto de ensayos clínicos, el cual incluyó todos los ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo de 8 semanas o más de duración, el índice de ETA por 1.000 pacientes años fue de 2,69 (5/1.856 pacientes años) para los pacientes tratados con Xolair y de 2,38 (4/1.680 pacientes años) para los pacientes tratados con placebo (tasa de incidencia 1,13, intervalo de confianza del 95% 0,24-5,71).

#### Plaquetas

En los ensayos clínicos, pocos pacientes presentaron recuentos de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo normal de laboratorio. Ninguno de estos cambios se asoció con episodios hemorrágicos o con una disminución de la hemoglobina. En los seres humanos (pacientes a partir de 6 años de edad), a diferencia de los primates no humanos, no se ha observado ningún patrón de disminución persistente en el recuento de plaquetas (ver sección 5.3), aunque se han notificado casos aislados de trombocitopenia idiopática, incluyendo casos graves, en la fase de poscomercialización.

### Infecciones parasitarias

En pacientes alérgicos con un elevado riesgo crónico de infección helmíntica, un ensayo controlado con placebo demostró un ligero incremento numérico en la proporción de infección con omalizumab que no fue estadísticamente significativo. No se modificaron el curso, gravedad y respuesta al tratamiento de la infección (ver sección 4.4).

### 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 poscomercialización. La patogénesis del lupus eritematoso sistémico no se conoce bien.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización al Sistema Peruano de Farmacovigilancia. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y al Titular de la Autorización de Comercialización a través de [www.report.novartis.com/es](http://www.report.novartis.com/es)".

## **4.9 Sobredosis**

No se ha determinado la dosis máxima tolerada de Xolair. Se han administrado dosis únicas intravenosas de hasta 4.000 mg a pacientes sin evidencia de toxicidad dependiente de la dosis. La mayor dosis acumulada que se administró a los pacientes durante un periodo de 20-semanas fue de 44.000 mg y esta dosis no produjo ningún efecto adverso agudo.

En caso de sospecha de una sobredosis, se deberá monitorizar al paciente para cualquier signo o síntoma anormal. Se deberá buscar e instaurar tratamiento médico adecuado.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado del ADN recombinante que se une selectivamente a la inmunoglobulina E humana (IgE). 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.

### Asma alérgica y rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)

#### Mecanismo de acción

Omalizumab se une a la IgE y previene la unión de ésta al FcεRI (receptor de IgE de alta afinidad) en basófilos y mastocitos, reduciendo así la cantidad de IgE libre disponible para desencadenar la cascada alérgica. El tratamiento de pacientes atópicos con omalizumab dio como resultado una disminución acentuada de los receptores FcεRI en los basófilos. El tratamiento con Xolair inhibe la inflamación mediada por IgE, tal y como se evidencia por niveles bajos de eosinófilos en sangre y tejidos y de

mediadores inflamatorios incluyendo IL-4, IL-5 e IL-13 por células innatas, adaptativas y no inmunes.

### Efectos farmacodinámicos

#### Asma alérgica

La liberación *in vitro* de histamina de los basófilos aislados de pacientes que habían sido tratados con Xolair se redujo aproximadamente en un 90% tras la estimulación con un alérgeno en comparación con los valores previos al tratamiento.

En los ensayos clínicos en pacientes con asma alérgica, las concentraciones plasmáticas de IgE libre disminuyeron de manera dosis dependiente en la hora posterior a la primera dosis y se mantuvieron reducidas entre dosis. Un año después de interrumpir el tratamiento con Xolair los niveles de IgE volvieron a los niveles previos al tratamiento, sin que se observase efecto de rebote en los niveles de IgE después del periodo de blanqueo del medicamento.

#### Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)

En ensayos clínicos en pacientes con RSCcPN, el tratamiento con Xolair produjo una reducción de la IgE sérica libre (aproximadamente 95%) y un aumento en los niveles de IgE sérica total, en la misma medida que la observada en pacientes con asma alérgica. Los niveles de IgE total en suero aumentaron debido a la formación de complejos omalizumab-IgE con una velocidad de eliminación más lenta comparada con la IgE libre.

#### Urticaria crónica espontánea (UCE)

#### Mecanismo de acción

Omalizumab se une a la IgE y a los niveles bajos de IgE libre. Como consecuencia, disminuyen los receptores de IgE (FCεRI) en las células. No se entiende completamente como esto se traduce en una mejoría de los síntomas de la UCE.

### Efectos farmacodinámicos

En los ensayos clínicos en pacientes con UCE se observó la supresión máxima de IgE libre tres días después de la primera dosis subcutánea. Después de dosis repetidas una vez cada 4 semanas, los niveles predosis de IgE libre en suero permanecieron estables entre 12 y 24 semanas de tratamiento. Tras la interrupción de Xolair, los niveles de IgE libre incrementaron hacia los niveles pretratamiento tras un periodo de seguimiento superior a 16 semanas libre de tratamiento.

### Eficacia clínica y seguridad

#### Asma alérgica

#### Adultos y adolescentes $\geq 12$ años de edad

La eficacia y seguridad de Xolair se demostró en un ensayo doble ciego controlado con placebo de 28 semanas (estudio 1) en el que participaron 419 pacientes con asma alérgica grave, de edades comprendidas entre los 12 y 79 años, con función pulmonar reducida (FEV<sub>1</sub> 40-80% del valor teórico) y un pobre control de los síntomas del asma a pesar de recibir dosis elevadas de corticosteroides inhalados y un agonista beta2 de larga duración. Los pacientes escogidos habían sufrido exacerbaciones asmáticas múltiples habiendo necesitado tratamiento con corticosteroides sistémicos o habiendo sido hospitalizados o atendidos de urgencia debido a una exacerbación asmática grave en el pasado año a pesar del tratamiento continuo con dosis elevadas de corticosteroides inhalados y un agonista beta2 de larga duración. Se administró Xolair vía subcutánea o placebo como tratamiento adicional a >1.000 microgramos de dipropionato de beclometasona (o equivalente) más un agonista beta2 de larga duración. Como tratamiento de mantenimiento se permitieron los corticosteroides orales, la teofilina y los antagonistas de los leucotrienos (22%, 27%, y 35% de pacientes, respectivamente).

Se tomó como variable principal la proporción de exacerbaciones asmáticas que requirieron tratamiento con dosis altas de corticosteroides sistémicos. Omalizumab redujo la proporción de exacerbaciones asmáticas en un 19% ( $p = 0,153$ ). Posteriores evaluaciones que mostraron significancia estadística ( $p < 0,05$ ) en favor de Xolair incluyeron reducciones de las exacerbaciones graves (donde la función pulmonar de los pacientes se redujo por debajo del 60% del mejor valor personal, necesitando corticosteroides sistémicos) y de las visitas de urgencia relacionadas con el asma (incluyendo hospitalizaciones, sala de urgencias, y visitas al médico no programadas), y mejoría en la valoración global del médico con respecto a la efectividad del tratamiento, calidad de vida relacionada con el asma (AQL), síntomas del asma y 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.

**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 6, los pacientes con asma alérgica significativamente más grave tratados con Xolair pudieron reducir su dosis de fluticasona a  $\leq 500$  microgramos/día sin deterioro del control del asma (60,3%) comparado con el grupo placebo (45,8%,  $p < 0,05$ ).

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.

Valoración global del médico con respecto a la efectividad del tratamiento:

La valoración global del médico se realizó en cinco de los estudios anteriormente mencionados como una amplia medida del control del asma realizada por el médico que trata al paciente. El médico pudo tener en cuenta el PEF (flujo espiratorio máximo), los síntomas durante el día y la noche, el uso de medicación de rescate, la espirometría y las exacerbaciones. En los cinco estudios una proporción significativamente superior de los pacientes tratados con Xolair declararon haber alcanzado una notable mejoría o un control completo del asma comparado con los pacientes tratados con placebo.

#### *Niños de 6 a <12 años de edad*

El soporte principal para la eficacia y seguridad de Xolair en el grupo de edad de 6 a <12 años se obtiene de un ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo (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.

El grupo de omalizumab mostró descensos mayores en el uso de agonistas beta como medicación de rescate que el grupo placebo al final del periodo de tratamiento de 52 semanas, aunque la diferencia entre los grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa. De la evaluación global de la efectividad del tratamiento al final del periodo de tratamiento doble ciego de 52 semanas en el subgrupo de pacientes graves con corticoides inhalados a dosis alta más agonistas beta de larga duración, la proporción de pacientes calificados como que tuvieron una efectividad de tratamiento “excelente” fue superior, y la proporción que tuvo una efectividad de tratamiento “moderada” o “débil” fue inferior en el grupo de omalizumab comparado con el grupo placebo; la diferencia entre grupos fue estadísticamente significativa

( $p < 0,001$ ), mientras que no hubo diferencias entre los grupos de omalizumab y placebo en las valoraciones de calidad de vida subjetiva de los pacientes.

#### Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)

La seguridad y eficacia de Xolair se evaluaron en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con RSCcPN (Tabla 8). Los pacientes recibieron Xolair o placebo por vía subcutánea cada 2 o 4 semanas (ver sección 4.2). Durante el estudio todos los pacientes recibieron tratamiento de base con mometasona intranasal. Para la inclusión en los estudios no se requirió cirugía nasosinusal previa ni utilización de corticosteroides sistémicos. Los pacientes recibieron Xolair o placebo durante 24 semanas continuando con un periodo de seguimiento durante 4 semanas. Las características demográficas y basales, incluyendo comorbilidades alérgicas, se describen en la Tabla 7.

**Tabla 7 Características demográficas y basales de los estudios de pólipos nasales**

<b>Parámetro</b>	<b>Estudio 1 de pólipos nasales N=138</b>	<b>Estudio 2 de pólipos nasales N=127</b>
Edad media (años) (DE)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% Varones	63,8	65,4
Pacientes con uso de corticosteroides sistémicos en el año anterior (%)	18,8	26,0
Puntuación de pólipos nasales (NPS) bilateral endoscópica: media (DE), rango 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
Puntuación de la congestión nasal (NCS): media (DE), rango 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Puntuación del sentido del olfato: media (DE), rango 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Puntuación total SNOT-22: media (DE) rango 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Eosinófilos en sangre (células/ $\mu$ l): media (DE)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
IgE total UI/ml: media (DE)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Asma (%)	53,6	60,6
Leve (%)	37,8	32,5
Moderada (%)	58,1	58,4
Grave (%)	4,1	9,1
Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (%)	19,6	35,4
Rinitis alérgica	43,5	42,5

DE = desviación estándar; SNOT-22 = cuestionario de resultados nasosinusales de 22 ítems; IgE = Inmunoglobulina E; UI = unidades internacionales. Para NPS, NCS y SNOT-22 las puntuaciones altas indican una mayor gravedad de la enfermedad.

Las variables coprimarias fueron la puntuación de pólipos nasales (NPS) y la puntuación media diaria de la congestión nasal (NCS) en la semana 24. En los estudios de pólipos nasales 1 y 2, los pacientes que recibieron Xolair tuvieron una mejora estadísticamente significativa de las características basales de NPS en la semana 24 y en la media semanal de la puntuación de NCS frente a los pacientes que recibieron placebo. Los resultados de los estudios de pólipos nasales 1 y 2 se muestran en la Tabla 8.

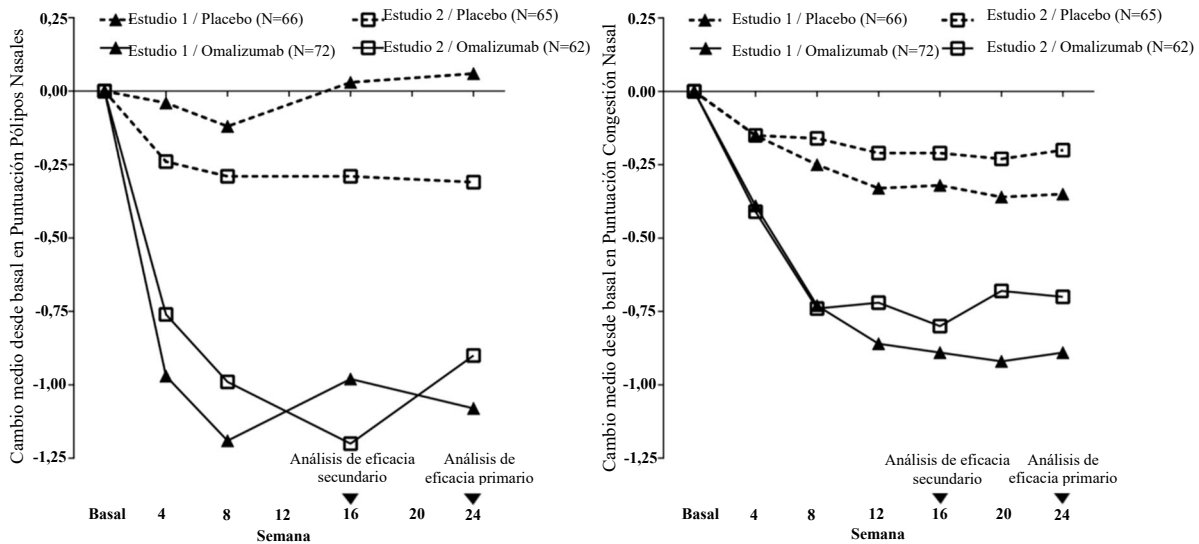


**Tabla 8 Variación desde la situación basal de las puntuaciones clínicas en los estudios de pólipos nasales 1 y 2 y datos agrupados en la semana 24**

	Pólipos nasales estudio 1		Pólipos nasales estudio 2		Pólipos nasales resultados agrupados	
	Placebo	Xolair	Placebo	Xolair	Placebo	Xolair
N	66	72	65	62	131	134
Puntuación de pólipos nasales						
Media basal	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,1
Cambio medio de MC en semana 24	0,06	-1,08	-0,31	-0,90	-0,13	-0,99
Diferencia (95%) IC	-1,14 (-1,59, -0,69)		-0,59 (-1,05, -0,12)		-0,86 (-1,18, -0,54)	
Valor-p	<0,0001		0,0140		<0,0001	
Media semanal de la puntuación diaria de CN						
Media basal	2,46	2,40	2,29	2,26	2,38	2,34
Cambio medio de MC en semana 24	-0,35	-0,89	-0,20	-0,70	-0,28	-0,80
Diferencia (95%) IC	-0,55 (-0,84, -0,25)		-0,50 (-0,80, -0,19)		-0,52 (-0,73, -0,31)	
Valor-p	0,0004		0,0017		<0,0001	
TNSS						
Media basal	9,33	8,56	8,73	8,37	9,03	8,47
Cambio medio de MC en semana 24	-1,06	-2,97	-0,44	-2,53	-0,77	-2,75
Diferencia (95%) IC	-1,91 (-2,85, -0,96)		-2,09 (-3,00, -1,18)		-1,98 (-2,63, -1,33)	
Valor-p	0,0001		<0,0001		<0,0001	
SNOT-22						
Media basal	60,26	59,82	59,80	59,21	60,03	59,54
Cambio medio de MC en semana 24	-8,58	-24,70	-6,55	-21,59	-7,73	-23,10
Diferencia (95%) IC	-16,12 (-21,86, -10,38)		-15,04 (-21,26, -8,82)		-15,36 (-19,57, -11,16)	
Valor-p (DMI = 8,9)	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
UPSIT						
Media basal	13,56	12,78	13,27	12,87	13,41	12,82
Cambio medio de MC en semana 24	0,63	4,44	0,44	4,31	0,54	4,38
Diferencia (95%) IC	3,81 (1,38, 6,24)		3,86 (1,57, 6,15)		3,84 (2,17, 5,51)	
Valor-p	0,0024		0,0011		<0,0001	

MC=mínimo cuadrado; IC = intervalo de confianza; TNSS = puntuación total de síntomas nasales; SNOT-22 = cuestionario de resultados nasosinusales de 22 ítems; UPSIT = prueba de identificación del olfato de la Universidad de Pennsylvania; DMI = diferencia mínima importante.

**Figura 1 Cambio medio desde la situación basal en la puntuación de congestión nasal y cambio medio desde la situación basal en la puntuación de pólipos nasales por grupo de tratamiento en el estudio de pólipos nasales 1 y en el estudio de pólipos nasales 2**



En un análisis agrupado preespecificado del tratamiento de rescate (corticosteroides sistémicos durante  $\geq 3$  días consecutivos o polipectomía nasal), la proporción de pacientes que requirieron tratamiento de rescate durante el periodo de 24 semanas de tratamiento fue menor con Xolair comparado con placebo (2,3% frente a 6,2%, respectivamente). El Odds-ratio de haber empleado tratamiento de rescate en Xolair comparado con placebo fue de 0,38 (IC de 95%: 0,10, 1,49). No se notificaron cirugías nasosinusales en ningún ensayo.

### Urticaria crónica espontánea (UCE)

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  $\geq 65$  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  $\geq 16$ , y una puntuación semanal de la gravedad del prurito (que es un componente de la UAS7; intervalo 0-21) de  $\geq 8$  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 9). 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.

**Tabla 9 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 300 mg
<b>Ensayo 1</b>		
N	80	81
Media (DE)	-3,63 (5,22)	-9,40 (5,73)
Diferencia en LS media vs. placebo <sup>1</sup>	-	-5,80
IC de 95% para diferencia	-	-7,49,-4,10
Valor-P vs. placebo <sup>2</sup>	-	<0,0001
<b>Ensayo 2</b>		
N	79	79
Media (DE)	-5,14 (5,58)	-9,77 (5,95)
Diferencia en LS media vs. placebo <sup>1</sup>	-	-4,81
IC de 95% para diferencia	-	-6,49,-3,13
Valor-P vs. placebo <sup>2</sup>	-	<0,0001
<b>Ensayo 3</b>		
N	83	252
Media (DE)	-4,01 (5,87)	-8,55 (6,01)
Diferencia en LS media vs. placebo <sup>1</sup>	-	-4,52
IC de 95% para diferencia	-	-5,97,-3,08
Valor-P vs. placebo <sup>2</sup>	-	<0,0001

\*Población por intención de tratar modificada (ITTm): incluyó todos los pacientes que fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis de medicación de ensayo.

Se utilizó BOCF (Observación basal llevada adelante) para imputar los datos que faltaban.

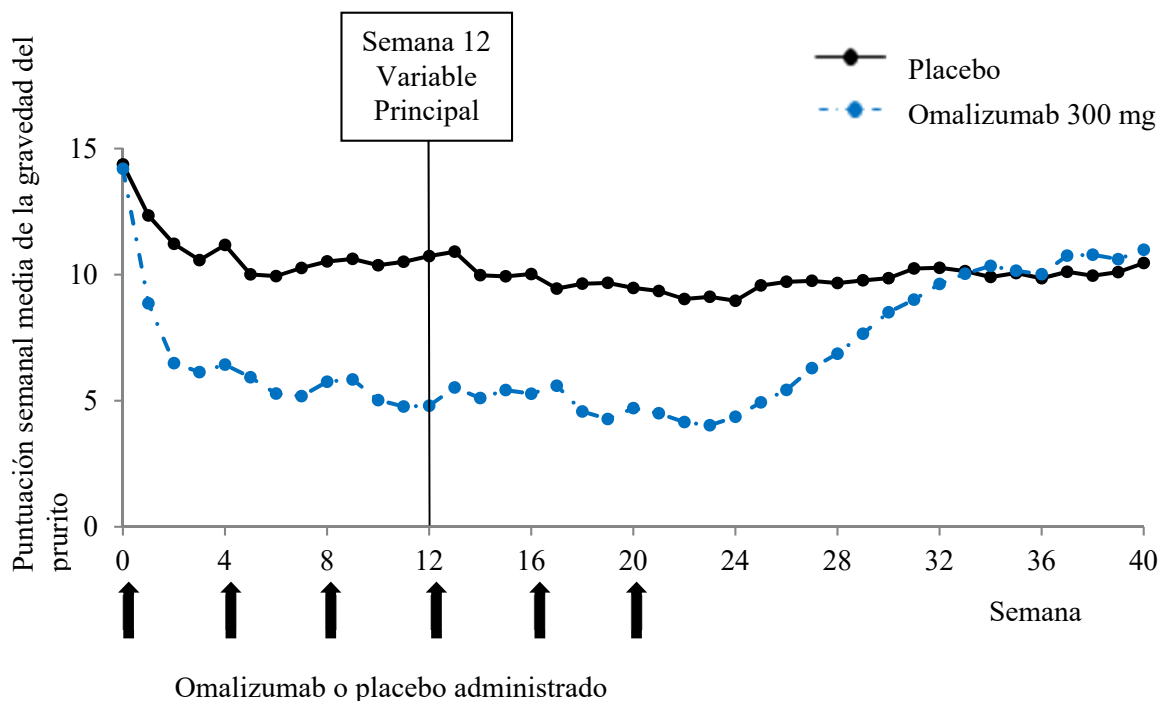
<sup>1</sup> Se estimó la LS media utilizando un modelo ANCOVA. Los estratos fueron puntuación semanal de la gravedad del prurito basal (<13 vs. ≥13) y peso basal (<80 kg vs. ≥80 kg).

<sup>2</sup> El valor-p deriva del ensayo-t de ANCOVA.

La Figura 2 muestra la puntuación semanal media de la gravedad del prurito a lo largo del tiempo en el ensayo 1. Las puntuaciones semanales medias de la gravedad del prurito descendieron con un efecto máximo alrededor de la semana 12, el cual se mantuvo a lo largo del periodo de tratamiento de 24 semanas. Los resultados fueron similares en el ensayo 3.

En los tres ensayos la puntuación semanal media de la gravedad del prurito se incrementó gradualmente durante el periodo de seguimiento libre de tratamiento de 16 semanas, consistente con la reaparición de los síntomas. Los valores medios al final del periodo de seguimiento fueron similares a los del grupo placebo, pero inferiores a los valores basales medios respectivos.

**Figura 2 Puntuación semanal media de la gravedad del prurito a lo largo del tiempo, ensayo 1 (población ITTm)**



BOCF=observación basal llevada adelante; ITTm=población por intención de tratar modificada

### 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  $UAS7 \leq 6$ .

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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



## 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 dio 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.

## 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

### *Edad, Raza/Grupo étnico, Sexo, Índice de Masa Corporal*

#### *Pacientes con asma alérgica y rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)*

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 para pacientes con asma alérgica; 18 a 75 años para pacientes con RSCcPN), raza/grupo étnico, sexo o índice de masa corporal (ver sección 4.2).

#### *Pacientes con UCE*

En base a la farmacocinética poblacional se evaluaron los efectos de las características demográficas y otros factores sobre la exposición de omalizumab. Además, se evaluaron los efectos de covarianza analizando la relación entre las concentraciones de omalizumab y la respuesta clínica. Estos análisis

indicaron que no son necesarios ajustes de dosis en pacientes con UCE en función de la edad (12-75 años), raza/grupo étnico, sexo, peso corporal, índice de masa corporal, IgE basal, anticuerpos anti-FcεRI o uso concomitante de antihistamínicos H2 o ARLTs.

#### Insuficiencia renal y hepática

No se dispone de datos farmacocinéticos o farmacodinámicos en pacientes con asma alérgica o UCE, con insuficiencia renal o hepática (ver las secciones 4.2 y 4.4).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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 anafiláctica debido a la desgranulación de los mastocitos en monos cinomolgos.

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

No se han realizado estudios de carcinogenicidad formal con omalizumab.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Polvo

Sacarosa

L-histidina

Hidrocloruro de L-histidina monohidrato

Polisorbato 20

## Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

4 años.

#### Después de la reconstitución

Se ha demostrado la estabilidad física y química del medicamento reconstituido durante 8 horas entre 2°C y 8°C y durante 4 horas a 30°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento deberá utilizarse inmediatamente después de su reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación previas a su utilización son responsabilidad del manipulador y no deberían ser normalmente superiores a 8 horas entre 2°C y 8°C o 2 horas a 25°C.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Vial de polvo: Vial de vidrio incoloro tipo I, transparente, con tapón de caucho butilo y sello extraíble de color azul.

Ampolla de disolvente: Ampolla de vidrio incoloro tipo I, transparente, conteniendo 2 ml de agua para inyectables.

Envases conteniendo 1 vial de polvo y 1 ampolla de agua para inyectables.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Xolair 150 mg polvo para solución inyectable se presenta en un vial de un solo uso.

Tras la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar de forma inmediata (ver sección 6.3.).

El medicamento liofilizado necesita entre 15 y 20 minutos para disolverse, aunque en algunos casos puede requerir más tiempo. El medicamento completamente reconstituido tiene un aspecto transparente o ligeramente opalescente, incoloro a amarillo parduzco claro y puede presentar unas cuantas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial. Debido a la viscosidad del medicamento reconstituido

deberá tenerse precaución de extraer todo el medicamento del vial antes de eliminar el aire o el exceso de solución de la jeringa con el fin de obtener los 1,2 ml.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. FABRICANTE**

Novartis Pharma Stein AG – Suiza

## **8. REVISIÓN DEL TEXTO**

11-Dic-2019

## INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL SANITARIO

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

El medicamento liofilizado necesita entre 15 y 20 minutos para disolverse, aunque en algunos casos puede requerir más tiempo. El medicamento completamente reconstituido tiene un aspecto transparente a ligeramente opalescente, incoloro a amarillo parduzco claro y puede presentar unas cuantas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial. Debido a la viscosidad del medicamento reconstituido deberá tenerse precaución de extraer todo el medicamento del vial antes de eliminar el aire o el exceso de solución de la jeringa con el fin de obtener los 1,2 ml.

Para preparar los viales de Xolair 150 mg para la administración subcutánea, siga por favor las siguientes instrucciones:

1. Retirar 1,4 ml de agua para inyectables de la ampolla con una jeringa equipada con una aguja gruesa de extracción (calibre 18).
2. Con el vial colocado en posición vertical sobre una superficie plana, insertar la aguja e inocular el agua para inyectables en el vial conteniendo el polvo liofilizado utilizando las técnicas asépticas estándar, dirigiendo el agua para inyectables directamente sobre el polvo.
3. Manteniendo el vial en posición vertical, removerlo vigorosamente (sin agitar) durante 1 minuto aproximadamente para humedecer el polvo uniformemente.
4. Para ayudar a la disolución tras completar el paso 3, remover suavemente el vial durante 5-10 segundos aproximadamente cada 5 minutos con el fin de disolver el polvo restante.

Observe que en ocasiones puede necesitar más de 20 minutos para disolver el polvo completamente. Si este es el caso, repita el paso 4 hasta que desaparezcan las partículas gelatinosas de la solución.

Una vez el medicamento se haya disuelto completamente, no deben quedar partículas gelatinosas visibles en la solución. Las pequeñas burbujas o espuma alrededor del borde del vial son completamente normales. El medicamento reconstituido tiene un aspecto transparente a ligeramente opalescente, incoloro a amarillo parduzco claro. No utilice el producto si observa partículas sólidas.

5. Invertir el vial durante un mínimo de 15 segundos con el fin de que la solución fluya hacia el tapón. Utilizando una jeringa nueva de 3-ml equipada con una aguja gruesa de extracción (calibre 18), insertar la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial en posición invertida colocar el extremo de la aguja al final de la solución en el vial cuando extraiga la solución con la jeringa. Antes de extraer la aguja del vial, tire del émbolo y llévelo hasta el fondo del cilindro de la jeringa con el fin de extraer toda la solución del vial invertido.
6. Reemplazar la aguja de calibre 18 por una de calibre 25 para inyección subcutánea.
7. Eliminar el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución con el fin de obtener la dosis requerida de 1,2 ml. Puede quedar una fina capa de pequeñas burbujas en la superficie de la solución contenida en la jeringa. Como la solución es ligeramente viscosa, la administración de la solución por inyección subcutánea puede durar entre 5 y 10 segundos.

El vial proporciona 1,2 ml (150 mg) de Xolair. Para obtener una dosis de 75 mg retirar 0,6 ml con la jeringa y desechar la solución restante.

8. Las inyecciones se administran por vía subcutánea en la región deltoidea del brazo, en la parte inferior del abdomen (pero no en un área de 5 centímetros alrededor del ombligo) o en el muslo.