

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Xolair 75 mg/0.5mL solución inyectable en jeringa precargada.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada jeringa precargada de 0,5 ml de solución contiene 75 mg de omalizumab\*.

\*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**

Solución inyectable en jeringa precargada (inyectable).

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

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

#### Asma alérgica

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

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.

## 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 o de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN).

### Posología

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 jeringas, número de inyecciones y volumen de inyección total para cada administración**

Dosis (mg)	Número de jeringas		Número de inyecciones	Volumen total de inyección (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

**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	Datos insuficientes para recomendar una dosis				
>1100-1200	300	300	450	525	600					
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

\*En los ensayos clínicos pivotaes de 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).

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada (mayores 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 Xolair. 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.

#### 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.

Si el médico lo considerase conveniente, a partir de la cuarta dosis en adelante, los pacientes que no tengan antecedentes conocidos de anafilaxia se pueden autoinyectar Xolair o ser inyectados por un cuidador (ver sección 4.4). Se debe formar al paciente o al cuidador en las técnicas de inyección correctas y en el reconocimiento de los signos y síntomas tempranos de reacciones alérgicas graves.

Los pacientes y cuidadores deben recibir formación para inyectar toda la cantidad de Xolair de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en el 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. Por tanto, las primeras tres dosis se deben administrar bajo la supervisión de un profesional sanitario. 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, para pacientes con antecedentes de anafilaxia conocidos, Xolair se debe administrar por un profesional sanitario que debe 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 de forma inmediata la administración de Xolair y se debe iniciar el tratamiento adecuado. Se debe informar al paciente de que estas reacciones son posibles y que si se producen deben 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 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.

#### Personas sensibles al látex

La cápsula protectora extraíble de la aguja de esta jeringa precargada contiene un derivado de látex de caucho natural. Hasta la fecha no se ha detectado látex de caucho natural en la cápsula protectora extraíble de la aguja. Sin embargo, no se ha estudiado el uso de Xolair solución inyectable en jeringa precargada en personas sensibles al látex y por lo tanto, existe un riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad, las cuales no se pueden descartar completamente.

### **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 o de la RSCcPN 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.

## **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 preclínicos 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 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†
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

#### 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 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. 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 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.

#### 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.

#### 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 ( $FEV_1$  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 primaria 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 5 incluye resultados de la población del estudio 1.

**Tabla 5 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 o 2. Los estudios 3-5 utilizaron la exacerbación como variable primaria, 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 7). 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 6.

**Tabla 6 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 7.

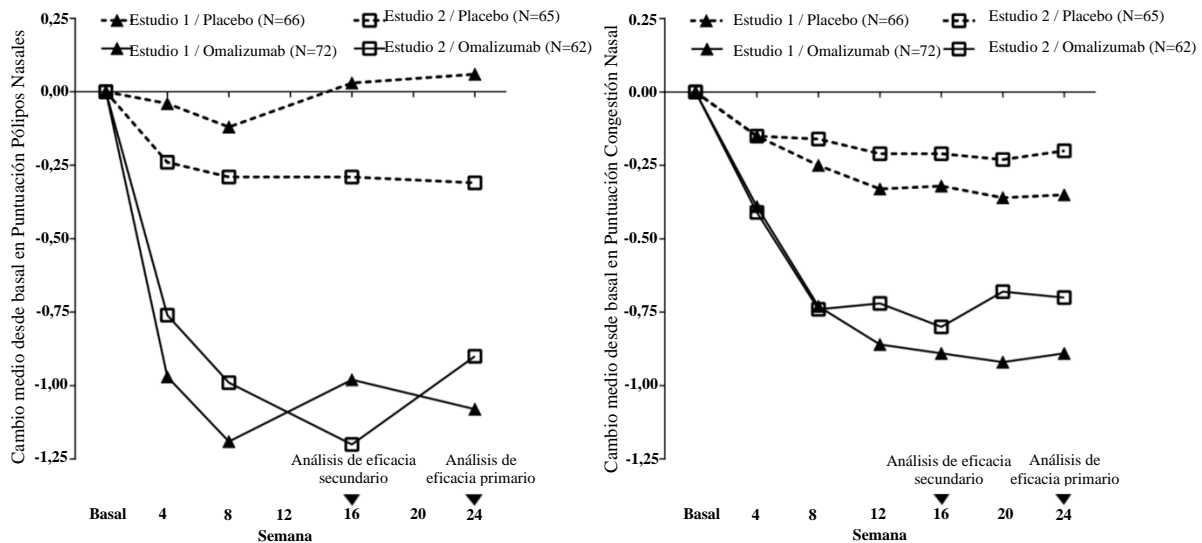
**Tabla 7 Variación desde la situación basal de las puntuaciones clínicas en los estudios de pólipos nasales 1 y 2 y datos agrupados en la semana 24**

	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
<b>Puntuación de pólipos nasales</b>						
Media basal	6,32	6,19	6,09	6,44	6,21	6,31
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	
<b>Media semanal de la puntuación diaria de CN</b>						
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	
<b>TNSS</b>						
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	
<b>SNOT-22</b>						
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	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
<b>UPSIT</b>						
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 nasosinuales 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.

La eficacia y seguridad a largo plazo de Xolair en pacientes con RSCcPN que habían participado en los estudios de pólipos nasales 1 y 2 se evaluó en un estudio de extensión abierto. Los datos de eficacia de este estudio sugieren que el beneficio clínico obtenido en la semana 24 se mantuvo hasta la semana 52. En general los datos de seguridad fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de omalizumab.

## 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. 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, omalizumab se absorbió lentamente alcanzando concentraciones plasmáticas máximas después de una media de 7-8 días. La farmacocinética de omalizumab es lineal a dosis mayores de 0,5 mg/kg. 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 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. Tras la administración subcutánea el volumen de distribución aparente en los pacientes 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. Además, la duplicación del peso corporal hace que el aclaramiento aparente sea de aproximadamente el doble.

### Características demográficas

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

Se analizó la farmacocinética poblacional de Xolair 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 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).

#### Insuficiencia renal y hepática

No se dispone de datos farmacocinéticos o farmacodinámicos en pacientes 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 cinomolgo y humanas con una afinidad similar. Se detectaron anticuerpos a omalizumab en algunos monos tras la administración subcutánea o intravenosa repetida. Sin embargo, no se observó toxicidad aparente, tales como enfermedad mediada por inmunocomplejos o citotoxicidad dependiente de complemento. No hubo evidencia de una respuesta anafiláctica debido a la desgranulación de los mastocitos en monos cinomolgos.

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

No se han realizado estudios de carcinogenicidad formal con omalizumab.

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

Hidrocloruro de L-arginina  
Hidrocloruro de L-histidina  
L-histidina  
Polisorbato 20  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

### **6.3 Periodo de validez**

18 meses.

El medicamento puede conservarse durante un total de 48 horas a 25°C. Si es necesario, el medicamento puede volver a guardarse en el refrigerador para utilizarlo más tarde.

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

Conservar en refrigeración (entre 2°C y 8°C).  
No congelar.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

0,5 ml de solución en un cilindro de jeringa precargada (vidrio tipo I) con aguja fijada (acero inoxidable), tapón del émbolo (tipo I) y capuchón de la aguja.

Envase conteniendo 1 jeringa precargada.

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

Xolair 75 mg/0.5 ml solución inyectable se presenta en una jeringa precargada para uso individual. La jeringa se debe sacar del refrigerador 20 minutos antes de la inyección para que alcance la temperatura ambiente.

#### Instrucciones de eliminación

Deseche inmediatamente la jeringa usada en un contenedor para material cortante.

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**

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Alemania

**8. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

22 de marzo de 2023

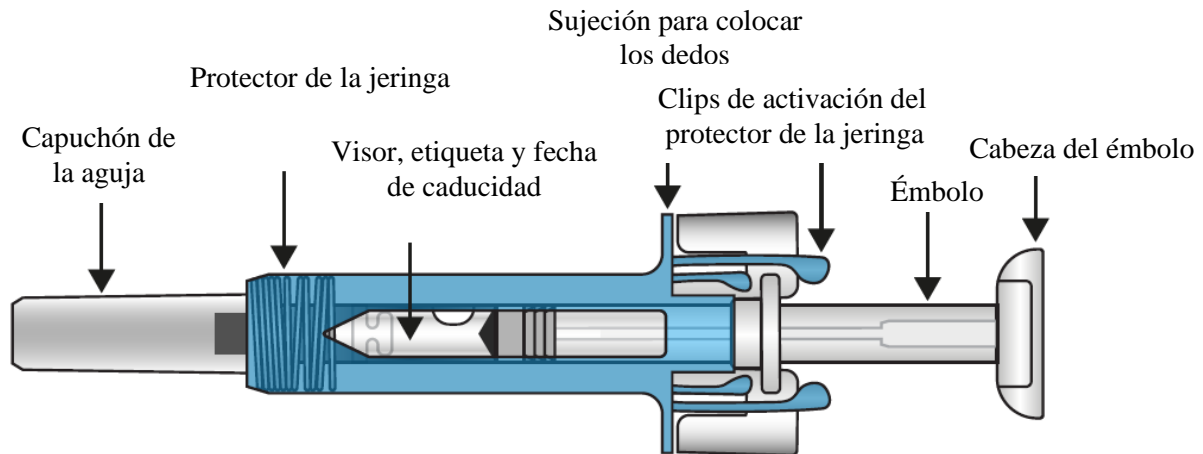
Basado en la información de EMA de marzo de 2023, correspondiente a la versión CDS 2022-PSB/GLC-1296-s -Amend v4.1 (incl. Update v4 0) New IFUs PFS, PFP, drop statement de fecha 26 de octubre de 2022.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## INSTRUCCIONES DE USO DE XOLAIR JERINGA PRECARGADA

Lea **TODAS** las instrucciones antes de inyectar el medicamento. Si su médico decide que usted o la persona que le cuida puede administrarle sus inyecciones de Xolair en su domicilio, necesitará recibir formación de su médico, enfermera o farmacéutico antes de que usted se inyecte el medicamento o lo inyecte a otros. No se espera que los niños (de 6 años hasta menos de 12 años de edad) se autoinyecten Xolair, sin embargo, si su médico lo considera apropiado, su cuidador puede inyectarles Xolair después de haber recibido la formación adecuada. La caja contiene la(s) jeringa(s) precargada(s) de Xolair cerradas individualmente en una bandeja de plástico.

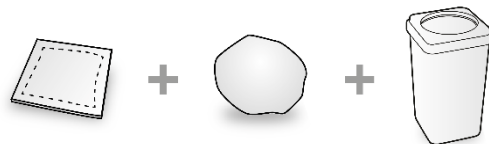
### Su jeringa precargada de Xolair 75 mg/0.5 ml



Una vez que el medicamento se haya inyectado, el protector de la jeringa se activará para cubrir la aguja. Éste está concebido para proteger de lesiones causadas por pinchazos accidentales con la aguja.

### Qué más necesita para la inyección:

- Toallita humedecida en alcohol.
- Algodón o gasa.
- Contenedor para eliminar objetos punzantes.



### Información importante de seguridad

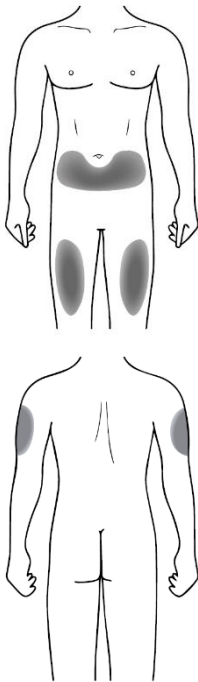
#### Advertencia: Mantenga la jeringa fuera de la vista y del alcance de los niños.

- El capuchón de la aguja de la jeringa puede contener goma seca (látex) que no se debe tocar por las personas sensibles a esta sustancia.
- No abra la caja precintada hasta que esté listo para usar este medicamento.
- No use este medicamento si el precinto de la caja o de la bandeja de plástico están rotos, ya que puede que no sea seguro utilizarlo.
- No utilizar si la jeringa se ha caído sobre una superficie dura o se ha dejado caer después de quitar el capuchón de la aguja.
- Nunca deje la jeringa en lugares donde otras personas puedan tocarlo.
- No agite la jeringa.
- Tenga mucho cuidado de no tocar los clips de activación antes de su utilización. Si lo hace, se disparará el protector de la aguja demasiado pronto.
- No quite el capuchón de la aguja hasta justo antes de ponerse la inyección.
- La jeringa no se puede reutilizar. Una vez utilizada, deseche la jeringa al cubo de eliminación de objetos punzantes.

### Conservación de Xolair jeringa precargada

- Conservar este medicamento precintado dentro de su caja para protegerlo de la luz. Conservar en refrigeración entre 2°C y 8°C. **NO CONGELAR.**
- Recuerde sacar la jeringa del refrigerador para que alcance la temperatura ambiente (25°C) antes de preparar la inyección (esto llevará 20 minutos, aproximadamente). Deje la jeringa en la caja para protegerla de la luz. El medicamento se puede volver a guardar en el refrigerador si es necesario. El tiempo total que la jeringa puede permanecer a temperatura ambiente (25°C) antes de su uso no superará las 48 horas.
- No utilice la jeringa después de la fecha de caducidad que aparece en la caja o en la etiqueta de la jeringa. Si ha caducado, devuelva el envase completo a la farmacia.

### Lugar de inyección











El lugar de la inyección es el sitio donde usted usará la jeringa

- El lugar recomendado es la parte superior de los muslos. También se puede utilizar la parte inferior del abdomen, pero **no** en un área de 5 cm alrededor del ombligo (botón del ombligo).
- Si necesita más de una inyección para la dosis completa, elija un lugar de inyección diferente cada vez que se ponga la inyección.
- No se inyecte en zonas donde la piel sea sensible, esté dañada, enrojecida, descamada o endurecida. Evite las zonas con cicatrices o estrías.

Si quien pone la inyección es el cuidador, entonces también se puede utilizar la parte superior de los brazos.

### Preparación de Xolair jeringa precargada lista para utilizar

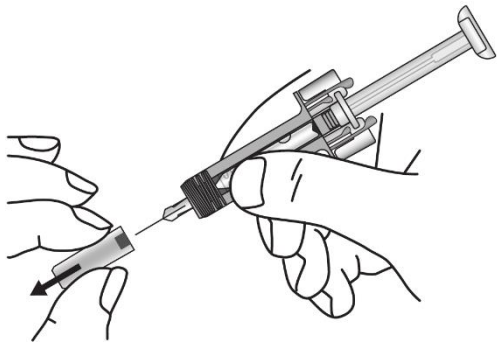
Nota: Dependiendo de la dosis que le haya prescrito su médico, usted puede necesitar preparar una o más jeringas precargadas e inyectar el contenido de todas ellas. La siguiente tabla proporciona ejemplos del número de inyecciones de cada concentración que puede necesitar para una dosis determinada:

Dosis	Jeringas necesarias para la dosis	
75 mg	1 azul (75 mg)	
150 mg	1 morada (150 mg)	
225 mg	1 azul (75 mg) + 1 morada (150 mg)	
300 mg	2 moradas (150 mg)	
375 mg	1 azul (75 mg) + 2 moradas (150 mg)	
450 mg	3 moradas (150 mg)	
525 mg	1 azul (75 mg) + 3 moradas (150 mg)	
600 mg	4 moradas (150 mg)	

1. Saque del refrigerador la caja con la jeringa y déjela **sin abrir** durante 20 minutos, aproximadamente, hasta que alcance temperatura ambiente (deje la jeringa dentro de la caja para protegerla de la luz).
2. Cuando esté listo para utilizar la jeringa, lávese bien las manos con agua y jabón.
3. Desinfecte bien la zona de inyección con una toallita humedecida con alcohol.
4. Saque la bandeja de plástico de la caja y retire el papel que la cubre. Agarre la jeringa por la mitad de su protector azul y extraiga la jeringa de la bandeja.
5. Inspeccione la jeringa. El líquido debe ser de transparente a ligeramente turbio. Su color puede variar de incoloro a amarillo parduzco pálido. Puede haber alguna burbuja de aire pequeña, que es normal. **NO UTILIZAR** si la jeringa está rota o si el líquido está claramente turbio, tiene un color claramente marrón o si contiene partículas. En todos estos casos, devuelva el envase completo a la farmacia.
6. Sujete la jeringa horizontalmente para revisar la fecha de caducidad impresa en la etiqueta a través del visor. Nota: es posible rotar la parte interna de la jeringa de modo que la etiqueta se puede leer a través de la ventana del visor. **NO UTILIZAR** si el medicamento ha caducado. Si ha caducado devuelva el envase completo a la farmacia.

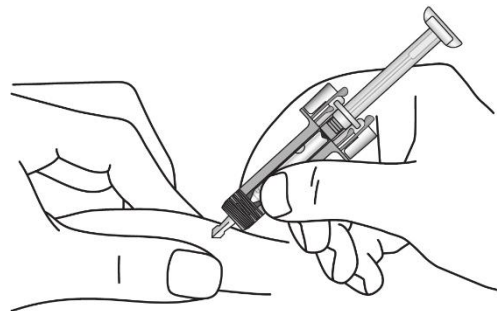
## Cómo utilizar la jeringa precargada de Xolair

1



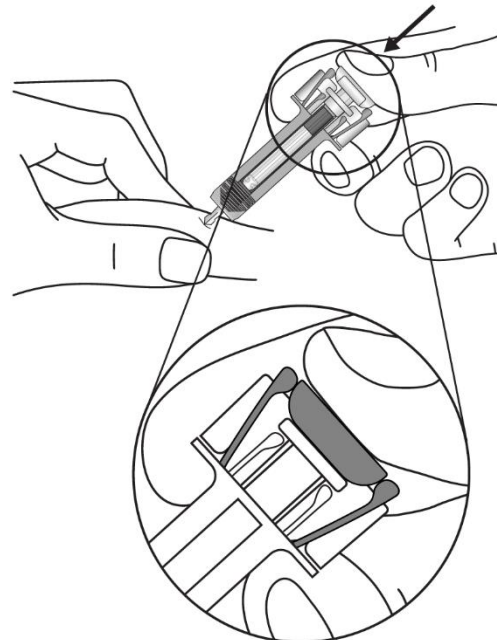
Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa. Elimine el capuchón. Puede que observe una gota en la punta de la aguja. Esto es normal.

2



Pellizque suavemente la piel del lugar de la inyección e inserte la aguja como muestra la figura. Introduzca la aguja por completo para garantizar que se administre todo el medicamento.

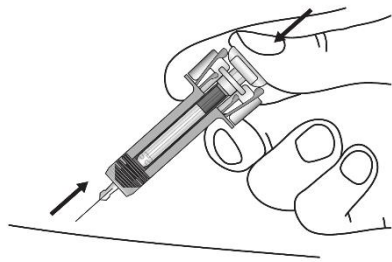
3



Sujete la jeringa como se muestra. Presione **lentamente** el émbolo **hasta el final** de tal manera que la cabeza del émbolo quede encajada en los clips de activación del protector.

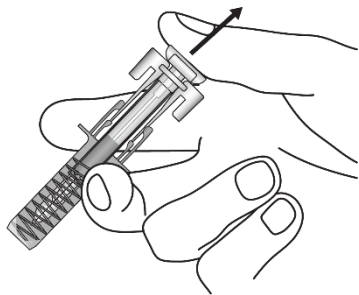


4



**Mantenga completamente presionado el émbolo** mientras con cuidado retira la aguja de la zona de inyección.

5



Suelte el émbolo lentamente y deje que el protector de la jeringa tape automáticamente la aguja.

Puede que haya un poquito de sangre en la zona de inyección. Puede presionar la zona de inyección con un algodón o una gasa durante 30 segundos. No se frote la zona de inyección. Se puede poner una tirita si lo necesita.

### Instrucciones de eliminación



Deseche la jeringa usada en un contenedor para eliminar objetos punzantes (recipiente cerrado y resistente a pinchazos). Por motivos de seguridad y de salud (de usted y de otras personas), las agujas y las jeringas usadas **nunca se deben reutilizar**. 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. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.