

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xolair 150 mg solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Asma alérgica

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

El tratamiento con Xolair deberá ser considerado únicamente para pacientes con asma mediada de forma convincente por IgE (inmunoglobulina E) (ver sección 4.2).

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad)

Xolair está indicado para mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes con asma alérgica grave persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad *in vitro* a aeroalergenos perennes y con función pulmonar reducida ($FEV_1 < 80\%$) así como, síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar corticosteroides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista beta2 inhalado de larga duración.

Niños (6 a <12 años de edad)

Xolair está indicado para mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes con asma alérgica grave persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad *in vitro* a aeroalergenos perennes y síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar corticosteroides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista beta2 inhalado de larga duración.

Urticaria crónica espontánea (UCE)

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Asma alérgica

Posología

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

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

Ver Tabla 1 de conversión y Tablas 2 y 3 para la determinación de dosis en adultos, adolescentes y niños (de 6 a <12 años).

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

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

Tabla 1: Conversión de la dosis al número de jeringas, número de inyecciones y volumen de inyección total para cada administración

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

Tabla 2: ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS. Dosis de Xolair (miligramos por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

Tabla 3: ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS. Dosis de Xolair (miligramos por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS VER TABLA 2									
>100-200										
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225				375	450	450	525	
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	NO ADMINISTRAR – no se dispone de datos para la recomendación de dosis				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Duración del tratamiento, monitorización y ajuste de dosis

Xolair está indicado para tratamiento a largo plazo. Los ensayos clínicos han demostrado que son necesarias un mínimo de 12-16 semanas para que el tratamiento con Xolair demuestre efectividad. A las 16 semanas de iniciar el tratamiento con Xolair, los pacientes deberán ser evaluados por su médico con respecto a la efectividad del tratamiento antes de administrar inyecciones posteriores. La decisión de continuar con Xolair tras las 16 semanas, o en ocasiones posteriores, debe estar basada en si se observa una notable mejoría en el control global del asma (ver sección 5.1; Valoración global del médico con respecto a la efectividad del tratamiento).

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

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

Urticaria crónica espontánea (UCE)

Posología

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea cada cuatro semanas.

Se recomienda a los prescriptores que reevalúen periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.

La experiencia en ensayos clínicos del tratamiento a largo plazo durante más de 6 meses en esta indicación es limitada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años)

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

Insuficiencia renal o hepática

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

Población pediátrica

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

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

Forma de administración

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

Las inyecciones se administran vía subcutánea en la región deltoidea del brazo. Si por alguna razón no pueden administrarse en esta zona, podrán administrarse alternativamente en el muslo.

Existe experiencia limitada con respecto a la autoadministración de Xolair. Por lo tanto, está previsto que el tratamiento sea administrado únicamente por el profesional sanitario.

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

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

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

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

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

Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones alérgicas tipo I

Pueden producirse reacciones alérgicas tipo I locales o sistémicas, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico durante el tratamiento con omalizumab, incluso con inicio tras un tratamiento de larga duración. La mayoría de estas reacciones se produjeron durante las 2 horas posteriores a la primera y siguientes inyecciones de Xolair, pero algunas se iniciaron pasadas las 2 horas e incluso pasadas 24 horas tras la inyección. Por lo tanto, se deberán tener siempre disponibles medicamentos para el tratamiento inmediato de reacciones anafilácticas tras la administración de Xolair. Se deberá informar al paciente de que estas reacciones son posibles y que si se producen deberán solicitar atención médica de inmediato. Un antecedente de anafilaxia no asociado a omalizumab puede suponer un factor de riesgo de sufrir una reacción anafiláctica tras la administración de Xolair.

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

Enfermedad del suero

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

Síndrome de Churg-Strauss y síndrome hipereosinofílico

Los pacientes con asma grave pueden presentar raramente síndrome hipereosinofílico sistémico o vasculitis granulomatosa eosinofílica alérgica (Síndrome de Churg-Strauss), los cuales son normalmente tratados con corticosteroides sistémicos.

En raras ocasiones, los pacientes en tratamiento con medicamentos antiasmáticos, incluyendo omalizumab, pueden presentar o desarrollar eosinofilia sistémica y vasculitis. Estas reacciones están normalmente asociadas con la reducción del tratamiento con corticosteroides orales.

En estos pacientes, los médicos deberán estar alerta ante el desarrollo de eosinofilia importante, rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, anomalías en el seno paranasal, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía.

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

Infecciones parasitarias (helmínticos)

Las IgE pueden estar involucradas en la respuesta inmunológica a algunas infecciones helmínticas. En pacientes con un elevado riesgo crónico de infección helmíntica, un ensayo controlado con placebo en pacientes alérgicos demostró un ligero incremento en la proporción de infección con omalizumab, aunque no se modificó el curso, gravedad y respuesta al tratamiento de la infección. La proporción de infección helmíntica en el programa clínico global, el cual no fue diseñado para detectar este tipo de

infecciones, fue inferior a 1 en 1.000 pacientes. Sin embargo, deberá garantizarse precaución en pacientes con elevado riesgo de infección helmíntica, en particular cuando viajen a zonas donde las infecciones helmínticas son endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, deberá considerarse la interrupción del tratamiento con Xolair.

Personas sensibles al látex

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dado que las IgE pueden estar relacionadas con la respuesta inmunológica a algunas infecciones por helmínticos, Xolair puede reducir indirectamente la eficacia de medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones helmínticas o por otros parásitos (ver sección 4.4).

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

Asma alérgica

En los ensayos clínicos Xolair se utilizó frecuentemente asociado a corticosteroides inhalados y orales, beta agonistas inhalados de corta y larga duración, antagonistas de los leucotrienos, teofilinas y antihistamínicos orales. No hubo indicios de que estos medicamentos utilizados habitualmente como antiasmáticos puedan afectar a la seguridad de Xolair. Se dispone de datos limitados sobre el uso de Xolair en combinación con inmunoterapia específica (terapia de hiposensibilización). En un ensayo clínico donde Xolair se administró conjuntamente con inmunoterapia, se observó que la seguridad y eficacia de Xolair en combinación con inmunoterapia específica, no fue diferente a la de Xolair solo.

Urticaria crónica espontánea (UCE)

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

Población pediátrica

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de omalizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Omalizumab atraviesa la barrera placentaria y se desconoce el daño potencial sobre el feto. Omalizumab se ha asociado con descensos de las plaquetas sanguíneas, dependientes de la edad en primates no humanos, con una sensibilidad relativamente superior en animales jóvenes (ver sección 5.3). Xolair no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si omalizumab se excreta en la leche materna. Los datos disponibles en primates no humanos muestran que omalizumab se excreta en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Omalizumab no se debe administrar durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos de fertilidad en humanos para omalizumab. En estudios de fertilidad no clínicos diseñados específicamente en primates no humanos, incluidos los estudios de apareamiento, no se observó empeoramiento de la fertilidad en machos o hembras tras dosis repetidas con omalizumab de hasta 75 mg/kg. Además, no se observaron efectos genotóxicos en estudios separados no clínicos de genotoxicidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Asma alérgica

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 4: Reacciones adversas en asma alérgica

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Faringitis
Raras	Infección parasitaria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
No conocida	Trombocitopenia idiopática, incluyendo casos graves
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	Reacción anafiláctica, otros procesos alérgicos graves, desarrollo de anticuerpos frente a omalizumab
No conocida	Enfermedad del suero que puede cursar con fiebre y linfadenopatía
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea*
Poco frecuentes	Síncope, parestesia, somnolencia, mareo
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Hipotensión postural, rubor
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Broncoespasmo alérgico, tos
Raras	Laringoedema
No conocida	Vasculitis granulomatosa alérgica (es decir, síndrome de Churg

	Strauss)
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal superior**
Poco frecuentes	Signos y síntomas dispépticos, diarrea, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Fotosensibilidad, urticaria, rash, prurito
Raras	Angioedema
No conocida	Alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Raras	Lupus eritematoso sistémico (LES)
No conocidas	Artralgia, mialgia, tumefacción de las articulaciones
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Pirexia**
Frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección tales como tumefacción, eritema, dolor, prurito
Poco frecuentes	Enfermedad pseudo-gripal, brazos hinchados, incremento de peso, fatiga

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

** : En niños de 6 a <12 años de edad

Urticaria crónica espontánea (UCE)

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

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

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

12-Semanas	Ensayos con omalizumab 1, 2 y 3 agrupados		Categoría de frecuencia
	Placebo N=242	300 mg N=412	
Infecciones e infestaciones			
Sinusitis	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Reacción en el lugar de la inyección*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Frecuente

24-Semanas	Ensayos con omalizumab 1 y 3 agrupados		Categoría de frecuencia
	Placebo N=163	300 mg N=333	
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías altas del tracto respiratorio	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Frecuente

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en relación a las indicaciones de asma alérgica y UCE

No se han obtenido datos relevantes en los ensayos clínicos en UCE que requiriesen una modificación de las secciones siguientes.

Trastornos del sistema inmunológico

Para mayor información, ver sección 4.4.

Anafilaxia

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

Efectos tromboembólicos arteriales (ETA)

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

Plaquetas

En los ensayos clínicos, pocos pacientes presentaron recuentos de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo normal de laboratorio. Ninguno de estos cambios se asoció con episodios

hemorrágicos o con una disminución de la hemoglobina. En los seres humanos (pacientes a partir de 6 años de edad), a diferencia de los primates no humanos, no se ha observado ningún patrón de disminución persistente en el recuento de plaquetas (ver sección 5.3), aunque se han notificado casos aislados de trombocitopenia idiopática, incluyendo casos graves, en la fase de postcomercialización.

Infecciones parasitarias

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

Lupus eritematoso sistémico

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado del ADN recombinante que se une selectivamente a la inmunoglobulina E humana (IgE). El anticuerpo es una IgG1 kappa que contiene regiones de estructura humana con regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo de origen murino que se une a la IgE.

Asma alérgica

Mecanismo de acción

Omalizumab se une a la IgE y previene la unión de ésta al FcεRI (receptor de IgE de alta afinidad) en basófilos y mastocitos, reduciendo así la cantidad de IgE libre disponible para desencadenar la cascada alérgica. El tratamiento de pacientes atópicos con omalizumab dio como resultado una disminución acentuada de los receptores FcεRI en los basófilos.

Efectos farmacodinámicos

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

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

Urticaria crónica espontánea (UCE)

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad en asma alérgica

Adultos y adolescentes ≥ 12 años de edad

La eficacia y seguridad de Xolair se demostró en un ensayo doble ciego controlado con placebo de 28 semanas (estudio 1) en el que participaron 419 pacientes con asma alérgica grave, de edades comprendidas entre los 12 y 79 años, con función pulmonar reducida (FEV₁ 40-80% del valor teórico) y un pobre control de los síntomas del asma a pesar de recibir dosis elevadas de corticosteroides inhalados y un agonista beta2 de larga duración. Los pacientes escogidos habían sufrido exacerbaciones asmáticas múltiples habiendo necesitado tratamiento con corticosteroides sistémicos o habiendo sido hospitalizados o atendidos de urgencia debido a una exacerbación asmática grave en el pasado año a pesar del tratamiento continuo con dosis elevadas de corticosteroides inhalados y un agonista beta2 de larga duración. Se administró Xolair vía subcutánea o placebo como tratamiento adicional a >1.000 microgramos de dipropionato de beclometasona (o equivalente) más un agonista beta2 de larga duración. Como tratamiento de mantenimiento se permitieron los corticosteroides orales, la teofilina y los antagonistas de los leucotrienos (22%, 27%, y 35% de pacientes, respectivamente).

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

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

Tabla 6: Resultados del estudio 1

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

* notable mejoría o control completo

** valor p para la distribución global de valoración

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

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

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

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

La puntuación de calidad de vida se midió utilizando el cuestionario de calidad de vida relacionada con el asma de Juniper. En los 6 estudios hubo una mejoría estadísticamente significativa con respecto

a la puntuación de calidad de vida basal para los pacientes tratados con Xolair con respecto al grupo placebo o control.

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

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

Niños de 6 a <12 años de edad

El soporte principal para la eficacia y seguridad de Xolair en el grupo de edad de 6 a <12 años se obtiene de un ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo (estudio 7).

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

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

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

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

El grupo de omalizumab mostró descensos mayores en el uso de agonistas beta como medicación de rescate que el grupo placebo al final del periodo de tratamiento de 52 semanas, aunque la diferencia entre los grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa. De la evaluación global de la efectividad del tratamiento al final del periodo de tratamiento doble ciego de 52 semanas en el subgrupo de pacientes graves con corticoides inhalados a dosis alta más agonistas beta de larga duración, la proporción de pacientes calificados como que tuvieron una efectividad de tratamiento “excelente” fue superior, y la proporción que tuvo una efectividad de tratamiento “moderada” o “débil” fue inferior en el grupo de omalizumab comparado con el grupo placebo; la diferencia entre grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$), mientras que no hubo diferencias entre los grupos de omalizumab y placebo en las valoraciones de calidad de vida subjetiva de los pacientes.

Eficacia clínica y seguridad en urticaria crónica espontánea (UCE)

Se demostró la eficacia y seguridad de Xolair en dos ensayos de fase III aleatorizados, controlados con placebo (ensayos 1 y 2) en pacientes con UCE que permanecieron sintomáticos a pesar del tratamiento antihistamínico H1 a la dosis aprobada. Un tercer ensayo (ensayo 3) evaluó principalmente la seguridad de Xolair en pacientes con UCE que permanecieron sintomáticos a pesar del tratamiento con antihistamínicos H1 hasta cuatro veces la dosis aprobada y antihistamínicos H2 y/o tratamiento con ARLT. Los tres ensayos incluyeron 975 pacientes de edades comprendidas entre 12 y 75 años (edad media 42,3 años; 39 pacientes de 12-17 años, 54 pacientes ≥ 65 años; 259 hombres y 716 mujeres). Se requirió que todos los pacientes presentaran un control inadecuado de los síntomas, valorado a través

de una escala semanal de la actividad de la urticaria (UAS7, intervalo 0-42) de ≥ 16 , y una puntuación semanal de la gravedad del prurito (que es un componente de la UAS7; intervalo 0-21) de ≥ 8 para los 7 días anteriores a la aleatorización, a pesar de haber usado un antihistamínico durante al menos 2 semanas antes.

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

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

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

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

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

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

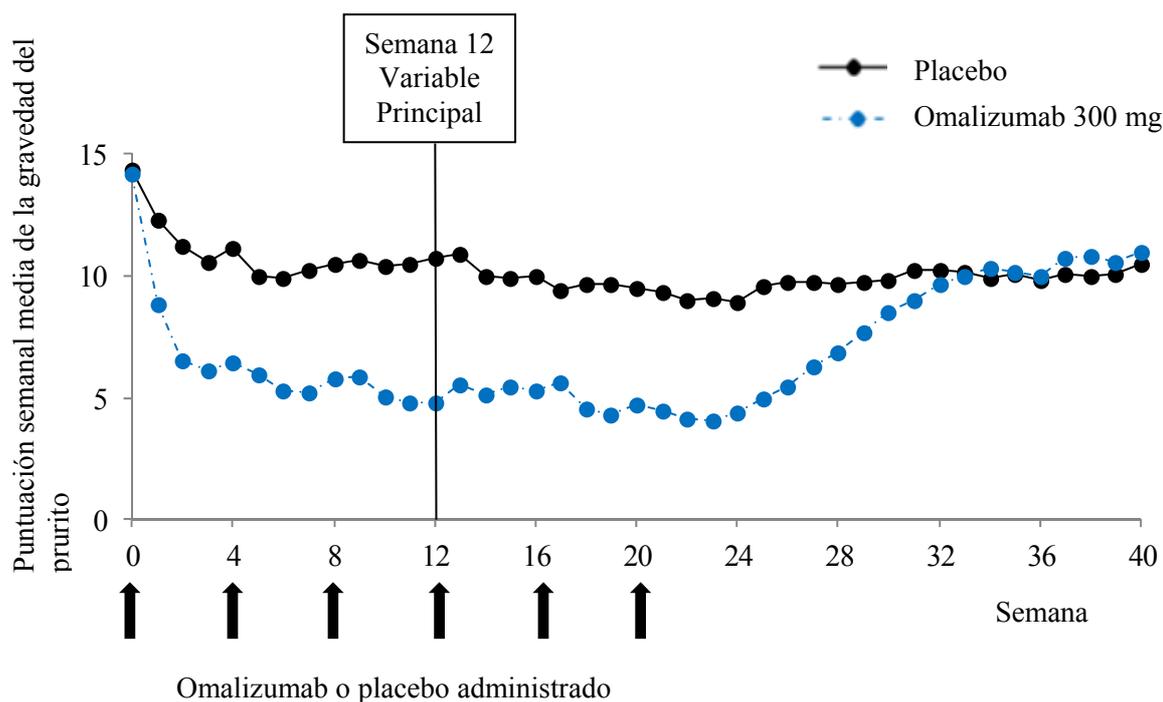
¹ Se estimó la LS media utilizando un modelo ANCOVA. Los estratos fueron puntuación semanal de la gravedad del prurito basal (<13 vs. ≥13) y peso basal (<80 kg vs. ≥80 kg).

² El valor-p deriva del ensayo-t de ANCOVA.

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

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

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



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

Eficacia después de 24 semanas de tratamiento

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Tras la administración subcutánea, omalizumab se absorbe con una biodisponibilidad absoluta media del 62%. Después de administrar una dosis subcutánea única a pacientes adultos y adolescentes con asma o UCE, omalizumab se absorbió lentamente alcanzando concentraciones plasmáticas máximas después de una media de 6-8 días. En pacientes con asma, tras dosis múltiples de omalizumab, las

áreas bajo la curva de concentración plasmática-tiempo del Día 0 al Día 14 en estado estacionario fueron de hasta 6-veces las obtenidas tras la primera dosis.

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

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

Distribución

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

Eliminación

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

Características demográficas

Pacientes con asma: Se analizó la farmacocinética poblacional de omalizumab con el fin de evaluar los efectos de las características demográficas. El análisis de los escasos datos disponibles indica que no es necesario efectuar un ajuste de la dosis en pacientes con asma en función de la edad (6-76 años), raza/grupo étnico, sexo o índice de masa corporal (ver sección 4.2).

Pacientes con UCE: En base a la farmacocinética poblacional se evaluaron los efectos de las características demográficas y otros factores sobre la exposición de omalizumab. Además, se evaluaron los efectos de covarianza analizando la relación entre las concentraciones de omalizumab y la respuesta clínica. Estos análisis indicaron que no son necesarios ajustes de dosis en pacientes con UCE en función de la edad (12-75 años), raza/grupo étnico, sexo, peso corporal, índice de masa corporal, IgE basal, anticuerpos anti-FcεRI o uso concomitante de antihistamínicos H2 o ARLTs.

Insuficiencia renal y hepática

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

No se han realizado estudios de carcinogenicidad formal con omalizumab.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

15 meses.

El periodo de validez incluye posibles desviaciones de temperatura. El medicamento puede conservarse durante un total de 4 horas a 25°C. Si es necesario, el medicamento puede volver a guardarse en la nevera para utilizarlo más tarde, pero esto no debe hacerse más de una vez.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Envase conteniendo 1 jeringa precargada, y envases múltiples que contienen 4 (4 envases de 1) o 10 (10 envases de 1) jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de completar la inyección, evite el contacto con las pinzas de activación del dispositivo para evitar que la aguja quede prematuramente cubierta por el protector.

Uso de la jeringa

1. Manteniendo la jeringa con la aguja mirando hacia arriba, retire con cuidado de la jeringa, la cápsula protectora de la aguja y deséchela. No toque la aguja expuesta. Posteriormente, golpee suavemente la jeringa con su dedo hasta que las burbujas de aire asciendan a la superficie de la jeringa. Presione lentamente el émbolo para forzar la expulsión de las burbujas de aire fuera de la jeringa sin expulsar solución inadvertidamente.
2. Pellizque suavemente la piel en el lugar de la inyección e inserte la aguja.
3. Sosteniendo por la aleta de sujeción, presione lentamente el émbolo hasta donde sea posible. Si gotea solución por el lugar de la inyección, inserte más la aguja.
4. Manteniendo el émbolo completamente presionado, extraiga la aguja cuidadosamente y por completo del lugar de la inyección.
5. Suelte lentamente el émbolo y deje que el protector de la aguja cubra automáticamente la aguja expuesta.

Instrucciones de eliminación

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/05/319/008
EU/1/05/319/009
EU/1/05/319/010

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25 Octubre 2005
Fecha de la última renovación: 22 Junio 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2016

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