

Xolair®

Agente sistémico para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Formas farmacéuticas

Solución inyectable en jeringa precargada

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

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

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

Cada jeringa precargada de 2 ml contiene 300 mg de omalizumab.

Solución inyectable en pluma precargada

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

Cada pluma precargada de 0,5 ml contiene 75 mg de omalizumab.

Cada pluma precargada de 1 ml contiene 150 mg de omalizumab.

Cada pluma precargada de 2 ml contiene 300 mg de omalizumab.

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

Sustancia activa

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado obtenido de una línea celular de mamífero.

Excipientes

Solución inyectable en jeringa precargada y pluma precargada

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

Las formulaciones farmacéuticas pueden variar entre los países.

INDICACIONES

Asma alérgica

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSC-PN)

Xolair está indicado como tratamiento suplementario con corticoesteroides intranasales (CIN) para el tratamiento de adultos (mayores de 18 años) con RSC-PN severa en los que el tratamiento con CIN no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

Urticaria espontánea crónica

Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología en el asma alérgica y los pólipos nasales

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

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

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

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

^a 0,6 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 75 mg).

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

^c O utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

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

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

*La jeringa precargada de 300 mg de Xolair y todas las dosis farmacéuticas de la pluma precargada de Xolair no están destinadas para usarse en pacientes <12 años.

**Esta tabla representa el número mínimo de inyecciones para los pacientes; sin embargo, hay otras combinaciones posológicas posibles con jeringa/pluma para alcanzar la dosis deseada.

Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos

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

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

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

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

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

Tabla 3 ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600		ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 4.				

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

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

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)										
	≥20- 25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	>150-200*
≥30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS: VÉASE LA TABLA PREVIA										225
>100-200											375
>200-300										375	525
>300-400									450	525	
>400-500							375	375	525	600	
>500-600						375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	450	525			
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
>800-900	225	225	300	375	450	525	600				
>900-1000	225	300	375	450	525	600					
>1000-1100	225	300	375	450	600		No hay datos suficientes para recomendar una dosis				
>1100-1200	300	300	450	525	600						
>1200-1300	300	375	450	525							
>1300-1500	300	375	525	600							

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

Posología en la urticaria espontánea crónica

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

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

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

Pacientes pediátricos

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

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

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

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

Modo de administración

Jeringa precargada y pluma precargada

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

La jeringa precargada de 300 mg de Xolair y todas las dosis farmacéuticas de la pluma precargada de Xolair no están destinadas para usarse en pacientes <12 años. La jeringa precargada de 75 mg de Xolair, la jeringa precargada de 150 mg de Xolair o el polvo y disolvente para solución inyectable de Xolair pueden usarse en niños de 6 a 11 años con asma alérgica.

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

A partir de la cuarta administración (inclusive), si el médico lo considera apropiado, los pacientes sin antecedentes de anafilaxia pueden inyectarse Xolair ellos mismos o recibir la inyección por parte de un cuidador (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). El paciente o el cuidador deberán haber recibido capacitación sobre la técnica correcta de inyección y sobre el reconocimiento de los primeros signos y síntomas de reacción alérgica grave.

Se debe explicar a los pacientes o cuidadores que inyecten toda la cantidad de Xolair según las instrucciones de uso que figuran en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones alérgicas

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso anafilaxia, cuando se administra omalizumab. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Desde la comercialización del producto se han registrado anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de 2 horas, y la mayoría se produjeron en las tres primeras administraciones de Xolair. Por consiguiente, las tres primeras administraciones debe hacerlas un profesional sanitario o realizarse bajo su supervisión. Los antecedentes de anafilaxia sin relación con el omalizumab pueden ser un factor de riesgo de aparición de reacciones anafilácticas posteriores a la administración de Xolair. Por ello, en los pacientes con antecedentes conocidos de anafilaxia, Xolair debe administrarlo un profesional sanitario que tenga a la mano medicamentos con los cuales tratar cualquier reacción anafiláctica que pueda presentarse luego de la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, contacte al médico de inmediato.

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

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

Parasitosis

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

Generales

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

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

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

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

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

Jeringa precargada, personas sensibles al látex

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

REACCIONES ADVERSAS

Asma alérgica

Resumen del perfil toxicológico

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

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

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

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos del asma alérgica

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

*: En niños de 6 a <12 años.

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

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

Pólipos nasales

Resumen del perfil toxicológico

Los datos que se describen a continuación provienen de dos estudios comparativos con placebo realizados en pacientes mayores de 18 años. En estos estudios, los pacientes recibieron placebo o Xolair en dosis de entre 150 y 600 mg cada 2 o 4 semanas. Todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con mometasona intranasal. El perfil toxicológico observado en los pacientes con pólipos nasales concordó con el observado en el asma alérgica y la UEC. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>3%), que fueron más frecuentes en comparación con el placebo, se muestran en la Tabla 6.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 6 recoge las reacciones adversas registradas durante los estudios clínicos en todos los pacientes con pólipos nasales tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de pólipos nasales

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

Urticaria espontánea crónica

Resumen del perfil toxicológico

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

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

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

La Tabla 7 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas (eventos que, después de una evaluación médica, se detectaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y con una frecuencia ≥ 2 puntos porcentuales

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En un estudio de 48 semanas, 81 pacientes con UEC recibieron 300 mg de omalizumab cada 4 semanas (véase el apartado 12 Estudios clínicos - UEC). El perfil toxicológico del uso a largo

plazo fue similar al perfil toxicológico observado en los estudios sobre la UEC de hasta 24 semanas.

Reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

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

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

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

Descripción de las reacciones adversas de interés especial

Anafilaxia

En las notificaciones posteriores a la comercialización se estimó un 0,2% de frecuencia de anafilaxia en pacientes tratados con Xolair teniendo en cuenta la cifra total de reacciones anafilácticas observadas a partir de una exposición calculada de más de 500 000 años-paciente.

Trombocitopenia

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

Parasitosis

En pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de

las infestaciones permanecieron inalterados (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Descripción de eventos adversos seleccionados

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

Cánceres

En los ensayos clínicos iniciales realizados en adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de referencia. Los casos observados eran infrecuentes ($<1/100$) tanto en el grupo de tratamiento activo como en el de referencia. En un estudio observacional posterior en el que se comparó a 5007 pacientes tratados con Xolair y a 2829 pacientes no tratados con Xolair que fueron objeto de seguimiento durante plazos de hasta 5 años, las tasas de incidencia de cánceres primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un mayor riesgo de cáncer (razón de tasas: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62; 1,13). En otro análisis de ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, en los que participaron 4254 pacientes tratados con Xolair y 3178 pacientes que recibieron un placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de cáncer, ya que las tasas de incidencia por 1000 años-paciente fueron de 4,14 (14/3382 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) en el grupo del placebo (razón de tasas: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39; 2,27). La tasa general de incidencia de cánceres observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue similar a la descrita para la población general.

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

Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y en los análisis intermedios de un estudio observacional, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio observacional, la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 5,12 (51/9963 años-paciente) en el grupo de referencia. En un análisis multivariable en el que se tuvieron en cuenta los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91; 1,91). En otro análisis combinado de los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, se observó que la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (razón de tasas: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24; 5,71).

INTERACCIONES

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

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

Asma alérgica

En los estudios clínicos, Xolair se utilizó normalmente asociado a corticoesteroides inhalados y orales, agonistas β_2 inhalados de acción rápida o prolongada, modificadores de los leucotrienos, teofilina y antihistamínicos orales. No hubo indicios de que esos antiasmáticos habituales afectasen la seguridad de Xolair. Se dispone de escasos datos sobre el uso de Xolair combinado con la inmunoterapia específica (terapia de hiposensibilización).

Pólipos nasales

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

Urticaria espontánea crónica

En los estudios clínicos de la UEC, Xolair se administró junto con antihistamínicos (anti- H_1 o anti- H_2) y antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARL). No hubo indicios de que el perfil toxicológico del omalizumab administrado con esos medicamentos fuera distinto del ya descrito en pacientes con asma alérgica. Además, un análisis farmacocinético poblacional no reveló ningún efecto importante de los anti- H_2 y los ARL en la farmacocinética del omalizumab (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se han realizado estudios clínicos comparativos con Xolair en mujeres embarazadas. En un estudio prospectivo de registro de embarazadas (EXPECT) realizado con 250 asmáticas embarazadas tratadas con Xolair, la prevalencia de anomalías congénitas importantes observadas (8,1%) fue análoga a la observada en pacientes con características patológicas equivalentes (asma moderada o severa) (8,9%). No obstante, debido a las limitaciones metodológicas (diseño sin aleatorización y posibles diferencias entre la población del registro y el grupo comparativo), este estudio no permite confirmar con seguridad la ausencia de riesgos (véase el epígrafe Datos en seres humanos). Las IgG atraviesan la barrera placentaria. En los

estudios de reproducción animal realizados con macacos de Java no se observaron indicios de daño fetal luego de la administración subcutánea de omalizumab en dosis que, en términos de mg/kg, eran equivalentes a hasta aproximadamente 8 veces la dosis humana máxima recomendada (DHMR) de 8,75 mg/kg/sem (véase el epígrafe Datos en animales).

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y embriofetal derivado de la enfermedad:

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

Datos

Datos en seres humanos

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

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

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

Datos en animales

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

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

Lactancia

Resumen de los riesgos

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

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

Datos en animales

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

Mujeres y varones con capacidad de procrear

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

Infertilidad

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

SOBREDOSIS

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

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinámica

Características generales

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

Pacientes con asma alérgica y pólipos nasales

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

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

Pacientes con asma alérgica

En los pacientes asmáticos de los estudios clínicos, las concentraciones séricas de IgE libre disminuyeron de forma dosodependiente en la hora siguiente a la primera administración y se mantuvieron constantes entre las administraciones. La reducción media de las concentraciones séricas de IgE libre fue superior al 96% cuando se utilizaron las dosis recomendadas. Las concentraciones séricas de IgE total (es decir, unida y libre) aumentaron tras la primera dosis debido a la formación de complejos de omalizumab-IgE que se eliminan más lentamente que la IgE libre. A las 16 semanas de la primera administración, las concentraciones séricas medias de IgE total determinadas con métodos analíticos convencionales eran cinco veces mayores que las anteriores al tratamiento. Tras interrumpir la administración de Xolair, el aumento de la concentración de IgE total y la disminución de la concentración de IgE libre inducidos por Xolair resultaron reversibles, sin que se observase ningún efecto de rebote en las concentraciones de IgE después del período de reposo farmacológico. Las concentraciones de

IgE total no volvieron a los valores previos al tratamiento hasta un año después de interrumpir Xolair.

Pacientes con pólipos nasales

En estudios clínicos con pacientes con pólipos nasales, el tratamiento con Xolair provocó una reducción en las cifras séricas de IgE libre y un aumento de las concentraciones séricas de IgE total, de forma similar a lo observado en pacientes con asma alérgica. Después de la administración repetida del medicamento cada 2 o 4 semanas con la posología y frecuencia indicadas en las Tablas 3 y 4 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN), las cifras séricas medias de IgE libre anteriores a la administración disminuyeron aproximadamente un 95% y permanecieron estables entre las semanas 16 y 24 de tratamiento. Las concentraciones séricas de IgE total aumentaron debido a la formación de complejos de omalizumab-IgE que se eliminan más lentamente que la IgE libre. Después de la administración repetida del medicamento cada 2 o 4 semanas con la posología y frecuencia indicadas en las Tablas 3 y 4 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN), las cifras séricas medias de IgE total anteriores a la administración en la semana 16 fueron entre 3 y 4 veces mayores que las anteriores al tratamiento, y permanecieron estables entre las semanas 16 y 24 de tratamiento.

Pacientes con urticaria espontánea crónica

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

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

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

Farmacocinética

Características generales

Absorción

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

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

Distribución

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

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

Eliminación

El omalizumab se elimina por procesos de depuración de IgG y de eliminación a través de uniones específicas y de formación de complejos con su ligando específico, la IgE. La eliminación hepática de IgG incluye su degradación en las células endoteliales y reticuloendoteliales del hígado. Además, se elimina también IgG inalterada con la bilis. Los estudios con ratones y macacos revelan que los complejos de omalizumab-IgE se eliminan por medio de interacciones con los receptores de Fc γ dentro del SRE a una velocidad generalmente mayor que la de depuración de IgG.

Pacientes con asma alérgica

Absorción

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

Distribución

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

Eliminación

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

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

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

Pacientes con pólipos nasales

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

Pacientes con urticaria espontánea crónica

Absorción

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

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

Distribución

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

Eliminación

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

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

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

anti-FcεRI o el uso simultáneo de antihistamínicos H₂ o de antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARL).

Pacientes con disfunción renal o hepática

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

Asma alérgica

Adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años)

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

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

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

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

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

En el estudio 3 se demostró la seguridad y el efecto de «evitación de corticoesteroides» del omalizumab en 246 pacientes con asma alérgica severa que necesitaban tratamiento diario con corticoesteroides inhalados en dosis altas (≥ 1000 µg/d de fluticasona) y en quienes se permitieron agonistas β_2 de acción prolongada. El estudio constó de una fase de 16 semanas de tratamiento estable con corticoesteroides en la que se agregó el medicamento de estudio, seguida de otra fase de 16 semanas de reducción de los corticoesteroides. La reducción porcentual de la dosis del corticoesteroide inhalado al final de la fase de tratamiento fue significativamente mayor en los pacientes tratados con omalizumab que en los que recibieron el placebo (mediana del 60% frente al 50%, $p = 0,003$). El 60,3% de los pacientes tratados con

omalizumab y el 45,8% de los del grupo del placebo pudieron disminuir su dosis de fluticasona a ≤ 500 $\mu\text{g}/\text{d}$.

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

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

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

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

El estudio 5, de 28 semanas de duración, demostró la eficacia y la seguridad de Xolair en 419 pacientes de 12 a 79 años con asma alérgica severa que presentaban una reducción de la función pulmonar (volumen espiratorio máximo en el primer segundo [VEMS]: 40-80% del teórico) y un control insuficiente de los síntomas asmáticos a pesar de recibir tratamiento con >1000 μg de dipropionato de beclometasona (o equivalente) más un agonista β_2 de acción prolongada. Los pacientes admitidos en el estudio habían padecido múltiples agudizaciones asmáticas que exigían tratamiento con corticoesteroides sistémicos o habían sido hospitalizados o atendidos en un servicio de urgencias a causa de una agudización asmática severa en el último año, pese a su tratamiento continuo con corticoesteroides inhalados en dosis elevadas y agonistas β_2 de acción prolongada. Se administró Xolair o placebo por vía subcutánea como tratamiento complementario de >1000 μg de dipropionato de beclometasona (o equivalente) más un agonista β_2 de acción prolongada. Se permitió la administración de un tratamiento de mantenimiento con corticoesteroides orales (22%), teofilina (27%) o antileucotrienos (35%). En la fase de tratamiento no se modificó la terapia antiasmática concomitante.

La variable principal fue el porcentaje de agudizaciones asmáticas que exigían tratamiento con tandas cortas de corticoesteroides sistémicos. El omalizumab redujo el porcentaje de agudizaciones asmáticas en un 19% ($p = 0,153$). En otros análisis, que arrojaron significación estadística ($p < 0,05$) a favor de Xolair, se detectaron reducciones en las agudizaciones severas (aquellas en las que la función pulmonar del paciente se reducía a menos del 60% del valor máximo personal y se necesitaban corticoesteroides sistémicos) y en la atención médica urgente en relación con el asma (hospitalizaciones, visitas a urgencias y consultas médicas no programadas), así como mejoras en la evaluación general del médico sobre la eficacia práctica del tratamiento, la calidad de vida relacionada con el asma, los síntomas asmáticos y la función

pulmonar. En los cinco estudios ya mencionados se obtuvo la evaluación general del médico como parámetro genérico del control asmático según el médico responsable del tratamiento. El médico tuvo en cuenta el flujo espiratorio máximo, los síntomas diurnos y nocturnos, el uso de tratamientos de rescate, la espirometría y las agudizaciones. En los cinco estudios, el porcentaje de pacientes con mejoría marcada o control completo del asma fue significativamente mayor en los pacientes tratados con Xolair que en los que recibieron el placebo.

Niños de 6 a <12 años

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

El estudio 6 fue un ensayo de 52 semanas de duración en el que se evaluó la seguridad y la eficacia de Xolair como tratamiento complementario en 628 niños con asma alérgica mal controlada a pesar de recibir tratamiento regular con corticoesteroides inhalados (≥ 200 $\mu\text{g/d}$ de fluticasona en inhalador de polvo seco, o equivalente) con o sin otros antiasmáticos. Los pacientes debían tener diagnóstico de asma desde más de un año antes, resultados positivos a al menos un aeroalérgeno perenne en las pruebas alérgicas cutáneas y antecedentes de manifestaciones clínicas (diurnas o nocturnas) de asma persistente moderada o severa, y debían haber sufrido agudizaciones en el año previo a su admisión en el estudio. Se permitió el uso de agonistas β_2 de acción prolongada (67,4%), antileucotrienos (36,6%) y corticoesteroides orales (1,3%) como tratamiento de mantenimiento. Durante las 24 primeras semanas de tratamiento se mantuvieron constantes las dosis iniciales de corticoesteroides de cada paciente y durante las 28 semanas siguientes se permitió un ajuste de los corticoesteroides inhalados.

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

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

En el estudio 7, de 28 semanas de duración, aleatorizado, comparativo con placebo, con doble enmascaramiento, se evaluó principalmente la seguridad en 334 niños (de 6-12 años) con asma bien controlados con corticoesteroides inhalados. Durante las 16 primeras semanas de tratamiento se mantuvieron constantes las dosis iniciales de corticoesteroides de cada paciente y durante las 12 semanas siguientes se redujeron. En el estudio se evaluó la reducción porcentual de la dosis de dipropionato de beclometasona y el porcentaje de pacientes en los que se había hecho tal reducción al cabo de 28 semanas. La reducción porcentual de la dosis de dipropionato de beclometasona a las 28 semanas fue mayor en el grupo tratado con Xolair que en el grupo del placebo (reducción mediana: 100% frente a 66,7%; $p = 0,001$), así como la proporción de pacientes con reducción de la dosis de dipropionato de beclometasona ($p =$

0,002). Además, la frecuencia y la incidencia de episodios de agudización asmática durante la fase de reducción de la dosis de corticoesteroide fueron menores en el grupo del omalizumab (tasa media de 0,42 y 0,72, $p < 0,001$; porcentaje de pacientes con agudizaciones: 18% y 39%, $p < 0,001$). Durante las primeras 16 semanas del período terapéutico de 24 semanas se hizo patente la superioridad del omalizumab con respecto a la disminución de la incidencia y frecuencia de agudizaciones. En el 55,7% de los pacientes tratados con el omalizumab hubo una reducción completa (100%) de la dosis de corticoesteroide al final del período de tratamiento de 28 semanas, en comparación con el 43,2% de los pacientes que recibieron el placebo. Además, la dosis de corticoesteroide se redujo en $\geq 50\%$ en más pacientes del grupo del omalizumab que del placebo (80,4% y 69,5%, $p = 0,017$).

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

Pólipos nasales

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

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

Parámetro	Estudio 1 de pólipos nasales N = 138	Estudio 2 de pólipos nasales N = 127
Edad media (años) (DE)	51,0 (13,2)	50,1 (11,9)
% de varones	63,8	65,4
Pacientes que usaron corticosteroides sistémicos durante el año anterior (%)	18,8	26,0
PPN* bilateral endoscópica media (DE), intervalo de 0-8	6,2 (1,0)	6,3 (0,9)
PCN* media (DE), intervalo de 0-3	2,4 (0,6)	2,3 (0,7)
Puntuación del sentido del olfato* media (DE), intervalo de 0-3	2,7 (0,7)	2,7 (0,7)
Puntuación total del SNOT-22* media (DE), intervalo de 0-110	60,1 (17,7)	59,5 (19,3)
Media de eosinófilos en sangre (células/ μ l) (DE)	346,1 (284,1)	334,6 (187,6)
IgE total media, UI/ml (DE)	160,9 (139,6)	190,2 (200,5)
Asma (%)	53,6	60,6
Leve (%)	37,8	32,5
Moderada (%)	58,1	58,4
Severa (%)	4,1	9,1
Enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (%)	19,6	35,4
Rinitis alérgica	43,5	42,5

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

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

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

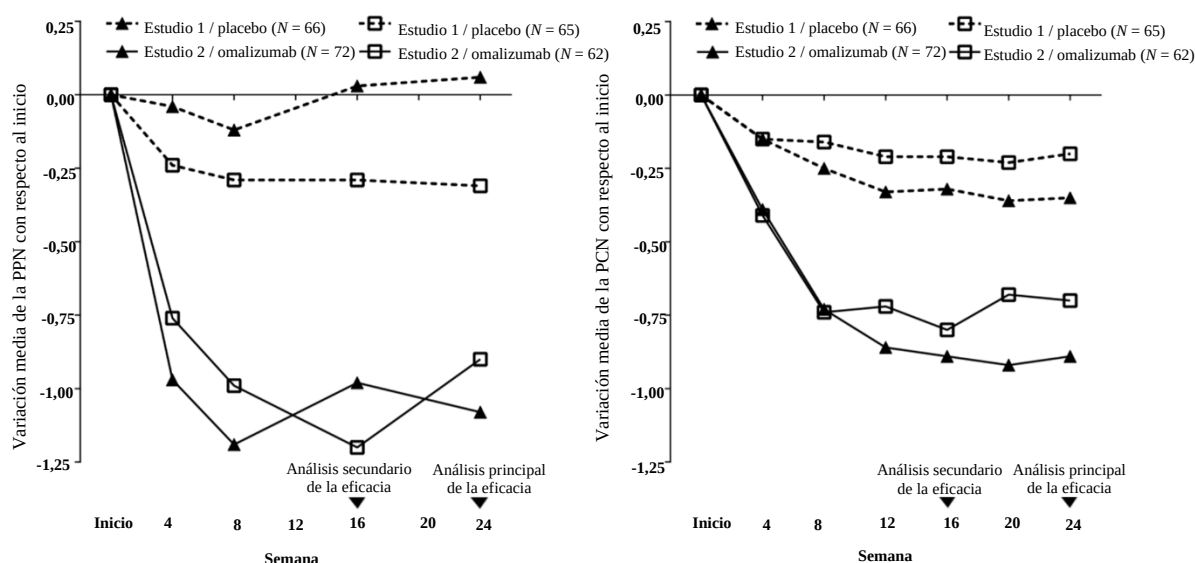
Las mejorías superiores de la PPN y la PCN en el grupo de Xolair con respecto al grupo del placebo se observaron ya en la primera evaluación (semana 4) de ambos estudios, como se ilustra en la Figura 1. En la comparación de Xolair con el placebo, la diferencia de las medias minimocuadráticas de la variación de la PPN entre el inicio y la semana 4 fue de $-0,92$ (IC del 95%: $-1,37$; $-0,48$) en el estudio 1 y de $-0,52$ (IC del 95%: $-0,94$; $-0,11$) en el estudio 2. En la comparación de Xolair con el placebo, la diferencia de las medias minimocuadráticas de la variación de la PCN entre el inicio y la semana 4 fue de $-0,25$ (IC del 95%: $-0,46$; $-0,04$) en el

estudio 1 y de $-0,26$ (IC del 95%: $-0,45$; $-0,07$) en el estudio 2. Sin embargo, los análisis estadísticos correspondientes a este momento no estaban predefinidos.

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

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

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



Una variable secundaria clave fue la variación de la puntuación total de síntomas nasales (PTSN) entre el inicio y la semana 24. La PTSN referida por el paciente fue la suma de cuatro puntuaciones individuales de síntomas diarios equiponderadas: PCN, puntuación del sentido

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

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

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

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

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

En el análisis conjunto predefinido del uso de tratamiento de rescate (corticoesteroides sistémicos durante ≥ 3 días consecutivos o polipeptomía nasal) durante las 24 semanas de tratamiento, la proporción de pacientes que precisaron este tratamiento fue menor con Xolair que con el placebo (2,3% frente al 6,2%, respectivamente). La oportunidad relativa (*odds ratio*) de tener que recurrir al tratamiento de rescate en los pacientes tratados con Xolair en

comparación con los tratados con el placebo fue de 0,38 (IC del 95%: 0,10; 1,49). En ninguno de los estudios se notificaron cirugías nasosinusales.

Urticaria espontánea crónica

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

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

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

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

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

^a MDI: Mínima diferencia considerada importante.

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

^c Análisis a posteriori del estudio Q4882g.

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

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

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

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

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

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

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

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

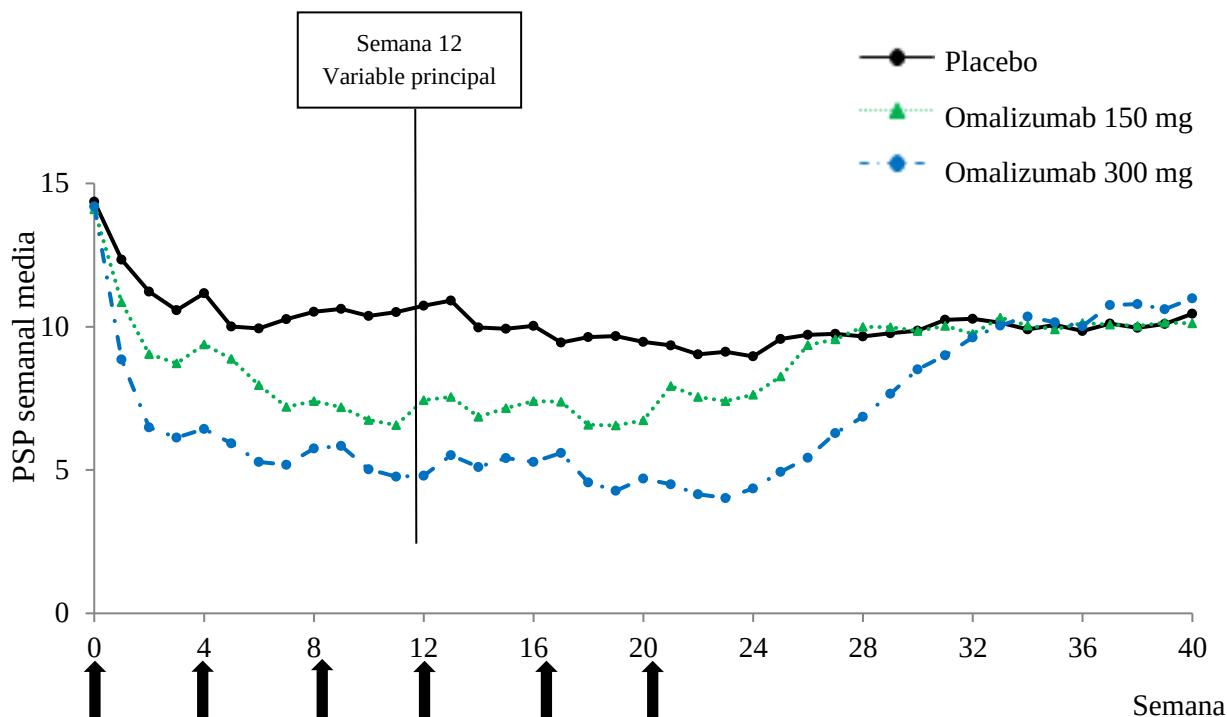
¹ La media minimocuadrática se calculó usando un modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA). Los estratos eran la PSP semanal inicial (<13 o ≥13) y el peso inicial (<80 kg o ≥80 kg).

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

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

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

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



Administración de omalizumab o de placebo.

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

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

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

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

Variación de la PAU7 entre el inicio y la semana 12

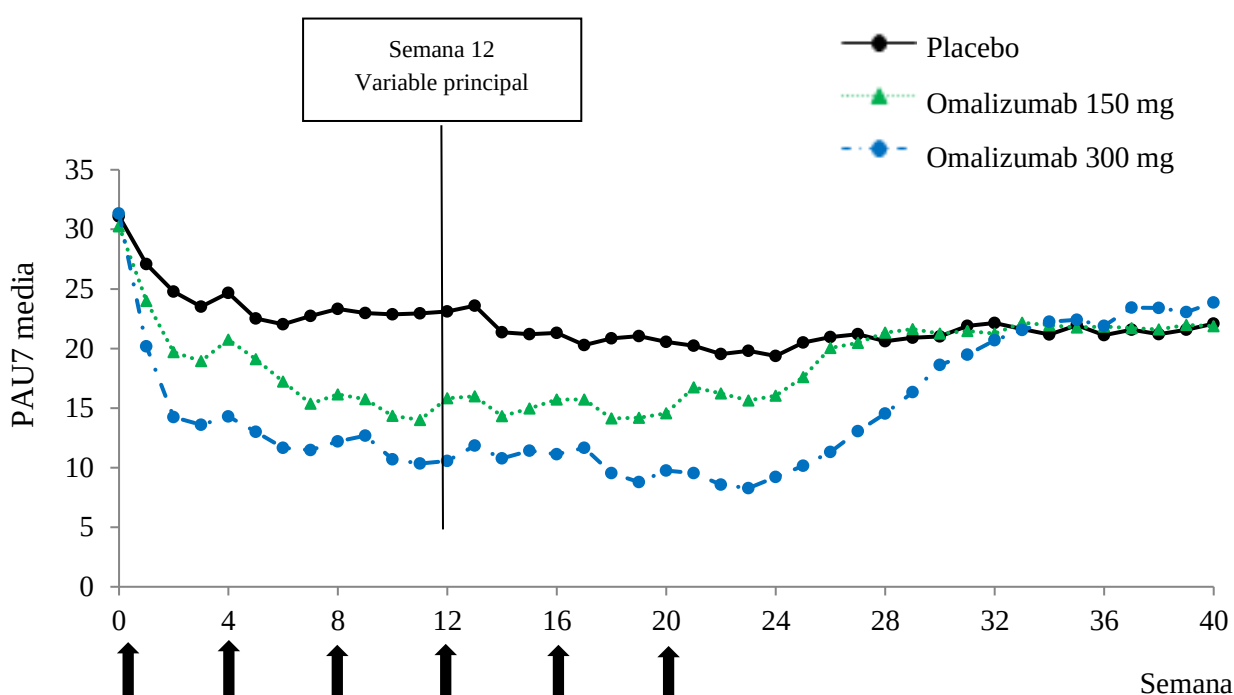
En los estudios de fase III, se apreció una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos tratados con omalizumab (150 o 300 mg) y el grupo del placebo en la variación media de la PAU7 entre el inicio y la semana 12 (Figura 3, estudio Q4881g). Se observaron diferencias estadísticamente significativas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

La Figura 3 muestra la evolución de la PAU7 media en el estudio Q4881g y revela una disminución significativa con respecto a los valores iniciales en ambos grupos terapéuticos, con

un efecto máximo alrededor de la semana 12. La magnitud del efecto se mantuvo durante el período de tratamiento de 24 semanas. Los estudios Q4882g (administración de 150 o 300 mg durante el período de tratamiento de 12 semanas) y Q4883g (administración de 300 mg durante el período de tratamiento de 24 semanas) arrojaron resultados similares a los del estudio Q4881g.

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

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



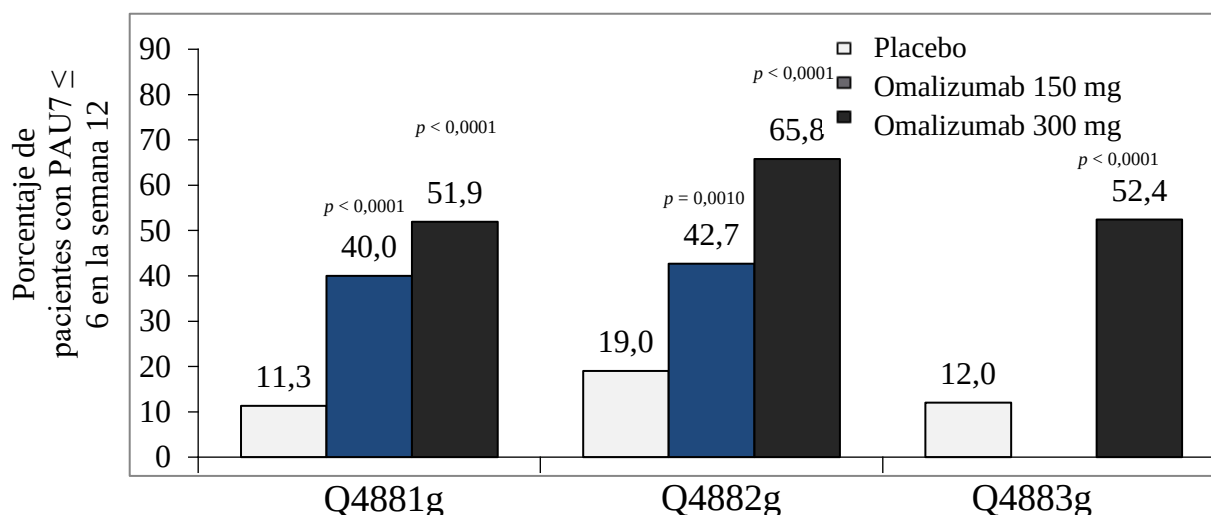
Administración de omalizumab o de placebo

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

Porcentaje de pacientes con PAU7 ≤ 6 en la semana 12

Los porcentajes de pacientes con PAU7 ≤ 6 en la semana 12 se indican en la Figura 4. Las tasas de respuesta oscilaron entre el 52% y el 66% (dosis de 300 mg) y todas fueron mayores (con significación estadística) que las observadas en el grupo del placebo (entre el 11% y el 19%; $p < 0,0001$). Las tasas de respuesta observadas con la dosis de 150 mg (entre el 40% y el 43%) suponen una diferencia destacable con respecto al placebo ($p \leq 0,001$).

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

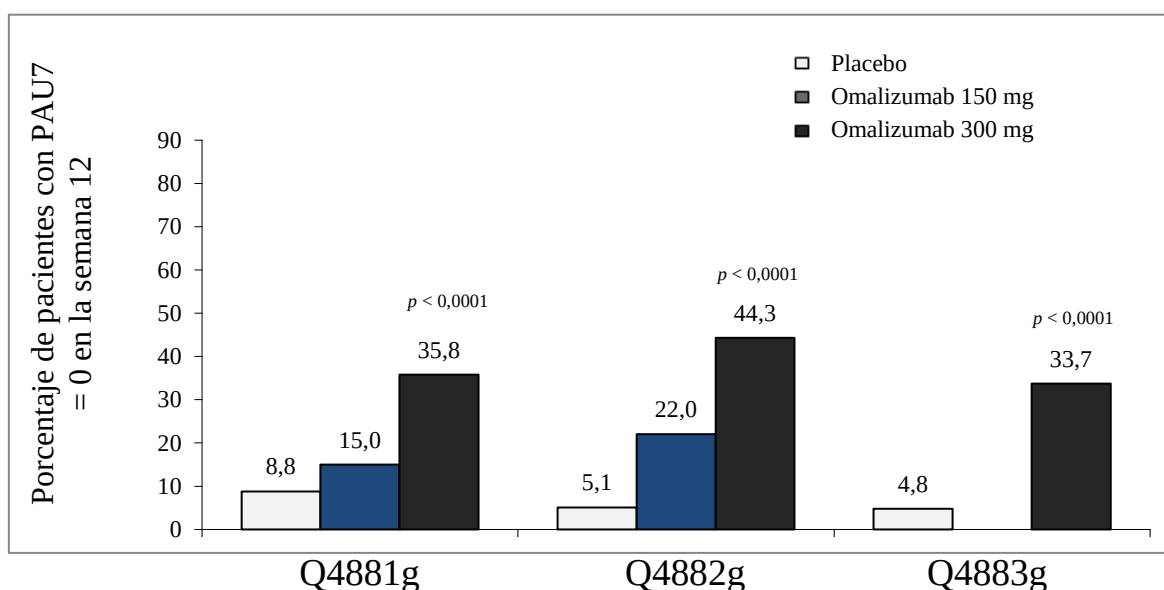


Los valores de p corresponden a la comparación del omalizumab con el placebo.

Porcentaje de pacientes con PAU7 = 0 en la semana 12

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

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



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

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

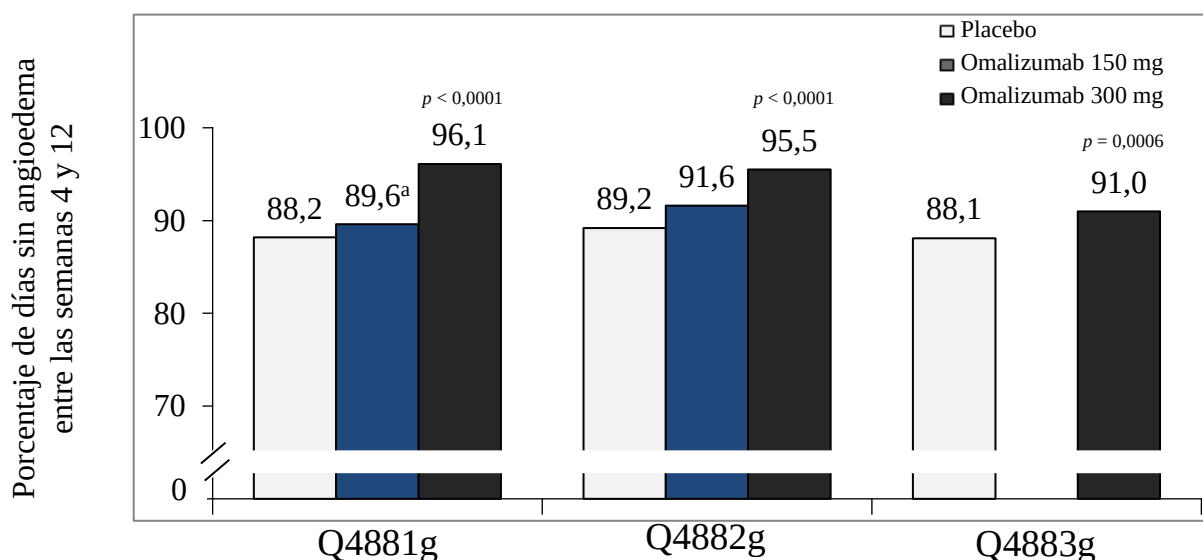
Variación de la puntuación semanal del número de ronchas entre el inicio y la semana 12

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

Porcentaje de días sin angioedema entre las semanas 4 y 12

En los tres estudios de fase III, los pacientes de los grupos de 300 mg fueron siempre los que presentaron el mayor porcentaje medio de días sin angioedema entre las semanas 4 y 12 de tratamiento (del 91% a 96%). El aumento del porcentaje de días sin angioedema en comparación con el placebo fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$) (Figura 12-6). En el grupo de tratamiento con 150 mg, el porcentaje medio de días sin angioedema durante ese período en los estudios Q4881g y Q4882g fue de 89,6% y 91,6% respectivamente. Los valores correspondientes obtenidos con el placebo en los mismos estudios fueron del 88,2% y del 89,2%. En ambos estudios, las diferencias observadas entre la dosis de 150 mg y el placebo no alcanzaron la significación estadística.

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



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

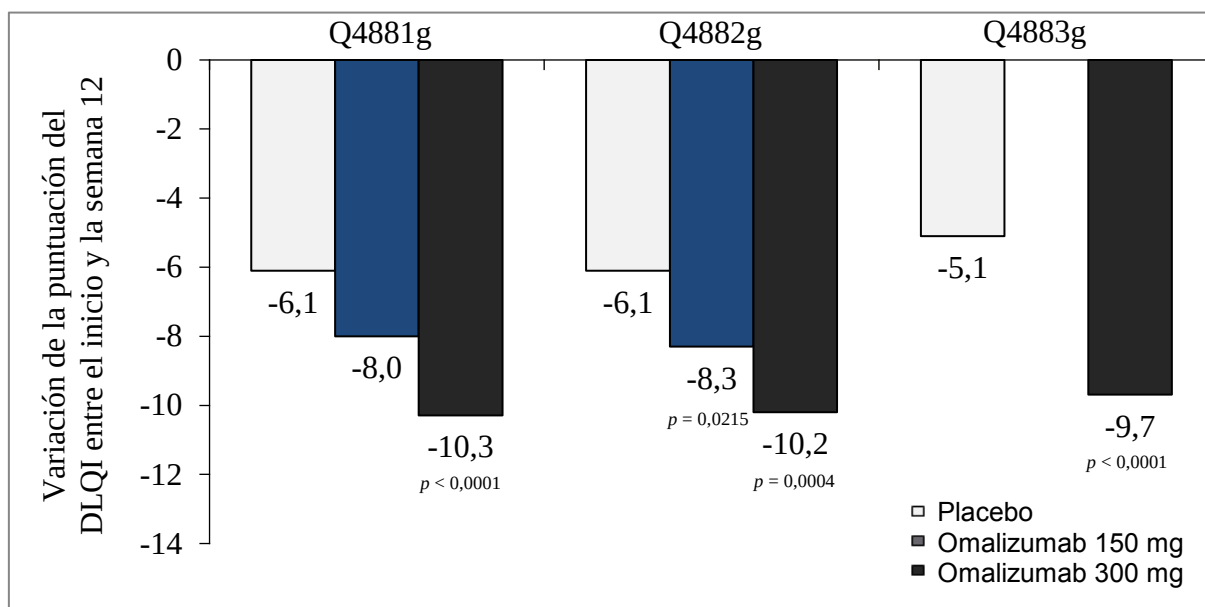
^a De conformidad con el plan de control del error de tipo I, no se evaluó la significación estadística.

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

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

En los tres estudios de fase III, la variación de la puntuación total del DLQI entre el inicio y la semana 12 fue mayor en el grupo de 300 mg que en el grupo del placebo, y la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). En el estudio Q4882g, la diferencia entre el grupo de 150 mg de omalizumab y el del placebo fue clínicamente destacable ($p = 0,022$) (Figura 7).

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



DLQI = *Dermatology Life Quality Index* (cuestionario de calidad de vida en dermatología).

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

Eficacia tras 24 semanas de tratamiento

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

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

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

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

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

NA: No aplicable.

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

Eficacia tras 48 semanas de tratamiento

En un estudio de 48 semanas, se incluyó a 206 pacientes de entre 12 y 75 años en un período de 24 semanas de tratamiento sin enmascaramiento con 300 mg de omalizumab cada 4 semanas.

Los pacientes que respondieron al tratamiento en este período sin enmascaramiento fueron aleatorizados para recibir 300 mg de omalizumab (81 pacientes) o placebo (53 pacientes) cada 4 semanas durante 24 semanas adicionales. De los pacientes que siguieron en tratamiento con omalizumab durante 48 semanas, el 21% presentó un empeoramiento clínico (puntuación UAS7 ≥ 12 durante al menos 2 semanas consecutivas tras la aleatorización entre las semanas 24 y 48) frente al 60,4% de los pacientes del grupo del placebo que presentó dicho empeoramiento a la semana 48 (diferencia -39,4%, $p < 0,0001$, IC del 95%: -54,5%, -22,5%).

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

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

La administración crónica de dosis de omalizumab de hasta 250 mg/kg (al menos 14 veces superiores a la DHMR en términos de mg/kg) fue bien tolerada en los primates (tanto en los animales adultos como en los jóvenes), salvo por una disminución dosodependiente del número de plaquetas observada en algunas especies de primates con concentraciones séricas generalmente superiores a la exposición clínica máxima alcanzada en los ensayos clínicos pivotales. Las crías de macaco fueron más sensibles que los macacos adultos a estos efectos sobre las plaquetas. Además, en macacos de Java se observaron inflamación y hemorragia aguda en la zona de inyección, indicativos de una reacción inmunitaria local a la administración subcutánea repetida de una proteína heteróloga. No se han realizado estudios formales de poder cancerígeno con el omalizumab.

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

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

INCOMPATIBILIDADES

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

CONSERVACIÓN

Xolair debe conservarse en refrigeración a temperatura de entre 2 y 8 °C. No congelar. Conservar en el envase original protegido de la luz. El período de validez ya tiene en cuenta posibles fluctuaciones térmicas.

Véase la caja plegable.

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

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

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: Junio 2023

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

Departamento de Registro Farmacéutico

XOLAIR® (omalizumab)
75 mg, 150 mg, 300 mg, solución inyectable en jeringa
precargada

**Instrucciones de uso – Jeringa precargada con aguja fija
de calibre 27**

Fecha de entrada en vigor del IPL: 31 de octubre de 2022

N.º de referencia: No corresponde

Versión del documento: Última

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

Xolair®

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

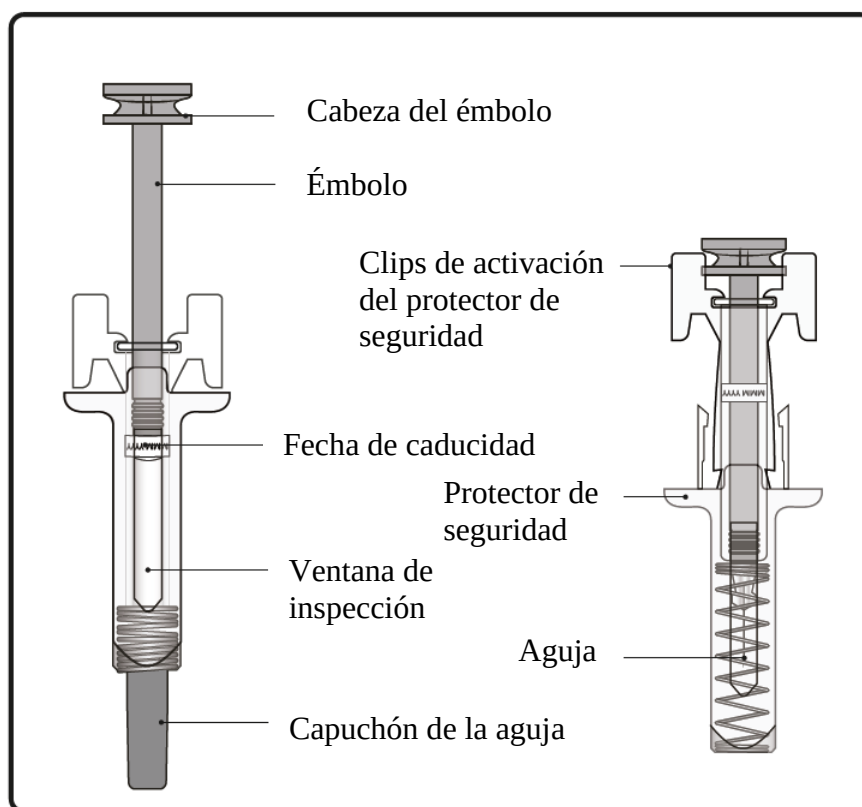
Instrucciones de uso y manipulación - Xolair, solución inyectable en jeringa precargada (jeringa precargada con aguja fija de calibre 27)

Estas «Instrucciones de uso» contienen información sobre cómo inyectar Xolair.

Si su médico decide que usted o su cuidador pueden administrar las inyecciones de Xolair en casa, asegúrese de que su médico o enfermero le enseñe a usted o a su cuidador cómo preparar e inyectar la jeringa precargada de Xolair antes de utilizarla por primera vez.

Los niños menores de 12 años no deben inyectarse Xolair ellos mismos, pero un cuidador que haya recibido la capacitación pertinente podrá aplicar inyecciones de Xolair si el médico lo considera apropiado.

Asegúrese de leer y comprender estas «Instrucciones de uso» antes de inyectar la jeringa precargada de Xolair. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.



Información importante que debe conocer antes de inyectar Xolair

- Xolair debe inyectarse únicamente por vía subcutánea (directamente en la capa grasa situada debajo de la piel).
- **No** use la jeringa precargada si el precinto del embalaje exterior o el precinto de la bandeja de plástico están rotos.
- **No** lo use si la jeringa precargada ha caído sobre una superficie dura o se ha caído tras retirar el capuchón de la aguja.

- **No** lo inyecte si la jeringa precargada se ha dejado sin refrigerar durante más de 48 horas en total. Deséchela (ver paso 12) y utilice una nueva jeringa precargada para su inyección.
- La jeringa precargada tiene un protector de seguridad que se activará para cubrir la aguja después de que finalice la inyección. El protector de seguridad ayudará a evitar que cualquier persona que manipule la jeringa precargada después de la inyección sufra lesiones por pinchazos con la aguja.
- **No** intente reutilizar ni desmontar la jeringa precargada.
- **No** tire del émbolo hacia atrás.

Conservación de Xolair

- Conservar en refrigeración (a una temperatura de entre 2 y 8 °C). La caja que contiene la jeringa precargada puede conservarse durante un total de 48 horas a temperatura ambiente (30 °C) antes de su uso. Si es necesario, puede volver a refrigerarse.
- **No** la congele.
- Conserve la jeringa precargada en el embalaje original para protegerla de la luz hasta el momento de usarla.
- Mantenga la jeringa precargada fuera de la vista y del alcance de los niños.

Tabla posológica

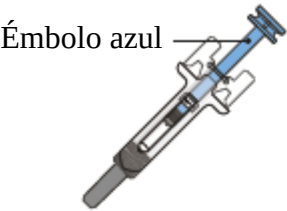
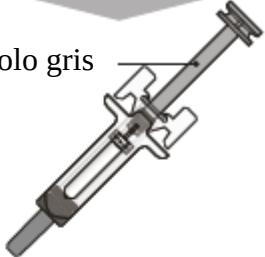
Las jeringas precargadas de Xolair están disponibles en 3 dosis farmacéuticas (una jeringa precargada en cada caja). Estas instrucciones son las mismas para las tres dosis farmacéuticas.

En función de la dosis que le haya recetado el médico, es posible que usted tenga que seleccionar más de una jeringa precargada e inyectar el contenido de todas ellas para alcanzar la dosis completa. La siguiente tabla posológica muestra la combinación de jeringas precargadas necesarias para administrar su dosis completa.



Importante: Si la dosis es para un niño menor de 12 años, se recomienda utilizar únicamente jeringas precargadas de color azul (75 mg) y púrpura (150 mg). Consulte la siguiente tabla posológica para conocer la combinación recomendada de jeringas precargadas para niños menores de 12 años.

Si tiene alguna duda sobre la tabla posológica, póngase en contacto con su médico.

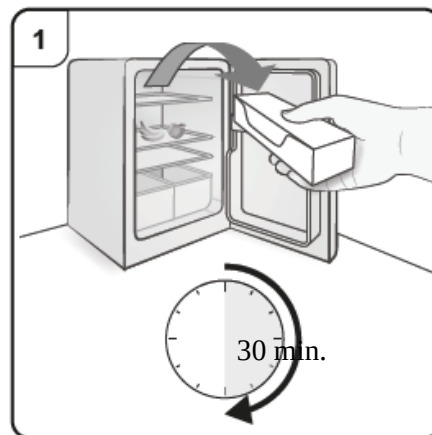
Xolair 75 mg jeringa precargada con un émbolo azul		Xolair 150 mg jeringa precargada con un émbolo púrpura		Xolair 300 mg jeringa precargada con un émbolo gris	
					
DOSIS	Jeringas precargadas	Azul 75 mg	Púrpura 150 mg	Gris 300 mg	
75 mg	1 azul				
150 mg	1 púrpura				
225 mg	1 azul + 1 púrpura				
300 mg (mayores de 12 años)	1 gris				
300 mg (niños menores de 12 años)	2 púrpuras				
375 mg (mayores de 12 años)	1 azul + 1 gris				
375 mg (niños menores de 12 años)	1 azul + 2 púrpuras				
450 mg (mayores de 12 años)	1 púrpura + 1 gris				
450 mg (niños menores de 12 años)	3 púrpuras				
525 mg (mayores de 12 años)	1 azul + 1 púrpura + 1 gris				
525 mg (niños menores de 12 años)	1 azul + 3 púrpuras				
600 mg (mayores de 12 años)	2 grises				
600 mg (niños menores de 12 años)	4 púrpuras				

Preparación para la inyección de Xolair

Paso 1. Llevar a temperatura ambiente

Saque de refrigeración la caja que contiene la jeringa precargada y **déjela reposar sin abrirla para que alcance la temperatura ambiente (mínimo 30 minutos)**.

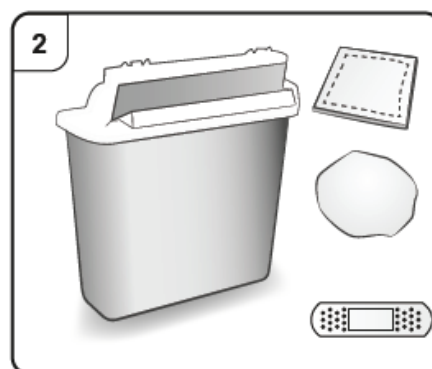
Nota: Si necesita más de una jeringa precargada (una jeringa precargada por caja) para administrar su dosis completa (ver Tabla posológica), saque de refrigeración todas las cajas al mismo tiempo.



Paso 2. Reunir el material necesario

Necesitará el siguiente material (no incluido en la caja):

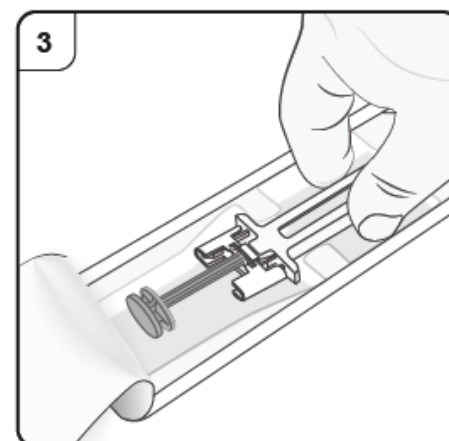
- Toallita empapada en alcohol
- Gasa o torunda de algodón
- Recipiente para objetos punzantes
- Esparadrapo adhesivo



Paso 3. Desembalar

Abra la bandeja de plástico quitando la cubierta. Retire la jeringa precargada sujetándola por la mitad como se muestra.

No retire el capuchón de la aguja hasta que esté listo para aplicar la inyección.



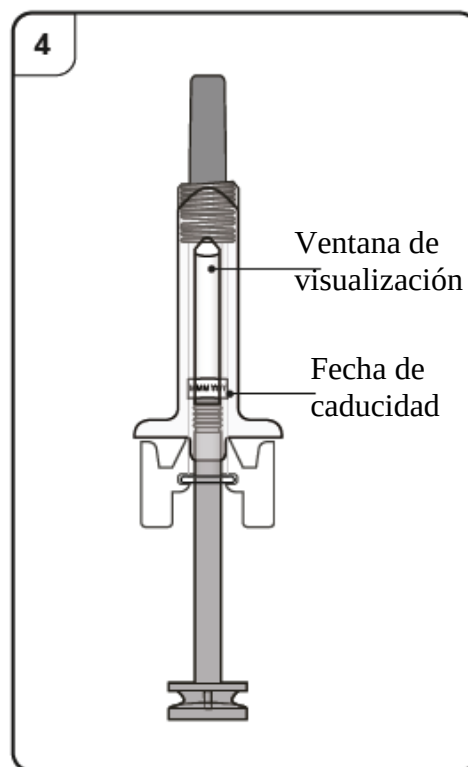
Paso 4. Inspeccionar la jeringa precargada

Mire a través de la ventana de visualización de la jeringa precargada.

El líquido del interior debe ser límpido o levemente turbio, y puede ser incoloro o levemente amarillo-parduzco. Es posible que vea burbujas de aire, pero eso es normal. No intente eliminar el aire.

- **No** utilice la jeringa precargada si el líquido contiene partículas o si el líquido se ve claramente turbio o claramente marrón.
- **No** utilice la jeringa precargada si parece dañada o si hubo una fuga de líquido.
- **No** utilice la jeringa precargada después de la fecha de caducidad (EXP), que está impresa en la etiqueta de la jeringa precargada y en la caja.

Ante cualquiera de estos casos, póngase en contacto con su médico, enfermero o farmacéutico.

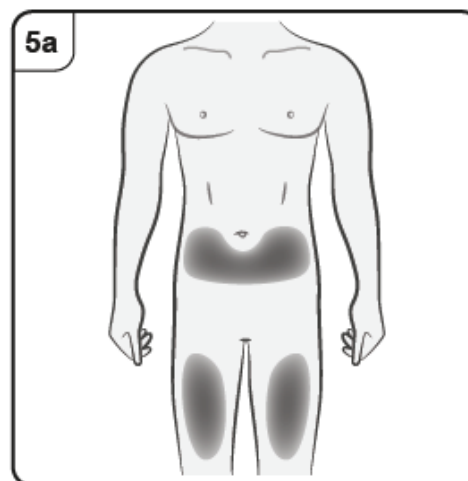


Paso 5. Elegir el lugar de la inyección

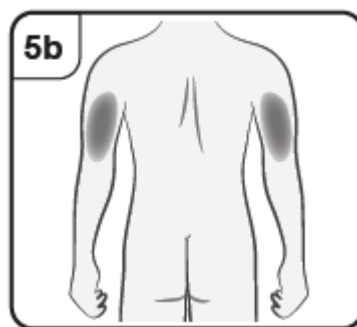
Debe aplicar la inyección en la parte delantera de los muslos o en la zona inferior del abdomen, pero no a menos de 5 cm del ombligo.

No aplique la inyección en zonas de piel sensibles, contusionadas, enrojecidas, escamosas o duras, ni en zonas con cicatrices o estrías.

Nota: Si necesita más de una jeringa precargada para administrar su dosis completa, asegúrese de que las inyecciones están separadas al menos 2 cm.



Si el cuidador, el médico o el enfermero aplica la inyección, también puede ponerse en la parte superior externa del brazo.



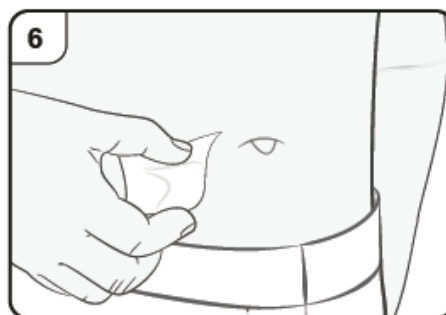
Inyección con Xolair

Paso 6. Limpiar el lugar de la inyección

Límpiese las manos.

Desinfecte el lugar de la inyección con una toallita empapada en alcohol. Deje secar la zona antes de aplicar la inyección.

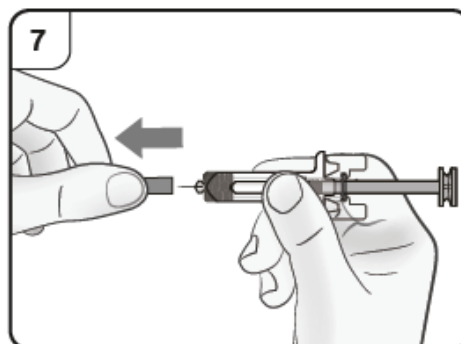
No toque ni sople la piel limpia antes de la inyección.



Paso 7. Retirar el capuchón de la aguja

Tire firmemente sin doblar la aguja para retirar el capuchón de la jeringa precargada. Puede que observe una gota de producto en la punta de la aguja. Esto es normal.

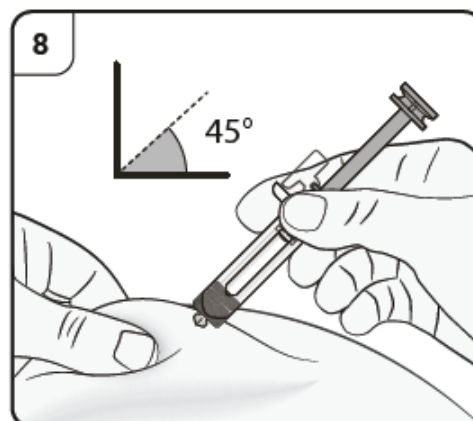
No vuelva a colocar el capuchón de la aguja. Deseche el capuchón de la aguja.



Paso 8. Insertar la aguja

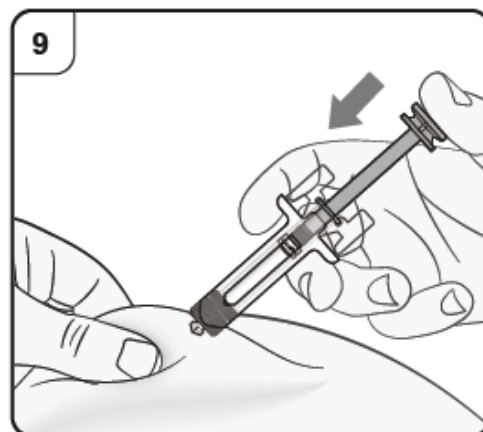
Pellizque suavemente la piel en el lugar de la inyección y no la suelte mientras dure la inyección. Con la otra mano introduzca la aguja en la piel con un ángulo de aproximadamente 45 grados como se muestra.

No presione el émbolo mientras introduce la aguja.



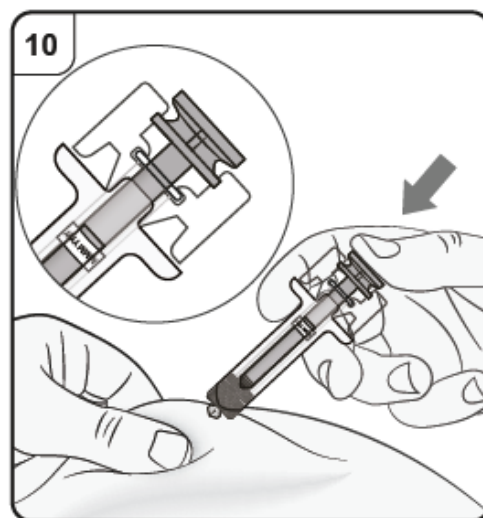
Paso 9. Iniciar la inyección

Continúe pellizcando la piel. Presione lentamente el émbolo **hasta llegar al tope**. De esta forma se garantiza la inyección de la dosis completa.



Paso 10. Completar la inyección

Confirme que la cabeza del émbolo se encuentra entre los clips de activación del protector de seguridad, tal y como se muestra. De esta forma se garantiza que el protector de seguridad se haya activado y cubrirá la aguja una vez finalizada la inyección.

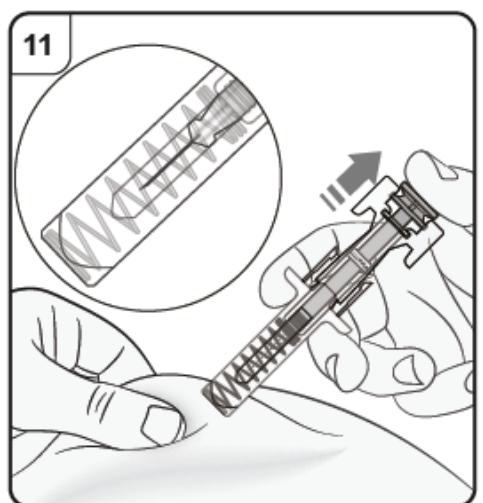


Paso 11. Soltar el émbolo

Manteniendo la jeringa precargada en el lugar de inyección, suelte lentamente el émbolo hasta que la aguja quede cubierta por el protector de seguridad. Retire la jeringa precargada del lugar de la inyección y deje de pellizcar la piel.

Es posible que haya un poco de sangre en el lugar de la inyección. Puede presionar con una gasa o torunda de algodón el lugar de la inyección hasta que el sangrado se detenga. **No** frote el lugar de la inyección. Si es necesario, cubra el lugar de la inyección con un pequeño trozo de esparadrapo adhesivo.

Nota: Si necesita más de una jeringa precargada para administrar su dosis completa, deseche la jeringa precargada usada tal y como se describe en el paso 12.



Repita del paso 2 al paso 12 con todas las jeringas precargadas necesarias para administrar la dosis completa.

Aplice las inyecciones una inmediatamente después de otra.

Asegúrese de que la separación entre inyecciones sea de al menos 2 cm.

Después de la inyección

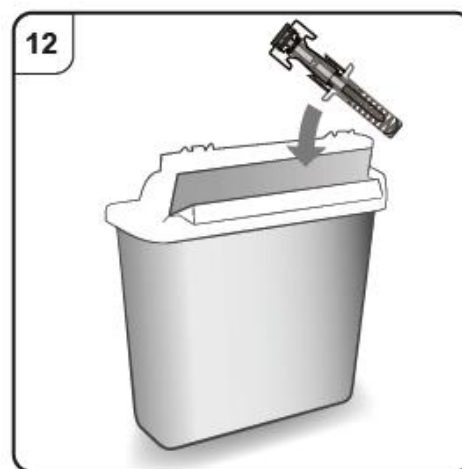
Paso 12. Desechar la jeringa precargada

Deposite la jeringa precargada usada en un recipiente para objetos punzantes (es decir, en un recipiente resistente a la punción y con tapa, u otro similar) inmediatamente después de su uso.

No tire la jeringa precargada a la basura doméstica.

No intente volver a colocar el capuchón de la aguja en la jeringa.

Pregunte a su médico o farmacéutico cómo desechar correctamente el recipiente para objetos punzantes. Es posible que exista una normativa local al respecto.



Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional: IFU2-CDSv4.1-20221026

Instrucciones de uso

Información publicada en: Octubre de 2022

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

Departamento de Registro Farmacéutico

XOLAIR® (omalizumab)
75 mg, 150 mg, 300 mg, solución inyectable en pluma
precargada

Instrucciones de uso – Pluma precargada

Fecha de entrada en vigor del IPL: 31 de octubre de 2022

N.º de referencia: No corresponde

Versión del documento: Última

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

Xolair®

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

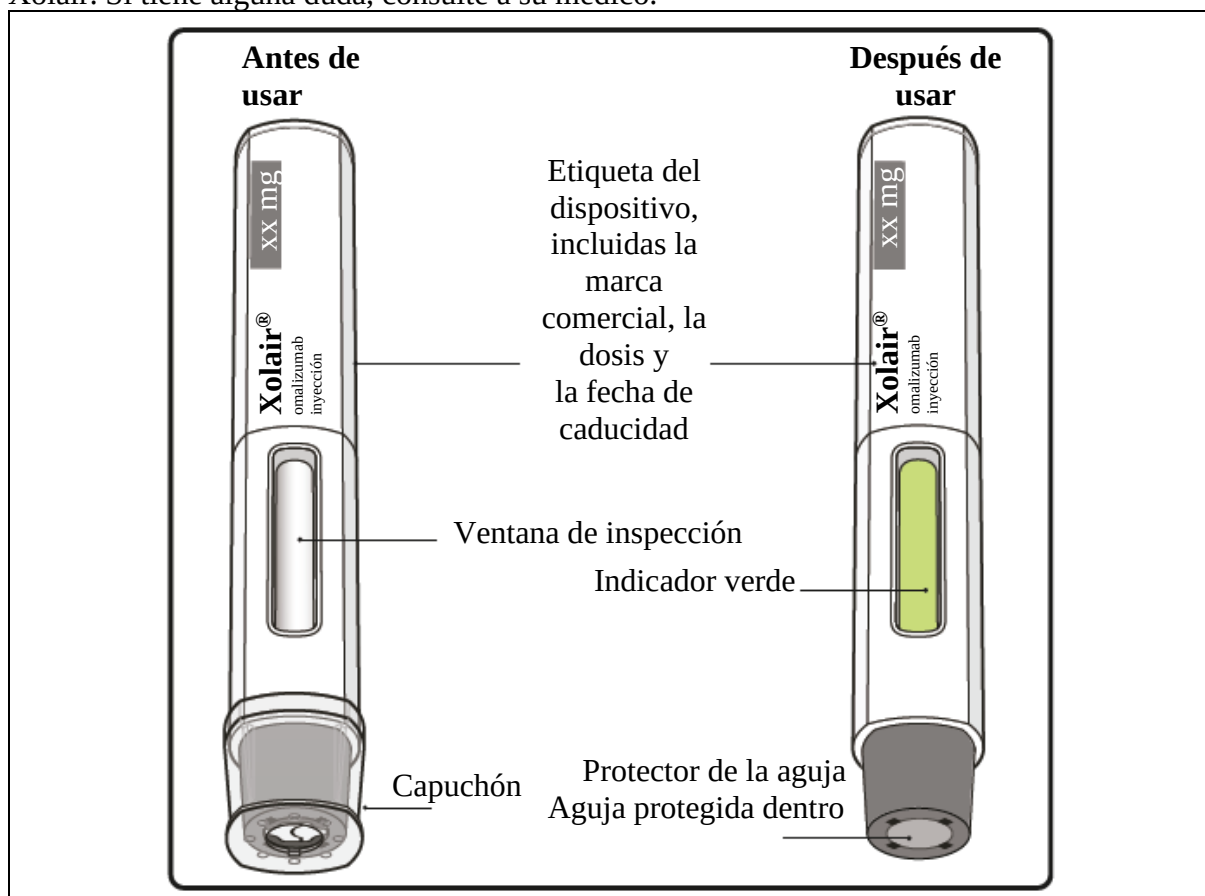
Instrucciones de uso y manipulación: Xolair, solución inyectable en pluma precargada

Estas «Instrucciones de uso» contienen información sobre cómo inyectar Xolair.

Si su médico decide que usted o su cuidador pueden administrar las inyecciones de Xolair en casa, asegúrese de que su médico o enfermero le enseñe a usted o a su cuidador cómo preparar e inyectar la pluma de Xolair antes de utilizarla por primera vez.

Esta pluma de Xolair está indicada para pacientes mayores de 12 años.

Asegúrese de leer y comprender estas «Instrucciones de uso» antes de inyectar la pluma de Xolair. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.



Información importante que debe conocer antes de inyectar Xolair

- Xolair debe inyectarse únicamente por vía subcutánea (directamente en la capa grasa situada debajo de la piel).
- **No** utilice la pluma si el precinto del embalaje exterior está roto.
- **No** use la pluma si se ha caído después de quitar el capuchón.
- **No** lo inyecte si la pluma se ha dejado sin refrigerar durante más de 48 horas en total. Deséchela (ver paso 13) y utilice una nueva pluma para su inyección.

- **No** toque ni presione el protector de la aguja, ya que podría lesionarse. Tocar o presionar el protector de la aguja podría causar una lesión por pinchazo.
- **No** intente reutilizar ni desmontar la pluma.
- **No** intente volver a colocar el capuchón una vez que se ha retirado.

Conservación de Xolair

- Conservar en refrigeración (a una temperatura de entre 2 y 8 °C). La caja que contiene la pluma puede conservarse durante un total de 48 horas a temperatura ambiente (30 °C) antes de su uso. Si es necesario, puede volver a refrigerarse.
- **No** la congele.
- Conserve la pluma en el embalaje original para protegerla de la luz hasta el momento de usarla.
- Mantenga la pluma fuera de la vista y del alcance de los niños.

Tabla posológica

Las plumas de Xolair están disponibles en 3 dosis farmacéuticas (una pluma en cada caja). Estas instrucciones son las mismas para las tres dosis farmacéuticas.

En función de la dosis que le haya recetado el médico, es posible que usted tenga que seleccionar más de una pluma e inyectar el contenido de todas ellas para alcanzar la dosis completa. La siguiente tabla posológica muestra la combinación de plumas necesarias para administrar su dosis completa.

Si tiene alguna duda sobre la tabla posológica, póngase en contacto con su médico.

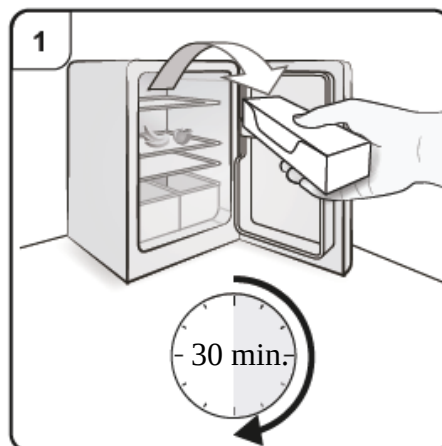
Xolair 75 mg pluma con protector de aguja azul		Xolair 150 mg pluma con protector de aguja púrpura		Xolair 300 mg pluma con protector de aguja gris	
Protector de la aguja azul 		Protector de la aguja morado 		Protector de la aguja gris 	
Dosis	Número de plumas necesarias para la dosis	Azul 75 mg	Púrpura 150 mg	Gris 300 mg	
75 mg	1 azul				
150 mg	1 púrpura				
225 mg	1 azul + 1 púrpura				
300 mg	1 gris				
375 mg	1 azul + 1 gris				
450 mg	1 púrpura + 1 gris				
525 mg	1 azul + 1 púrpura + 1 gris				
600 mg	1 gris + 1 gris				

Preparación para la inyección de Xolair

Paso 1. Llevar a temperatura ambiente

Saque de refrigeración la caja que contiene la pluma y **déjela reposar sin abrirla para que alcance la temperatura ambiente (mínimo 30 minutos)**.

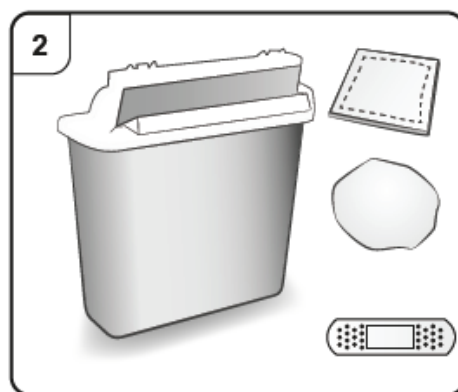
Nota: Si necesita más de una pluma (una pluma por caja) para administrar su dosis completa (ver Tabla posológica), saque de refrigeración todas las cajas al mismo tiempo.



Paso 2. Reunir otro material necesario

Necesitará el siguiente material (no incluido en la caja):

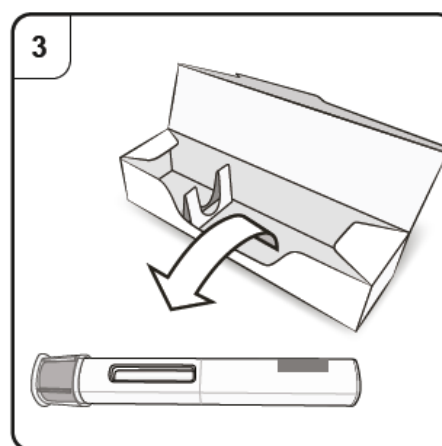
- Toallita empapada en alcohol
- Gasa o torunda de algodón
- Recipiente para objetos punzantes
- Esparadrapo adhesivo



Paso 3. Desembalar

Saque la pluma del embalaje exterior.

No retire el capuchón hasta que esté listo para aplicar la inyección.



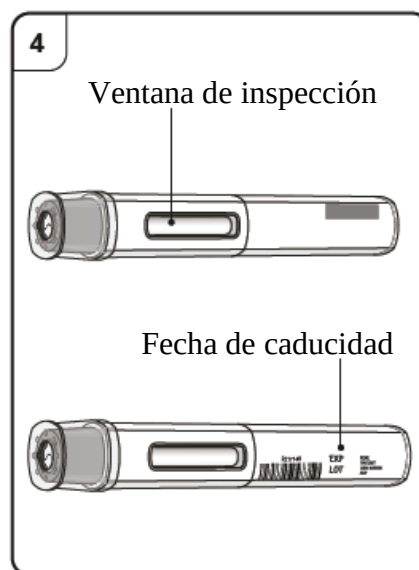
Paso 4. Inspeccionar la pluma

Mire a través de la ventana de inspección de la pluma.

El líquido del interior debe ser límpido o levemente turbio, y puede ser incoloro o levemente amarillo-parduzco. Es posible que vea burbujas de aire, pero eso es normal.

- **No** utilice la pluma si el líquido contiene partículas o si el líquido se ve claramente turbio o claramente marrón.
- **No** utilice la pluma si parece estar dañada.
- **No** utilice la pluma después de la fecha de caducidad (EXP), que está impresa en la etiqueta de la pluma y en la caja.

Ante cualquiera de estos casos, póngase en contacto con su médico, enfermero o farmacéutico.

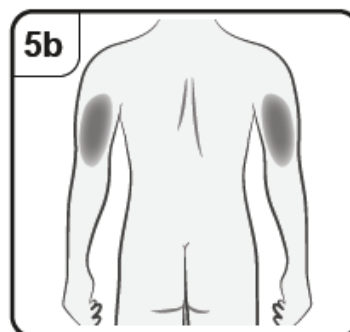
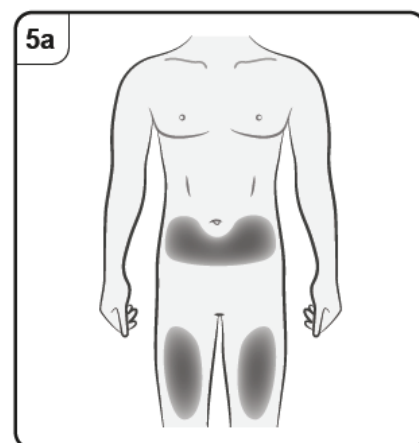


Paso 5. Elegir el lugar de la inyección

Debe aplicar la inyección en la parte delantera de los muslos o en la zona inferior del abdomen, pero no a menos de 5 cm del ombligo.

No aplique la inyección en zonas de piel sensibles, contusionadas, enrojecidas, escamosas o duras, ni en zonas con cicatrices o estrías.

Nota: Si necesita más de una pluma para administrar su dosis completa, asegúrese de que las inyecciones están separadas al menos 2 cm.



Si el cuidador, el médico o el enfermero aplica la inyección, también puede ponerse en la parte superior externa del brazo.

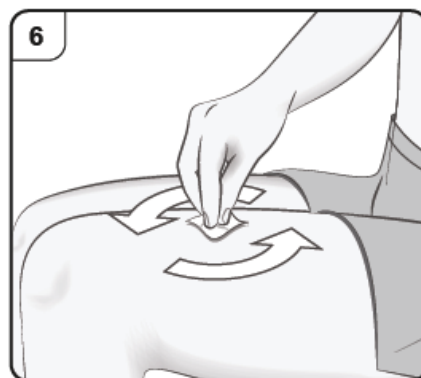
Inyección con Xolair

Paso 6. Limpiar el lugar de la inyección

Límpiese las manos.

Desinfecte el lugar de la inyección con una toallita empapada en alcohol. Deje secar la zona antes de aplicar la inyección.

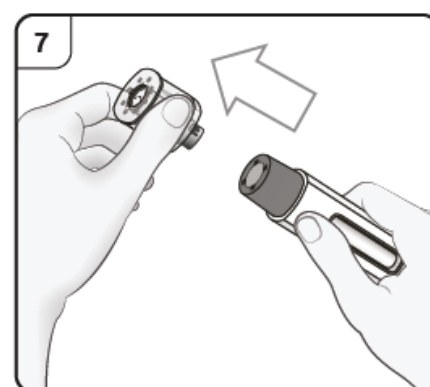
No toque ni sople la piel limpia antes de la inyección.



Paso 7. Retirar el capuchón

Tire del capuchón sin doblar la aguja en el sentido de la flecha.

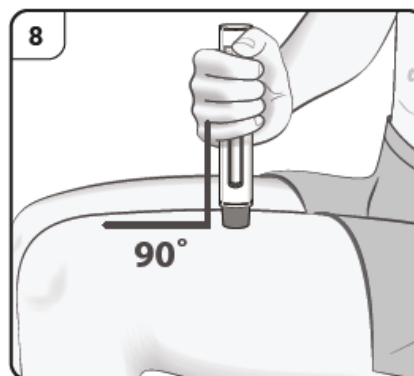
No vuelva a colocar el capuchón. Deseche el capuchón.



Paso 8. Colocar la pluma

Sujete la pluma cómodamente **con el protector de la aguja directamente contra la piel.**

La pluma debe colocarse en un ángulo de 90° con respecto a la piel, tal y como se muestra.

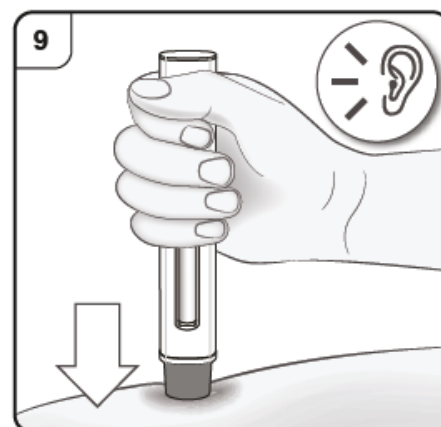


Paso 9. Iniciar la inyección

Presione y mantenga la pluma firmemente contra la piel. Preste atención al **1.º clic**, que indica el inicio de la inyección.

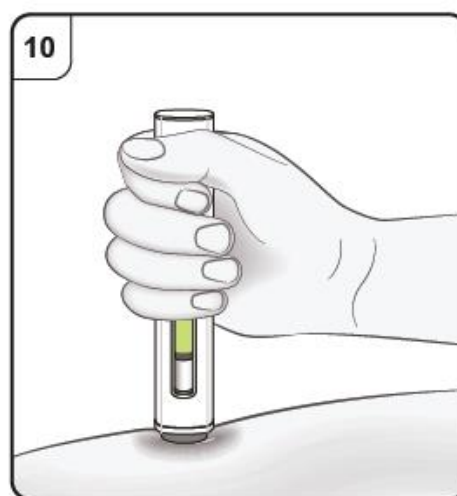


Esté pendiente de oír un «clic».



Paso 10. Seguir la progresión de la inyección

Mantenga la pluma firmemente presionada contra la piel. El indicador verde muestra el progreso de la inyección.



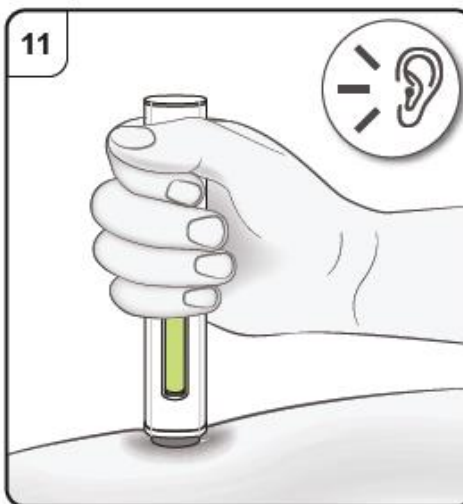
Paso 11. Completar la inyección

Esté pendiente de oír un 2.º clic. Esto indica que la inyección **casi** ha acabado.

Mantenga la pluma en su lugar hasta que el indicador verde haya dejado de moverse para asegurarse de que la inyección ha finalizado. Retire la pluma de la piel. El protector de la aguja cubre automáticamente la aguja. En este momento la inyección sí ha acabado.



Esté pendiente de oír un «clic».



Después de la inyección

Paso 12. Comprobar el indicador verde

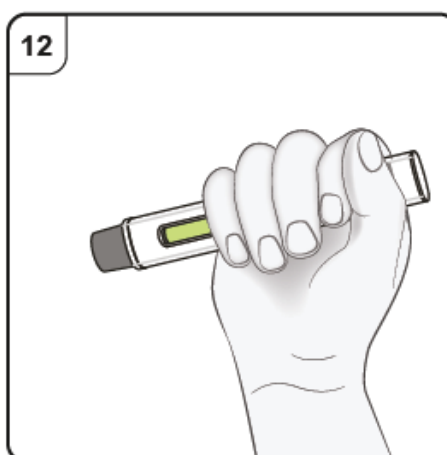
Si el indicador verde no ha llenado completamente la ventana de inspección, póngase en contacto con su médico o enfermero.

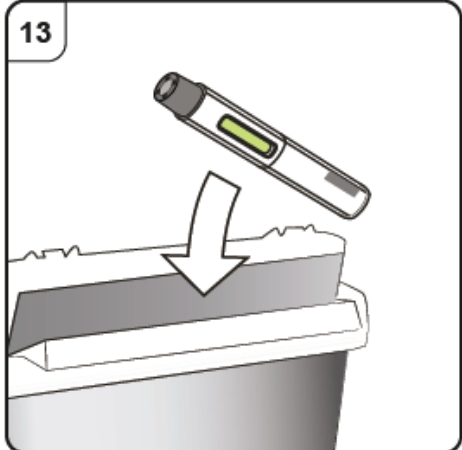
Es posible que haya un poco de sangre en el lugar de la inyección.

Puede presionar con una gasa o torunda de algodón el lugar de la inyección hasta que el sangrado se detenga.

No frote el lugar de la inyección. Si es necesario, cubra el lugar de la inyección con un pequeño trozo de esparadrapo adhesivo.

Nota: Si necesita más de una pluma para administrar su dosis completa, deseche la pluma usada tal y como se describe en el paso 13.



Repita del paso 2 al paso 13 con todas las plumas necesarias para administrar la dosis completa. Aplique las inyecciones una inmediatamente después de otra. Asegúrese de que la separación entre inyecciones sea de al menos 2 cm.	
Paso 13. Desechar la pluma Deposite la pluma usada en un recipiente para objetos punzantes (es decir, en un recipiente resistente a la punción y con tapa, u otro similar) inmediatamente después de su uso. No tire la pluma a la basura doméstica. Pregunte a su médico o farmacéutico cómo desechar correctamente el recipiente para objetos punzantes. Es posible que exista una normativa local al respecto.	

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional: IFU3-CDSv4.1-20221026

Instrucciones de uso

Información publicada en: Octubre de 2022

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

Departamento de Registro Farmacéutico

XOLAIR® (omalizumab)

75 mg, 150 mg, 300 mg, solución inyectable en jeringa
precargada

**Instrucciones de uso – Jeringa precargada con aguja fija
de calibre 26**

Fecha de entrada en 31 de octubre de 2022
vigor del IPL:

N.º de referencia: 2022-PSB/GLC-1296-s

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis
Confidencial

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

Xolair®

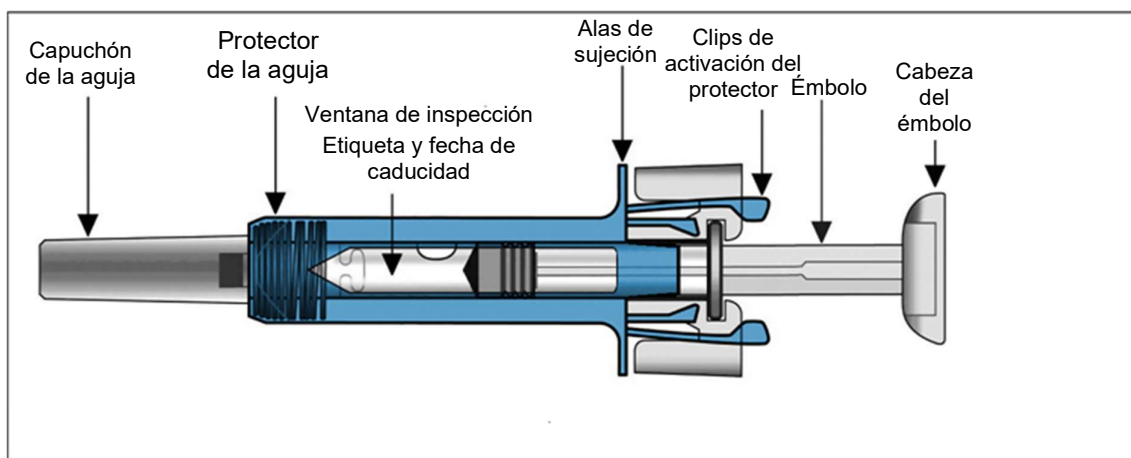
INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Instrucciones de uso y manipulación - Xolair, solución inyectable en jeringa precargada (jeringa precargada con aguja fija de calibre 26)

Lea detenidamente TODAS las instrucciones antes de inyectar el medicamento. Si el médico decide que usted o un cuidador podrían aplicar las inyecciones de Xolair en el domicilio, tendrán que recibir capacitación del médico, la enfermera o el farmacéutico antes de aplicar la inyección. Los niños de 6 a menos de 12 años no deben inyectarse Xolair ellos solos, pero un cuidador que haya recibido la capacitación pertinente podrá aplicarles la inyección de Xolair si el médico lo considera apropiado. La caja contiene jeringas precargadas de Xolair selladas individualmente dentro de una bandeja de plástico.

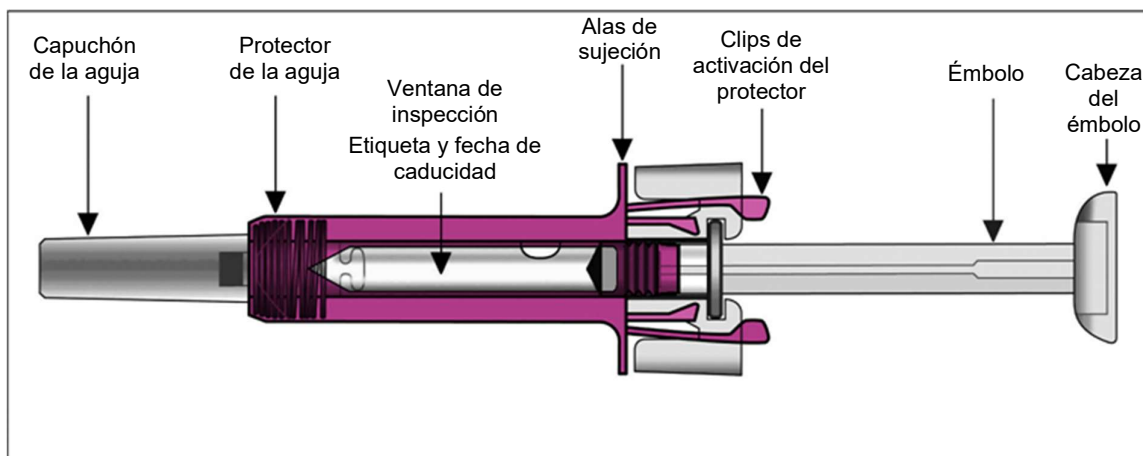
Las jeringas precargadas de Xolair se presentan en dos dosis farmacéuticas: 75 y 150 mg. En la farmacia le entregarán una de ellas o ambas.

Jeringa precargada de Xolair 75 mg



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

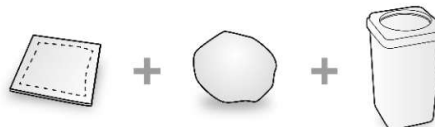
Jeringa precargada de Xolair 150 mg



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

Otro material necesario para la inyección:

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



Información importante de seguridad

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

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

Conservación de las jeringas precargadas de Xolair

- Conserve este medicamento sellado dentro de su caja externa para protegerlo de la luz. Consérvelo en el refrigerador a una temperatura de entre 2 y 8 °C. NO LO CONGELE.
- Recuerde sacar la jeringa del refrigerador y deje que alcance la temperatura ambiente (25 °C) antes de prepararla para la inyección (aproximadamente 30 minutos). Deje la jeringa dentro de la caja para protegerla de la luz. Si fuera necesario, se puede volver a refrigerar el producto para usarlo posteriormente. La jeringa sin usar no debe estar a temperatura ambiente (25 °C) más de 4 horas.
- No utilice la jeringa después de la fecha de caducidad indicada en la caja externa o en la etiqueta de la jeringa. Si el producto ha caducado, devuélvalo entero dentro de su envase a la farmacia.

Lugar de la inyección

El lugar de inyección es el sitio del cuerpo donde usted aplicará la inyección.

- El lugar recomendado es la cara anterior de los muslos. También se puede inyectar el producto en la parte inferior del abdomen, pero **no** en un radio de 5 cm en torno al ombligo.
- Si debe aplicar más de una inyección para administrar toda la dosis, elija una zona diferente para cada inyección.
- No inyecte el producto en ninguna zona cutánea que sea dolorosa a la palpación o que esté magullada, enrojecida o dura. Evite las zonas con cicatrices o estrías.

Si quien pone la inyección es el cuidador, entonces también se puede usar la cara lateral de los brazos.

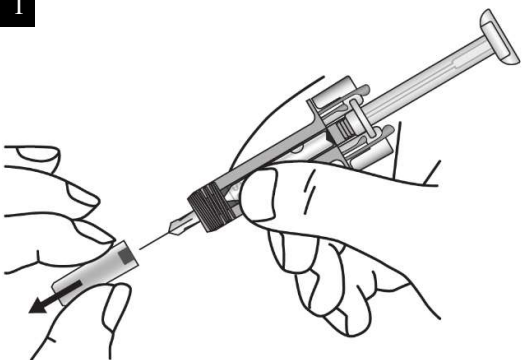
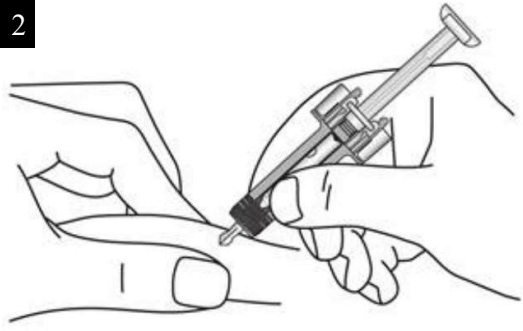
Preparación de la jeringa precargada de Xolair para su utilización

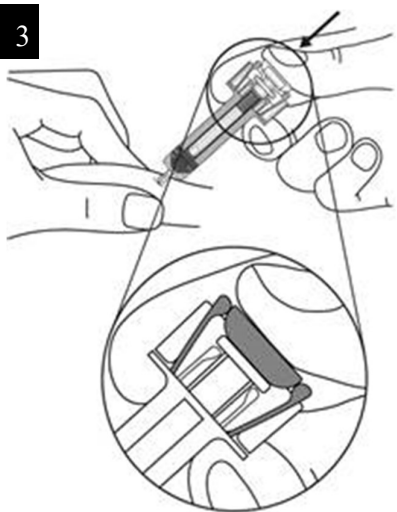
Nota: En función de la dosis que le haya recetado el médico, es posible que usted tenga que preparar más de una jeringa precargada e inyectar el contenido de todas ellas. En la tabla que figura a continuación se ofrecen ejemplos de la cantidad de inyecciones de cada dosis farmacéutica que se necesitarán para una dosis determinada:

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

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

Modo de empleo de las jeringas precargadas de Xolair

1 	Retire de la jeringa con cuidado el capuchón de la aguja y deséchelo. Puede que observe una gota de producto en la punta de la aguja. Esto es normal.
2 	Pellizque suavemente la piel en el lugar de la inyección e inserte la aguja como muestra la imagen. Introduzca la aguja por completo para garantizar que se administre todo el medicamento.

3 	Sostenga la jeringa como se muestra. Presione lentamente el émbolo hasta el fondo de forma que la cabeza del émbolo quede totalmente encajada entre los clips de activación del protector.
4 	Sin soltar el émbolo, saque cuidadosamente la aguja del lugar de la inyección.
5 	Suelte el émbolo lentamente y deje que el protector cubra automáticamente la aguja expuesta. Es posible que haya un poco de sangre en el lugar de la inyección. Con una gasa o torunda de algodón, presione durante 30 segundos sobre el lugar de la inyección. No frote el lugar de la inyección. Si fuera necesario, cúbralo con un pequeño apósito adhesivo.

Instrucciones de eliminación

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

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

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

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional: IFU1-CDSv4.1-20221026

Instrucciones de uso

Información publicada en: Octubre de 2022

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza