

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA****I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA****XOLAIR®****II. DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Omalizumab

**III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**

Forma farmacéutica: Solución

**Fórmula:***Presentación en frasco ampula*

El frasco ampula con polvo liofilizado contiene:

Omalizumab 202.5 mg

Excipiente cbp

La ampolleta con diluyente contiene:

Agua estéril para uso inyectable 2 mL

Hecha la mezcla el frasco ampula contiene:

Omalizumab 150 mg

Vehículo cbp 1.2 mL

*Presentación en jeringa prellenada*

La jeringa prellenada contiene:

Omalizumab 75 mg 150 mg

Vehículo cbp 0.5 mL 1 mL

**IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS****Asma Alérgica**

**XOLAIR®** (Omalizumab) está indicado para el tratamiento de adultos y niños (de 6 años o mayores) afectados de asma alérgica moderada a grave, persistente cuyos síntomas no logran controlarse a pesar de dosis elevadas de corticosteroides inhalados.

**XOLAIR®** ha demostrado que disminuye la incidencia de exacerbaciones asmáticas en estos tipos de pacientes. La seguridad y la eficacia de **XOLAIR®** no se han establecido para otras condiciones alérgicas.

**Urticaria Crónica Espontánea (UCE)**

**XOLAIR®** (Omalizumab) está indicado para el tratamiento adyuvante de los adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados de urticaria crónica espontánea resistente al tratamiento con antihistamínicos.

**V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA****FARMACOCINÉTICA****Características Generales***Absorción*

Tras la administración subcutánea, Omalizumab se absorbe con una biodisponibilidad absoluta media del 62%. La farmacocinética de Omalizumab es lineal a 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*, Omalizumab forma complejos de reducido tamaño con la IgE. Tanto *in vitro* como *in vivo* no se han observado complejos que precipitaran ni complejos con pesos moleculares superiores a  $1 \times 10^6$  Daltons.

Los estudios de distribución histórica en monos cynomolgus no evidenciaron una captación específica de  $^{125}\text{I}$ -Omalizumab por parte de ningún órgano o tejido.

*Eliminación*

La depuración de Omalizumab comprende procesos de depuración de IgG y de depuración a través de uniones específicas y de formación de complejos con su ligando específico, la IgE. La eliminación hepática de IgG incluye una degradación en las células endoteliales y reticuloendoteliales del hígado. La IgG inalterada se elimina asimismo en la bilis. En los estudios con ratones y monos, los complejos de Omalizumab:IgE se eliminaron a través de interacciones con los receptores Fc $\gamma$  en el sistema reticuloendotelial del hígado a una velocidad generalmente mayor que la depuración de las IgG.

**Pacientes con asma alérgica***Absorción*

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

*Distribución*

Luego de la administración subcutánea, el volumen aparente de distribución de Omalizumab en los pacientes asmáticos fue de  $78 \pm 32$  mL/kg.

*Eliminación*

En los pacientes asmáticos, la vida media de eliminación sérica de Omalizumab promedió los 26 días y su depuración aparente fue de  $2.4 \pm 1.1$  mL/kg/día, en promedio. La duplicación del peso corporal hace que la depuración aparente sea aproximadamente el doble.

*Edad, raza o grupo étnico, género e índice de masa corporal*

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

**Pacientes con urticaria crónica espontánea (UCE)***Absorción*

Tras la administración de una dosis subcutánea única a pacientes adultos o adolescentes con UCE, Omalizumab se absorbió con lentitud y alcanzó su mayor concentración sérica al cabo de 6 u 8 días, en promedio.

En pacientes con UCE, Omalizumab presenta una farmacocinética lineal en el rango de dosis de 75 a 600 mg administradas una sola vez por vía subcutánea. Luego de la administración de dosis de 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 de Omalizumab en los pacientes con UCE es similar a la de los pacientes con asma alérgica.

#### *Eliminación*

Las simulaciones farmacocinéticas poblacionales indicaron que, en los pacientes con UCE, la vida media de eliminación sérica de Omalizumab promedió los 24 días en el estado estacionario y la depuración aparente en el estado estacionario promedió los 240 mL/día (que corresponde a 3.0 mL/kg/día en un paciente de 80 kg).

*Edad, raza o grupo étnico, género, peso corporal, índice de masa corporal, IgE basal, autoanticuerpos anti-FcεRI, co-medicación.*

Los efectos de las covariables demográficas y de otros factores sobre la exposición a Omalizumab se evaluaron mediante análisis de farmacocinética poblacional. También se evaluaron los efectos de covariables analizando la relación que existía entre las distintas concentraciones de Omalizumab y las respuestas clínicas. Estos análisis han revelado que no hace falta ajustar la dosis en los pacientes con UCE en función de la edad (12 a 75 años), la raza o el grupo étnico, el género, el peso corporal, el índice de masa corporal, la IgE basal, los autoanticuerpos anti-FcεRI o el uso simultáneo de antihistamínicos H<sub>2</sub> o de antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARL).

#### **Pacientes con insuficiencia renal o hepática**

No se dispone de datos farmacocinéticos ni farmacodinámicos en pacientes con disfunción renal o hepática afectados de asma alérgica o UCE (ver PRECAUCIONES GENERALES).

#### **FARMACODINAMIA**

**Grupo Farmacoterapéutico:** Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias.

**Código ATC:** R03DX05.

#### **Características Generales**

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

#### **Pacientes con asma alérgica**

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

Omalizumab se fija a la IgE e impide que ésta 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.

En los pacientes asmáticos de los estudios clínicos, las concentraciones séricas de IgE libre disminuyeron de forma dependiente de la dosis en la hora siguiente a la administración de la primera dosis y se mantuvieron constantes entre dos administraciones. 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 no unida a proteínas) aumentaron tras la primera dosis debido a la formación de complejos de Omalizumab:IgE que se eliminan más lentamente que la IgE libre. Dieciséis semanas después de la primera dosis, las concentraciones séricas de IgE total eran, en promedio, unas cinco veces mayores que las cifras anteriores al tratamiento cuando se usaron estudios convencionales. Tras interrumpir la administración de **XOLAIR®**, el aumento de la concentración de IgE total y la disminución de la concentración de IgE libre inducidos por **XOLAIR®** revirtieron sin que se observase ningún efecto de rebote en las concentraciones de IgE después del período de reposo farmacológico. Las concentraciones de IgE total no regresaron a sus niveles pre-tratamiento sino hasta un año después de discontinuar el uso de **XOLAIR®**.

### **Pacientes con urticaria crónica espontánea (UCE)**

Existen varias teorías sobre la etiología de la UCE; una de ellas apunta a un origen autoinmunitario de la enfermedad. Se han aislado anticuerpos autoinmunes contra la IgE y su receptor, FcεRI, del suero de algunos pacientes que padecían UCE. Estos autoanticuerpos pueden activar los basófilos o mastocitos y provocar la liberación de histamina.

Una de las hipótesis del modo de acción de Omalizumab en la UCE es que reduce las concentraciones de IgE libre en la sangre y posteriormente en la piel. Ello causa un descenso del número de receptores superficiales de la IgE y de ese modo se reduce la consiguiente transcripción de señales a través de la vía del FcεRI, lo cual redundando en una inhibición de las reacciones inflamatorias y de activación celular. Como consecuencia, disminuyen la frecuencia y la intensidad de los síntomas de UCE. 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 UCE, el tratamiento con Omalizumab produjo una reducción, dependiente de la dosis, de la cantidad de IgE libre y un aumento de la concentración de IgE total en el suero, 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 dosis subcutánea. Tras la administración repetida del medicamento cada 4 semanas, las cifras séricas de IgE libre anteriores a cada administración permanecieron estables entre las semanas 12 y 24 de tratamiento. Las cifras séricas de IgE total aumentaron después de la primera dosis debido a la formación de complejos Omalizumab:IgE que tienen una eliminación más lenta 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 del tratamiento y permanecieron estables entre las semanas 12 y 24 de tratamiento. Tras interrumpir la administración de **XOLAIR®**, durante un período de observación sin tratamiento de 16 semanas, las cifras de IgE libre aumentaron y las de IgE total disminuyeron hasta acercarse a los niveles pre-tratamiento.

## **VI. CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes, embarazo y lactancia.

## **VII. PRECAUCIONES GENERALES**

### **Reacciones alérgicas**

Al igual que sucede con cualquier proteína, pueden ocurrir reacciones alérgicas locales o sistémicas al administrar Omalizumab, incluyendo anafilaxia. En los ensayos clínicos las reacciones anafilácticas fueron raras (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). En la etapa post-comercialización se han notificado reacciones anafilácticas y anafilactoides tras la primera o subsecuentes administraciones de **XOLAIR®**, la mayoría de estas reacciones ocurrieron dentro de 2 horas posteriores a su administración. La mayoría de las reacciones anafilácticas ocurrieron dentro de las primeras 3 primeras dosis de **XOLAIR®**. Por lo tanto, las 3 primeras dosis deben administrarse por o bajo la supervisión de un profesional de la salud. Un historial de anafilaxia no relacionada con Omalizumab puede ser un factor de riesgo para la anafilaxis posterior a la administración de **XOLAIR®**. Por lo tanto, para los pacientes con antecedentes conocidos de anafilaxia, **XOLAIR®** debe ser administrado por un profesional para la salud, ya que debe tener medicamentos disponibles para el tratamiento de las reacciones anafilácticas para el uso inmediato, después de la administración. El paciente debe saber que estas reacciones son posibles y que si se producen debe acudir al médico de inmediato (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Al igual que otros anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, en raras ocasiones los pacientes pueden generar anticuerpos contra Omalizumab (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

La enfermedad del suero y reacciones tipo enfermedad del suero, que son reacciones alérgicas tardías de tipo III, se han visto raramente en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados incluyendo Omalizumab. El inicio se ha dado típicamente 1 a 5 días después de la administración de la primera o subsecuentes administraciones y también después de un tratamiento de larga duración. Los síntomas sugestivos de enfermedad del suero incluyen artritis/artralgia, rash (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatía. Los antihistamínicos y corticosteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar esta enfermedad y se debe aconsejar a los pacientes el reportar cualquier síntoma sospechoso.

### **Infecciones parasitarias**

La IgE puede estar involucrada en la respuesta inmunológica de algunas infecciones. Un estudio comparativo con placebo efectuado en pacientes afectados por asma alérgica con riesgo crónico elevado de infección por helmintos reveló un leve aumento de la tasa de infestación con Omalizumab, pero el curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaron diferencias. La tasa de infección por helmintos en el programa clínico global, que no fue diseñado para detectar tales infecciones, fue menor de 1 en 1000 pacientes. Sin embargo, debe tenerse precaución en pacientes con alto riesgo de infección por helmintos, en particular cuando se viaja a áreas endémicas de infecciones por helmintos. En caso de que los pacientes no presenten respuesta al tratamiento anti-helmíntico recomendado, deberá considerarse la discontinuación del tratamiento con **XOLAIR®**.

### **Recomendaciones generales**

**XOLAIR®** no está indicado para el tratamiento de las exacerbaciones asmáticas, de los broncoespasmos o de los estados asmáticos de carácter agudo.

No se han investigado los efectos de **XOLAIR®** en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni tampoco en la prevención de reacciones anafilácticas.

No se han investigado suficientemente los efectos de **XOLAIR®** en dermatitis atópica, rinitis alérgica o alergia a los alimentos.

Tampoco se conocen los efectos de **XOLAIR®** en pacientes con enfermedades autoinmunes, procesos mediados por inmunocomplejos o insuficiencia renal o hepática pre-existente. Se debe tener precaución cuando se administre **XOLAIR®** a estos pacientes.

No se recomienda la discontinuación abrupta de corticosteroides inhalados o sistémicos después de iniciar la terapia con **XOLAIR®**. La disminución de corticosteroides debe realizarse bajo supervisión directa de un médico y puede requerir realizarse de manera gradual.

## Jeringa prellenada, individuos sensibles al látex

El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa prellenada 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, todavía no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de **XOLAIR®** en jeringa prellenada en personas sensibles al látex.

## VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

### Embarazo

#### *Resumen de riesgos*

No hay estudios clínicos bien controlados de **XOLAIR®** en mujeres embarazadas. Un estudio prospectivo de registro de embarazos (EXPECT) en 250 mujeres embarazadas con asma expuestas a **XOLAIR®** mostró que la prevalencia de anomalías congénitas mayores fue similar (8.1% frente al 8.9%) entre los pacientes del estudio EXPECT y con la enfermedad (asma moderada y grave). Sin embargo, este estudio no puede establecer definitivamente la ausencia del riesgo debido a las limitaciones metodológicas, incluido el diseño de estudio no aleatorizado y las posibles diferencias entre la población del registro y el grupo de comparación. Las IgG atraviesan la barrera placentaria. En estudios de reproducción animal no se observó evidencia de daño fetal en monos cynomolgus con dosis subcutáneas de Omalizumab de hasta aproximadamente 8 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 8.75 mg/kg/semana en base a mg/kg.

#### *Consideraciones clínicas*

#### Riesgo materno y/o embrio/fetal asociado a la enfermedad

La evidencia demuestra que existe un mayor riesgo en mujeres con asma moderado o mal controlado de presentar preeclampsia en madres, prematuridad, bajo peso del recién nacido y menor tamaño para la edad gestacional del neonato. Debe monitorearse estrechamente el nivel de control de asma en mujeres embarazadas y el tratamiento debe ajustarse según sea necesario para mantener un control óptimo.

#### *Datos*

#### Datos Humanos

En un estudio prospectivo de registro de embarazos (EXPECT) realizado en EE. UU. desde 2006 hasta 2018, incluyó 250 mujeres embarazadas con asma tratadas con **XOLAIR®**. En el primer trimestre del embarazo 246 mujeres estuvieron expuestas a **XOLAIR®** y el 78.4% (196/250) de mujeres estuvieron expuestas a **XOLAIR®** al menos una vez durante los 3 trimestres del embarazo, con una mediana de duración de exposición general de 8.7 meses. Los resultados del estudio EXPECT para los subgrupos relevantes de madres e hijos se compararon con las frecuencias ajustadas por edad en una cohorte externa de 1,153 mujeres embarazadas con asma (sin exposición a **XOLAIR®**) identificada en las bases de datos de salud de residentes de la provincia canadiense de Quebec y se denominaron cohorte de comparador externo de Quebec (QECC). Entre los lactantes (EXPECT) que se compararon con QECC (N=223), la prevalencia de anomalías congénitas mayores (8.1%) fue similar a la de los lactantes QECC (8.9%). Entre los embarazos EXPECT que se compararon con QECC (N=230), el 99.1% dio lugar a recién nacidos vivos, similar al 99.3% para los embarazos QECC.

Un subestudio en EXPECT examinó los niveles de plaquetas en 51 bebés nacidos de mujeres que fueron expuestas con **XOLAIR®**, todos se encontraron en el rango normal.

#### Datos en Animales

Se han estudiado los efectos de Omalizumab en la reproducción de monos cynomolgus. Las dosis subcutáneas de hasta 75 mg de Omalizumab/kg semanalmente (al menos 8 veces la dosis clínica máxima recomendada en humanos de 8.75 mg/kg/semana por un periodo 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 el último período de gestación, el alumbramiento o la lactancia.

Las dosis de Omalizumab superiores a las clínicamente aprobadas se han asociado con reducciones dependientes de la edad de las plaquetas sanguíneas en primates, en las cuales los animales más jóvenes se vieron relativamente más afectados. En un estudio reproductivo efectuados en monos cynomolgus no se apreciaron signos clínicos de trombocitopenia (p.ej., purpura) en los neonatos nacidos de madres que habían recibido dosis de hasta 75 mg/kg/semana de Omalizumab; no obstante, no se determinaron los recuentos de plaquetas en estas crías.

## **Lactancia**

### *Resumen de riesgos*

Aunque no se ha investigado la presencia de Omalizumab en la leche materna humana después de la administración de **XOLAIR®**, las IgG están presentes en la leche humana y, por consiguiente, cabe esperar que Omalizumab esté presente en la leche humana. La frecuencia de las infecciones infantiles identificadas en el estudio EXPECT se evaluaron como una medida indirecta del desarrollo del sistema inmunológico después de la exposición durante el embarazo o la lactancia. La mayoría de los lactantes en la población para el análisis primario (77.5%, 186/240) fueron amamantados. Los eventos adversos graves (SAE) categorizados como “infecciones e infestaciones” se observaron en el 11.4% (5/44) de los recién nacidos que no fueron amamantados, el 10.4% (16/154) de los lactantes que fueron expuestos a **XOLAIR®** a través de la lactancia materna, y 12.5% (4/32) de lactantes que fueron amamantados sin exposición a **XOLAIR®** durante la lactancia. El estudio tiene limitaciones metodológicas, incluso el diseño del estudio no aleatorizado.

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de **XOLAIR®** de la madre y de cualquier posible efecto adverso sobre el lactante o con la afección materna subyacente.

### *Datos en animales*

Se valoró la presencia de Omalizumab en la leche en monos cynomolgus hembra que habían recibido dosis subcutáneas de 75 mg/kg/semana. Las concentraciones séricas de Omalizumab en el neonato tras una exposición en útero y de 28 días en el período de lactancia presentaron una variación entre un 11 y un 94 % de la concentración sérica materna. Las concentraciones lácteas de Omalizumab fueron un 0.15 % de la concentración sérica materna [11,70].

## **Potencial reproductivo en mujeres y hombres**

No existen recomendaciones especiales para las mujeres en edad fértil.

### *Infertilidad*

No existen datos de alteración de la fertilidad en adultos para Omalizumab. En los estudios preclínicos diseñados específicamente realizados en monos cynomolgus, incluyendo estudios de apareamiento, no se observó alteración alguna en la fertilidad de las hembras o los machos después de administrar en dosis subcutáneas repetidas de Omalizumab de hasta 75 mg/kg/semana.

## **IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

### **Asma Alérgica**

#### *Resumen del perfil de seguridad*

Las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes en los estudios clínicos con adultos y con pacientes adolescentes de más de 12 años de edad fueron cefaleas y reacciones relacionadas con la inyección en el sitio e incluían dolor, hinchazón, eritema, y prurito. En estudios clínicos en pacientes de 6 a <12 años de edad las reacciones medicamentosas más comúnmente reportadas fueron dolor de cabeza, fiebre y dolor abdominal alto. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados en severidad.

*Resumen estratificado de las reacciones adversas medicamentosas de los estudios clínicos*

La Tabla 1 resume las reacciones adversas medicamentosas registradas en los estudios clínicos en la población total con asma alérgica tratada con XOLAIR® del análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: **Muy frecuentes** ( $\geq 1/10$ ); **frecuentes** ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); **infrecuentes** ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); **raras** ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); **muy raras** ( $< 1/10,000$ ).

Tabla 1. Reacciones adversas medicamentosas registradas en los estudios clínicos.

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Infrecuente	Faringitis
Raro	Parasitosis
<b>Trastornos del sistema inmune</b>	
Raro	Reacciones anafilácticas y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos antiterapéuticos
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuente	Cefalea**
Infrecuente	Mareos, somnolencia, parestesias, síncope
<b>Trastornos vasculares</b>	
Infrecuente	Hipotensión postural, crisis vasomotoras
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	
Infrecuente	Tos, broncoespasmo alérgico
Raro	Edema laríngeo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuente	Dolor en la parte superior del abdomen*
Infrecuente	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Infrecuente	Urticaria, exantema, prurito, fotosensibilidad
Raro	Angioedema
<b>Trastornos generales y en el lugar de la administración</b>	
Muy frecuente	Fiebre (pirexia)*
Frecuente	Reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuente	Aumento de peso, fatiga, brazos hinchados, síndrome seudogripal

\*En niños de 6 a < 12 años de edad

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

Las frecuencias de reacciones adversas medicamentosas en los pacientes del grupo que recibió el tratamiento activo fueron muy similares a las del grupo de control.

*Reacciones adversas medicamentosas mencionadas por notificaciones espontáneas desde la comercialización del producto (frecuencia desconocida)*

Se han identificado las siguientes reacciones adversas medicamentosas a partir de la experiencia posterior con XOLAIR® mediante notificaciones espontáneas. Debido a que estas reacciones se informan de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia que por lo tanto se clasifica como desconocida. Las reacciones adversas medicamentosas se enlistan de acuerdo con las clases del sistema de órganos en MedDRA. Dentro de cada clase de órganos del sistema, las RAM se presentan en orden decreciente de gravedad:

Trastornos del sistema inmune (ver PRECAUCIONES GENERALES): se han reportado anafilaxia y reacciones anafilactoides posteriormente a la primera o subsecuentes administraciones; enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos: alopecia.

Trastornos de la sangre y tejido linfático: trombocitopenia idiopática severa.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Síndrome de Churg Strauss (es decir, granulomatosis eosinofílica con poliangiitis).

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia, mialgia, inflamación articular.

### Urticaria crónica espontánea (UCE)

#### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad y la tolerabilidad de Omalizumab se evaluaron en 975 pacientes con UCE, de los cuales 733 recibieron Omalizumab durante 12 semanas en dosis de 75, 150 o 300 mg cada cuatro semanas y 242, el placebo. En 490 de los pacientes tratados con Omalizumab la administración duró 24 semanas. De los pacientes tratados con Omalizumab durante 12 semanas, 175 recibieron la dosis recomendada de 150 mg, y 412, la de 300 mg. De los pacientes tratados con Omalizumab durante 24 semanas, 87 recibieron la dosis recomendada de 150 mg, y 333, la de 300 mg.

Durante los estudios clínicos en adultos y adolescentes (mayores de 12 años de edad), las reacciones adversas medicamentosas más frecuentemente observadas fueron cefalea y nasofaringitis.

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

La Tabla 2 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas medicamentosas descritas con las dosis recomendadas (150 mg y 300 mg) en los tres estudios de fase III. Tales reacciones se observaron en  $\geq 1\%$  de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y con mayor frecuencia ( $\geq 2\%$ ) en los grupos que recibieron Omalizumab que, en los tratados con el placebo, según una evaluación médica. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema las reacciones adversas medicamentosas figuran por orden decreciente de frecuencia. La categoría de frecuencia de cada reacción adversa se define según la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy rara ( $< 1/10,000$ ); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas medicamentosas registradas en la base de datos conjuntos de seguridad en la UCE (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas.

Reacciones adversas medicamentosas (por término preferido del MedDRA)	Omalizumab – estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g en conjunto			Categoría de frecuencia	de
	Placebo N=242	150 mg N=175	300 mg N=412		
<b>Infecciones e infestaciones</b>					
Nasofaringitis	17 (7.0%)	16 (9.1%)	27 (6.6%)	Frecuente	
Sinusitis	5 (2.1%)	2 (1.1%)	20 (4.9%)	Frecuente	
Infección viral de las vías respiratorias altas	0	4 (2.3%)	2 (0.5%)	Frecuente	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>					
Cefalea	7 (2.9%)	21 (12.0%)	25 (6.1%)	Muy frecuente	
<b>Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo</b>					
Artralgia	1 (0.4%)	5 (2.9%)	12 (2.9%)	Frecuente	

Acontecimientos descritos adicionalmente en cualquier momento del período de tratamiento entre el día 1 y la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplieran los criterios de reacciones adversas medicamentosas:

*Infecciones e infestaciones:* infección de las vías respiratorias altas (placebo: 3.1%, 150 mg: 3.4%, 300 mg: 5.7%), infección de las vías urinarias (placebo: 1.8%, 150 mg: 4.6%, 300 mg: 2.4%).

*Trastornos del sistema nervioso:* cefalea sinusal [por congestión de los senos paranasales] (placebo: 0%, 150 mg: 2.3%, 300 mg: 0.3%).

*Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo:* mialgia (placebo: 0%, 150 mg: 2.3%, 300 mg: 0.9%), dolor en las extremidades (placebo: 0%, 150 mg: 3.4%, 300 mg: 0.9%), dolor osteomuscular (placebo: 0%, 150 mg: 2.3%, 300 mg: 0.9%).

*Trastornos generales y en el lugar de la administración:* pirexia (placebo: 1.2%, 150 mg: 3.4%, 300 mg: 0.9%).

*Reacciones en el lugar de la inyección:* Durante los estudios, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en los pacientes del grupo de Omalizumab que en los del placebo (300 mg: 2.7%, 150 mg: 0.6%, placebo: 0.8%) y consistían en inflamación, eritema, dolor, equimosis, prurito, hemorragia y urticaria.

## **Descripción de las reacciones adversas medicamentosas más importantes para las indicaciones de asma alérgica y UCE**

### Anafilaxia

En informes posteriores a la comercialización, la frecuencia de la anafilaxia en pacientes expuestos al uso de **XOLAIR®** se estimó en 0.2% en base a un número total de reacciones anafilácticas observadas desde una exposición estimada de más de 500,000 años paciente.

### Trombocitopenia

En los estudios clínicos, pocos pacientes experimentaron recuentos de plaquetas por debajo del límite inferior del rango normal de laboratorio. Ninguno de estos cambios se asoció con episodios de sangrado o de una disminución en la hemoglobina. No se ha informado ningún patrón de disminución persistente en el recuento de plaquetas en humanos (pacientes mayores de 6 años), como se observó en primates no humanos (ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD) [41]. En la experiencia post-comercialización se han reportado casos de Trombocitopenia.

### Infecciones parasitarias

En pacientes afectados por asma alérgica con alto riesgo crónico de infección por helmintos, un estudio controlado con placebo mostró un ligero aumento numérico en la tasa de infección con Omalizumab que no fue estadísticamente significativo. El curso de la gravedad y la respuesta al tratamiento de infecciones no se modificaron (ver PRECAUCIONES GENERALES).

### Descripción de los eventos adversos seleccionados relacionados con las indicaciones de asma alérgica y UCE

Los siguientes eventos adversos se reportaron en pacientes tratados con **XOLAIR®**, sin embargo, no se ha establecido la casualidad de los eventos adversos del uso de **XOLAIR®**.

### Neoplasias malignas

En los estudios clínicos iniciales realizados en pacientes (mayores de 12 años de edad) se observó una diferencia numérica de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de referencia. Los casos observados eran infrecuentes (<1/100) en ambos grupos de tratamiento activo y de referencia. En un estudio Fase IV de observación subsecuente donde se compararon 5,007 pacientes tratados con **XOLAIR®** y 2,829 que no fueron tratados con **XOLAIR®** a los cuales se les dio seguimiento durante un máximo de 5 años, las tasas de incidencia de tumores malignos primarios por cada 1,000 pacientes-año fueron 16.01 para el grupo con **XOLAIR®** (295/18,426 pacientes-año) y 19.07 en grupo control (190/9,963 pacientes año), respectivamente, lo que no indica un aumento de riesgo de malignidad (cociente de tasas de 0.84, intervalo de confianza del 95%, de 0.62 a 1.13). En un nuevo análisis de estudios clínicos aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo, los cuales incluyeron 4,254 pacientes tratados con **XOLAIR®** y 3,178 pacientes tratados con placebo, el tratamiento con **XOLAIR®** no se asoció con un riesgo mayor de malignidad basado en las tasas de incidencia por cada 1,000 pacientes-año de 4.14 (14/3,382 pacientes-año) para los pacientes tratados con **XOLAIR®** y 4.45 (11/2,474 pacientes-año) en los pacientes tratados con placebo (cociente de tasas 0.93, intervalo de confianza del 95%, de 0.39 a 2.27). El porcentaje de incidencia general de malignidad observado en el programa de estudios clínicos de **XOLAIR®** fue comparable al registrado en la población general.

No hubo casos de neoplasia maligna en los pacientes de entre 6 y <12 años de edad del grupo de Omalizumab de los estudios clínicos y se registró un solo caso de neoplasia maligna en el grupo de referencia.

### Eventos arteriales tromboembólicos (EAT)

En estudios clínicos controlados y durante los análisis interinos de estudio observacional, se observó una diferencia numérica en EAT's. Los EAT's incluyeron EVC, ataque isquémico transitorio, infarto del miocardio, angina inestable y muerte de origen cardiovascular (incluyendo muerte de causa desconocida). En el análisis final del estudio observacional, la tasa de EAT por 1,000 pacientes-año fue de 7.52 (115/15,286 pacientes años) para los pacientes tratados con **XOLAIR®** y 5.12 (51/9,963 pacientes-año) en los del grupo control. En un análisis de variables múltiples controlando por factores riesgo cardiovascular basales disponibles, el riesgo relativo fue de 1.32 (intervalo de confianza del 95%, de 0.91 a 1.91). En un análisis separado de estudios clínicos agrupados que incluyeron todos los estudios clínicos aleatorios, a doble ciego controlados con placebo de 8 o más semanas de duración, la tasa de EAT por 1,000 pacientes-año fue de 2.69 (5/1,856 pacientes-año) para los pacientes tratados con **XOLAIR®** y 2.38 (4/1,680 pacientes-año) en los pacientes tratados con placebo (cociente de tasas 1.13, intervalo de confianza del 95%, de 0.24 a 5.71).

## **X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**

Las enzimas del citocromo P450, las bombas de eflujo y los mecanismos de unión a proteínas no participan en la depuración de Omalizumab; por consiguiente, la probabilidad de que ocurran interacciones farmacológicas es reducida. No se han realizado estudios de interacción medicamentosa o vacunas propiamente dichos con **XOLAIR®**.

No hay motivos farmacológicos para esperar interacciones entre los medicamentos comúnmente prescritos contra el asma o la UCE y Omalizumab.

### **Asma alérgica**

En los estudios clínicos, **XOLAIR®** se utilizó normalmente asociado a corticosteroides inhalados y orales, beta-agonistas inhalados de acción corta o larga, modificadores de leucotrienos, teofilinas y antihistamínicos orales. No hubo indicios de que esos medicamentos usuales contra el asma afectasen a la inocuidad de **XOLAIR®**. Se dispone de escasos datos sobre la administración de **XOLAIR®** asociada a una inmunoterapia específica (como es la terapia de hiposensibilización).

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

En los estudios clínicos de UCE, **XOLAIR®** se administró junto con antihistamínicos (H1 o H2) y antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARL). En los estudios de fase III Q4881g y Q4882g, todos los pacientes recibieron antihistamínicos H1, además de **XOLAIR®** o placebo. En el estudio de fase III Q4883g, todos los pacientes recibieron uno o más de un antihistamínico H1, y/o antihistamínicos H2 y/o antagonistas de los receptores de leucotrienos además de **XOLAIR®** o placebo. No hubo indicios de que el perfil toxicológico de Omalizumab administrado con esos medicamentos fuera distinto del que se le conoce en el asma alérgica. Además, un análisis farmacocinético poblacional no reveló ningún efecto importante de los antihistamínicos H2 y los antagonistas de los receptores de leucotrienos en la farmacocinética de Omalizumab (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

El uso de **XOLAIR®** en combinación con terapias inmunosupresoras no se ha estudiado.

## **XI. ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO**

No se han reportado hasta la fecha.

## **XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**

No hubo evidencias de reacciones anafilácticas sistémicas por degranulación de mastocitos en monos cynomolgus adultos y jóvenes. En todos los estudios con primates se hallaron complejos circulantes Omalizumab:IgE, pero tras la administración de Omalizumab no se encontraron signos de enfermedad mediada por inmunocomplejos en órgano alguno (incluido el riñón). Los complejos de Omalizumab:IgE no fijan complemento ni median la citotoxicidad dependiente de complemento.

La administración crónica de Omalizumab en dosis de hasta 250 mg/kg (lo cual es al menos 14 veces la dosis terapéutica más alta recomendada en mg/kg, como indica la tabla de dosificación) fue bien tolerada en los primates jóvenes y adultos, salvo la reducción del recuento de plaquetas, dependiente de la dosis, observada en diversas especies de primates con concentraciones plasmáticas que por lo general superaban la exposición humana máxima de los estudios clínicos cruciales («principales»). Los monos cynomolgus jóvenes fueron más sensibles al efecto a las plaquetas que los adultos. Además, los monos cynomolgus mostraron signos de inflamación y hemorragia aguda en el sitio de la inyección, congruente con una respuesta inmunitaria local a la administración subcutánea repetida de una proteína heteróloga. No se han realizado estudios oficiales del poder cancerígeno de Omalizumab.

Se han detectado anticuerpos anti-omalizumab en algunos monos tras la administración subcutánea o intravenosa. Cabe esperar que ello suceda al administrar una proteína heteróloga. Algunos animales no pudieron ser evaluados debido a las concentraciones plasmáticas elevadas de Omalizumab, a las concentraciones elevadas de IgE o a ambas cosas a la vez. Sin embargo, las elevadas concentraciones plasmáticas de Omalizumab se mantuvieron durante el período de tratamiento de los estudios, y no hubo signos evidentes de toxicidad por la presencia de anticuerpos anti-omalizumab.

Los estudios reproductivos, de excreción en leche materna y de fertilidad en animales están descritos en la sección RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

### XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

#### Régimen de dosificación en asma alérgica

La dosis apropiada (mg) y la frecuencia de administración de **XOLAIR®** se eligen de acuerdo a la concentración basal de la inmunoglobulina E (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 en los pacientes mediante una prueba comercial de IgE plasmática total. Basado en estas determinaciones, tal vez sea necesario administrar entre 75 y 600 mg de **XOLAIR®** por dosis, distribuido en 1 o 4 inyecciones (en diferente sitio de aplicación). Véase la tabla 3 y la tabla 4 como tablas de conversión y las tablas 5 y 6 para la determinación de la dosis en niños (de 6 a 12 años) y para adolescentes y adultos (mayores de 12 años). Para las dosis de 225, 375 o 525 mg de **XOLAIR®**, se puede combinar el uso de las jeringas prellenadas de **XOLAIR®** de 75 mg y 150 mg.

Los pacientes que están fuera de los niveles de IgE basales y del peso corporal indicado en la tabla de dosificación no deberían recibir **XOLAIR®**.

Tabla 3. Conversión de dosis a número de frascos ampula, número de inyecciones y volumen total por cada administración

Dosis (mg)	Número de frascos ampula que deben reconstituirse	Número de Inyecciones	Volumen a administrar del frasco 1 ya reconstituido	Volumen a administrar del frasco 2 ya reconstituido	Volumen a administrar del frasco 3 ya reconstituido	Volumen a administrar del frasco 4 ya reconstituido	Volumen Total (mL)
75	1	1	0.6 mL*				0.6
150	1	1	1.2 mL				1.2
225	2	2	0.6 mL*	1.2 mL			1.8
300	2	2	1.2 mL	1.2 mL			2.4
375	3	3	0.6 mL*	1.2 mL	1.2 mL		3.0
450	3	3	1.2 mL	1.2 mL	1.2 mL		3.6
525	4	4	0.6 mL*	1.2 mL	1.2 mL	1.2 mL	4.2
600	4	4	1.2 mL	1.2 mL	1.2 mL	1.2 mL	4.8

\*El volumen máximo contenido por frasco ampula es 1.2 mL, equivalente a **XOLAIR®** 150 mg, usar 0.6 mL de un frasco ampula de 150 mg ya reconstituido. Desechar los 0.6 mL restantes.

Tabla 4. Conversión de la dosis en número de jeringas prellenadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de jeringas		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (mL)
	75 mg	150 mg		
75	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

*Duración del tratamiento, monitoreo y ajustes de dosis*

En los estudios clínicos se observó una reducción en las exacerbaciones asmáticas y en el uso de medicación de rescate, así como mejoría en la calificación de los síntomas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Son necesarias 12 semanas como mínimo para estimar adecuadamente si el paciente responde a **XOLAIR®**.

El uso de **XOLAIR®** está previsto para largo plazo. La interrupción del tratamiento generalmente resulta en 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 permanecen así hasta un año después de la interrupción del mismo. Por consiguiente, no se recomienda volver a medir las concentraciones de IgE durante el tratamiento con **XOLAIR®** para determinar 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 al principio. Si el tratamiento con **XOLAIR®** se ha interrumpido por más de un año, se pueden volver a medir las concentraciones plasmáticas de IgE total a efecto de determinar la dosis.

La dosis suele ajustarse por cambios significativos por el peso corporal (véase las tablas 5 y 6).

Tabla 5. ADMINISTRACION CADA 4 SEMANAS. Dosis de **XOLAIR®** (miligramos por dosis) administrada por vía subcutánea cada 4 semanas.

IgE basal (UI/mL)	Peso (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 6.				

Tabla 6. ADMINISTRACION CADA 2 SEMANAS. Dosis de **XOLAIR®** (miligramos por dosis) administrada por vía subcutánea, cada 2 semanas.

IgE basal (UI/mL)	Peso (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 5.										225
> 100-200											375
> 200-300											375
> 300-400											450
> 400-500											375
> 500-600											375
> 600-700	225	225	300	375	450	450	525	600			
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600				
> 900-1000	225	300	375	450	525	600					
> 1000-1100	225	300	375	450	600						
> 1100-1200	300	300	450	525	600						
> 1200-1300	300	375	450	525							
> 1300-1500	300	375	525	600							

### Régimen de dosificación en urticaria crónica espontánea (UCE)

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

Se recomienda que el médico evalúe periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.

### Poblaciones Especiales

#### *Insuficiencia renal o hepática*

No existen estudios del efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de Omalizumab. Como la depuración de Omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de la IgG, por ejemplo, de su degradación en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una insuficiencia renal o hepática pueda alterarla. Mientras no se recomiende un ajuste posológico particular, **XOLAIR®** deberá ser administrado con precaución en estos pacientes (ver PRECAUCIONES GENERALES).

#### *Pacientes pediátricos*

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

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

#### *Pacientes geriátricos (65 años o más)*

Existen datos escasos del uso de **XOLAIR®** en pacientes mayores de 65 años, pero no existe evidencia de que estos pacientes requieran de una dosis diferente que la utilizada en adultos menores de 65 años.

### *Método de administración*

#### *Presentación en frasco ampula con polvo liofilizado y diluyente para la solución inyectable*

Únicamente para administración vía subcutánea. **XOLAIR®** no debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben dividirse en dos o más sitios de inyección.

La experiencia con la autoadministración de **XOLAIR®** en frasco ampula con polvo liofilizado y diluyente para la solución para inyección es limitada. Por lo que el tratamiento con esta formulación está destinado a ser administrado únicamente por un profesional de la salud.

Las instrucciones completas de uso se proporcionarán más adelante.

#### *Presentación en jeringa prellenada*

Únicamente para administración vía subcutánea. **XOLAIR®** no debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben dividirse en dos o más sitios de inyección.

Los pacientes sin antecedentes de anafilaxis pueden autoinyectarse **XOLAIR®** o ser inyectados por un cuidador, a partir de la cuarta dosis en adelante si el médico determina que es apropiado. (Ver PRECAUCIONES GENERALES). El paciente o cuidador deben haber recibido capacitación de la técnica de administración correcta, así como en el reconocimiento de los signos y síntomas tempranos de las reacciones alérgicas graves.

Se debe instruir a los pacientes o profesionales de salud que inyecten la cantidad completa de **XOLAIR®** de acuerdo con las instrucciones de uso.

### **Modo de empleo**

#### *Instrucciones de uso y manipulación de **XOLAIR®** en frasco ampula con polvo liofilizado y diluyente para solución inyectable.*

La siguiente información está dirigida únicamente a profesionales de la salud o médicos.

**XOLAIR®** se suministra en frasco ampula para uso único y no contiene conservadores antibacterianos. Se ha demostrado la estabilidad química y física del producto reconstituido durante 8 horas entre 2°C y 8°C y durante 4 horas a 30°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente después de la reconstitución. Si no se usara de inmediato, el tiempo de conservación durante el uso y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario; dicho periodo normalmente no debería ser mayor de 8 horas a temperaturas de 2°C a 8°C o 2 horas a 25°C. Si el producto no ha sido administrado y excedió este periodo deberá desecharse.

El producto liofilizado necesita de 15 a 20 minutos para disolverse, pero en algunos casos puede requerir más tiempo. El producto completamente reconstituido tiene un aspecto claro a ligeramente opalescente, de incoloro a tener un tono café amarillento y puede presentar burbujas pequeñas o espuma en la superficie. Dado que el producto reconstituido es algo viscoso, se debe tener precaución para EXTRAER TODO EL PRODUCTO DEL FRASCO ÁMPULA antes de eliminar el aire o el exceso de solución de la jeringa, para obtener la dosis completa de 1.2 mL.

Para preparar **XOLAIR®** para la administración subcutánea, sírvase seguir las siguientes indicaciones:

1. Con una jeringa equipada de una aguja gruesa de calibre 18, extraiga 1.4 mL de agua inyectable de la ampolleta.
2. Con el frasco ampula en posición vertical sobre una superficie plana, inserte la aguja y vierta el agua inyectable dentro del frasco ampula de **Omalizumab**, utilizando técnicas asépticas convencionales, dirigiendo el agua directamente sobre el polvo liofilizado.
3. Con el frasco ampula siempre en posición vertical, mezclar en círculos con vigor (¡sin agitar!) por espacio de un minuto hasta que el polvo se humedezca de manera uniforme.
4. Para acelerar la disolución después de completar el paso 3, agite en círculos el frasco ampula boca arriba, esta vez de forma suave, por espacio de 5 o 10 segundos cada 5 minutos a fin de disolver el polvo restante.

Tome en cuenta que en ocasiones quizás necesite más de 20 minutos para disolver el polvo por completo. En tal caso, repita el paso 4 hasta que desaparezcan las partículas gelatinosas de la solución.

Una vez que el polvo se haya disuelto por completo, no deben quedar partículas gelatinosas en la solución. Las burbujas pequeñas o la espuma en la superficie del líquido son perfectamente normales. El producto reconstituido tiene un aspecto claro o ligeramente opaco. No utilice el producto si observa partículas extrañas.

5. Coloque el frasco ampula boca abajo durante 15 segundos para que la solución fluya hacia el tapón. Utilice una nueva jeringa de 3 centímetros cúbicos equipada de una aguja gruesa de calibre 18 e inserte la aguja en el frasco ampula invertido. Coloque el extremo de la aguja justo al final de la solución. Antes de extraer la aguja del frasco ampula, tire del émbolo y llévelo hasta el final de la jeringa para **extraer toda la solución** del frasco ampula invertido.
6. Reemplace la aguja de calibre 18 por una de calibre 25 para inyección subcutánea.
7. Elimine el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución a fin de obtener la dosis requerida de 1.2 mL de **XOLAIR®**. Puede quedar una fina capa de pequeñas burbujas flotando en la superficie de la solución contenida en la jeringa. Como la solución es algo viscosa, la administración de la inyección puede durar entre 5 y 10 segundos. El frasco ampula entrega 1.2 mL (150 mg) de **XOLAIR®**.
8. La administración de **XOLAIR®** es subcutánea en el brazo, muslo o en la parte inferior del abdomen (pero no en el área de 5 cm alrededor del ombligo). No inyecte en áreas donde la piel esté sensible, lastimada, roja o dura. Evite las áreas con cicatrices o estrías. Si necesita administrar más de una inyección para la dosis completa, elija un lugar de inyección diferente cada vez que se inyecte.

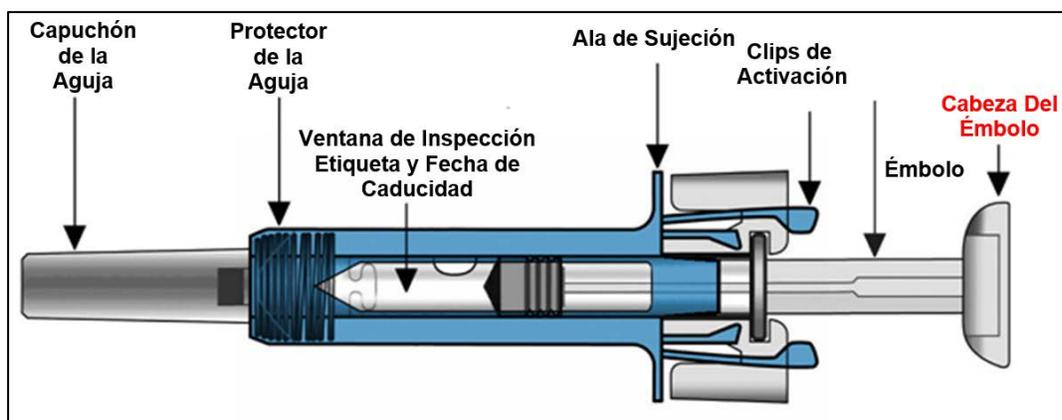
Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse adecuadamente.

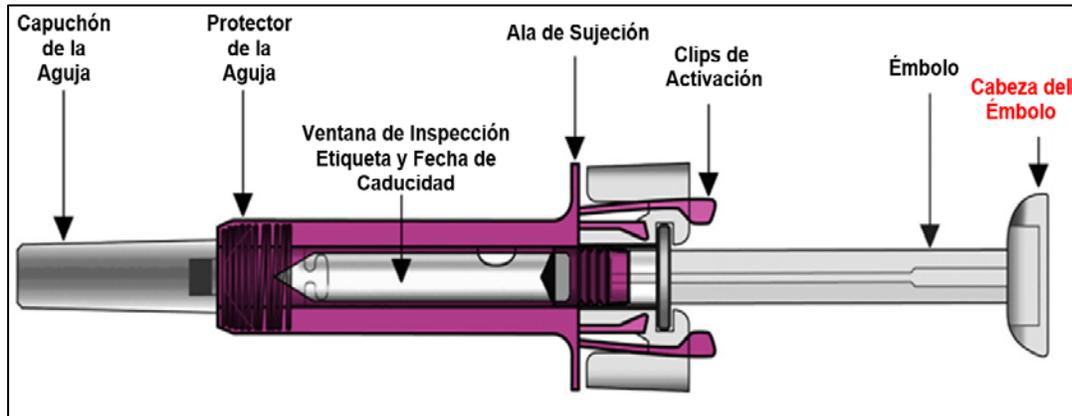
#### *Instrucciones de uso, manipulación y eliminación de XOLAIR® en jeringa prellenada*

Lea todas las instrucciones antes de usar la jeringa. Si decide que el paciente o un profesional de la salud pueden administrar las inyecciones de **XOLAIR®** en el hogar, deben ser previamente capacitados por el médico o enfermero antes de inyectarse a sí mismo u a otros. No se espera que los niños (de 6 años a menores de 12 años) se inyecten a sí mismos **XOLAIR®**, sin embargo, si lo considera mejor un cuidador puede administrarles **XOLAIR®** después de recibir la capacitación adecuada. Cada caja de **XOLAIR®** contiene una jeringa prellenada, acondicionada individualmente en un envoltorio de plástico sellado.

La jeringa prellenada de **XOLAIR®** está disponible en dos concentraciones, 75 mg y 150 mg. Se puede adquirir una o ambas en la farmacia.

#### **Jeringa prellenada de XOLAIR® 75 mg**

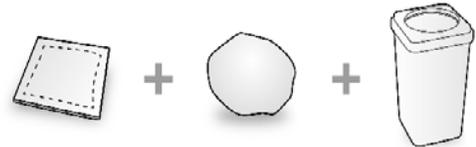


**Jeringa prellenada XOLAIR® 150 mg**


Después de inyectar el medicamento, el protector de la jeringa se activará para cubrir la aguja. Esto se debe a la protección contra lesiones accidentales por pinchazo de aguja.

**Otros artículos que necesita para la inyección:**

- Torunda de alcohol
- Algodón o gasa
- Contenedor de eliminación de objetos punzo-cortantes


**Información importante relativa a la seguridad**

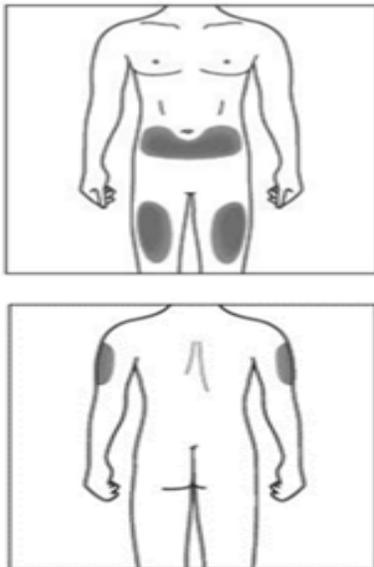
*Advertencia: Mantenga la jeringa fuera del alcance de los niños*

- 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 hasta estar listo para usar este medicamento.
- No utilice la jeringa si el sello de la caja o la envoltura de la jeringa están rotos, ya que esto puede implicar un riesgo para usted
- Nunca deje la jeringa donde otras personas puedan manipularla.
- No agite la jeringa.
- Tenga cuidado de no tocar los clips de activación del dispositivo de seguridad (véase las ilustraciones anteriores). Al tocarlos, puede activarse el dispositivo.
- No retire el capuchón de la aguja hasta que esté usted listo para poner la inyección.
- La jeringa no puede reutilizarse. Deseche la jeringa inmediatamente después de usarla en el contenedor de deshecho de objetos punzo-cortantes.

**Conservación de la jeringa prellenada**

1. Conserve la jeringa sellada dentro de su caja para protegerla de la luz, en refrigeración, entre 2°C y 8°C. **NO SE CONGELE.**
2. Saque la jeringa del refrigerador y deje que alcance la temperatura ambiente (25°C) antes de prepararla para la inyección (aproximadamente 20 minutos). Deje la jeringa en la caja para protegerla de la luz. El tiempo que la jeringa se mantiene a temperatura ambiente (25°C) antes de usarla no debe exceder las 4 horas.
3. No utilice la jeringa después de la fecha de caducidad indicada en la caja o en la etiqueta de la jeringa. Si ha caducado, devuelva todo el producto a la farmacia.

**Lugar de la inyección**

	<p>El lugar de inyección es el sitio del cuerpo donde usted pondrá la inyección.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El sitio recomendado es la parte frontal de los muslos. También puede inyectarse en la parte inferior del abdomen, pero no en el área de 5 cm alrededor del ombligo.</li> <li>• Si es necesario efectuar más de una dosis completa cada vez que se inyecte, elija un lugar diferente cada vez que se inyecte.</li> <li>• No inyecte en áreas donde la piel esté sensible, lastimada, roja o dura. Evite las áreas con cicatrices o estrías.</li> </ul> <p>Si un cuidador está administrando la inyección, también se puede inyectar en los brazos superiores externos.</p>
---	--

**Preparación de la jeringa prellenada de XOLAIR® para su uso**

NOTA: Dependiendo de la dosis prescrita, es posible que deba preparar una o más jeringas prellenadas e inyectar el contenido de todas ellas. La tabla 7 proporciona ejemplos del número de jeringas prellenadas que se necesitan para una dosis determinada.

Tabla 7. Conversión de la dosis en número de jeringas prellenadas

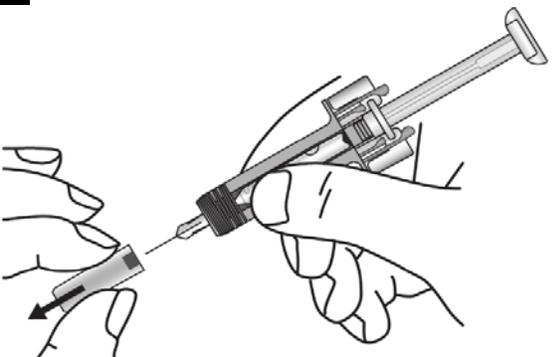
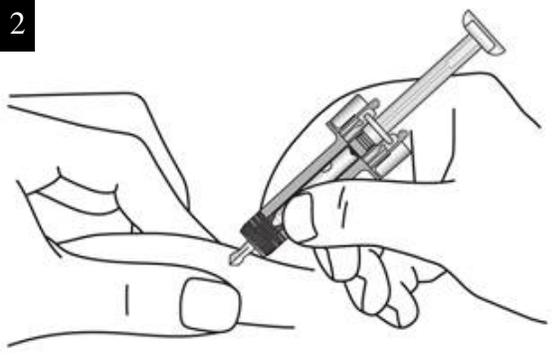
<b>Dosis</b>		<b>Jeringas que se necesitan por dosis</b>		
75 mg	1 jeringa (75 mg)			
150 mg		1 jeringa (150 mg)		
225 mg	1 jeringa (75 mg) +	1 jeringa (150 mg)		
300 mg		2 jeringas (150 mg)		
375 mg	1 jeringa (75 mg) +	2 jeringas (150 mg)		
450 mg		3 jeringas (150 mg)		
525 mg	1 jeringa (75 mg) +	3 jeringas (150 mg)		
600 mg		4 jeringas (150 mg)		

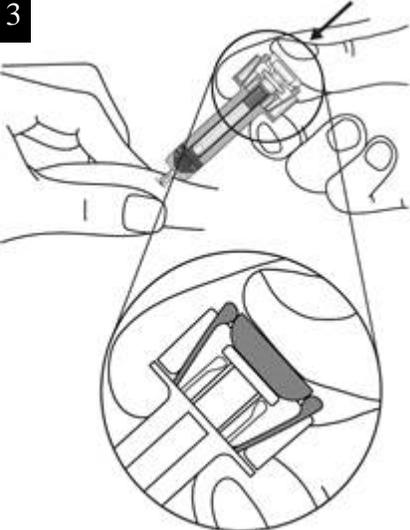
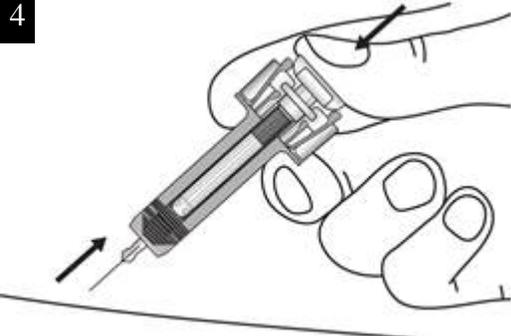
1. Saque la caja que contiene la jeringa del refrigerador y déjela unos 20 minutos sin abrir para que alcance la temperatura ambiente (deje la jeringa dentro de la caja para protegerla de la luz).
2. Cuando esté listo para utilizar la jeringa, lávese bien las manos con agua y jabón.
3. Limpie el lugar del cuerpo donde pondrá la inyección con una torunda de alcohol.
4. Retire la bandeja de plástico de la caja, desprenda la cubierta de papel. Sujetando el centro del protector de la jeringa, extraiga la jeringa de la bandeja.
5. Examine la jeringa. El líquido debe ser claro o ligeramente turbio. Su color puede variar de incoloro a amarillo pálido. Es posible que se perciban burbujas de aire, lo cual es normal. **NO USE** la jeringa si está rota o si el líquido parece turbio, si presenta claramente un color marrón o si contiene partículas. En todos estos casos devuelva el paquete completo a la farmacia.
6. Sosteniendo la jeringa horizontalmente, como se muestra a continuación, verifique que en la ventana de inspección aparezca la fecha de caducidad impresa en la etiqueta.

Nota: Gire la parte interna de la jeringa, de modo que pueda leer la etiqueta a través de la ventana de inspección.

**NO USE** el producto si está caduco. Si ha caducado, devuelva el producto con su envase a la farmacia.

### Cómo usar la jeringa prellenada

<b>1</b>		<p>Cuidadosamente retiré el capuchón de la aguja. Es posible que vea una gota de líquido en el extremo de la aguja. Esto es normal.</p>
<b>2</b>		<p>Presione suavemente la piel del lugar de inyección e inserte la aguja como se muestra en la imagen. Empuje la aguja hasta el fondo para asegurarse de que el medicamento se pueda administrar completamente.</p>

<p><b>3</b></p> 	<p>Sostenga la jeringa como se muestra en la imagen. Presione <b>lentamente</b> el émbolo hacia abajo <b>hasta haber inyectado toda la solución</b>.</p>
<p><b>4</b></p> 	<p>Mantenga el émbolo completamente presionado mientras levanta con cuidado la aguja del lugar de inyección.</p>
<p><b>5</b></p> 	<p>Suelte el émbolo lentamente y deje que el protector cubra automáticamente la aguja expuesta. Puede presionar el lugar de inyección con una torunda de algodón o una gasa y mantenerla durante 30 segundos. No frotar el lugar de la inyección. Puede cubrir el lugar de la inyección con una pequeña venda adhesiva, si es necesario.</p>

**Instrucciones de eliminación**

	<p><b>Deseche de inmediato la jeringa usada en un recipiente para objetos punzo-cortantes.</b></p> <p>Para la seguridad y salud de usted y los demás, las agujas y las jeringas usadas <b>NUNCA</b> deben reutilizarse. Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales. No tire los medicamentos a través de aguas residuales o de residuos domésticos. Pregunte a su médico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no usa. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.</p>
---	--

**XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL.**

No se tienen antecedentes de 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 que se apreciaran signos de toxicidad dependiente de la dosis. La mayor dosis acumulada que se administró a los pacientes durante un período de 20 semanas fue de 44,000 mg y esa dosis no produjo ningún efecto adverso agudo.

**XV. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES**

Caja con un frasco ampolla con polvo liofilizado y una ampolleta con diluyente e instructivo anexo.

Caja de cartón con una jeringa prellenada de 75 mg o 150 mg e instructivo anexo.

**XVI. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO**

Consérvese la caja bien cerrada en refrigeración entre 2° y 8°C. **No se congele.**

Manténgase en el envase original para proteger el producto de la luz.

No se use después del tiempo de caducidad establecida.

Hecha la mezcla el producto se conserva 8 horas entre 2°C y 8°C o 2 horas a no más de 25°C, una vez transcurrido este periodo, el producto deberá desecharse (Leyenda aplicable para la presentación del frasco ampolla).

**XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Literatura exclusiva para el médico.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre si el cierre ha sido violado.

Deséchese inmediatamente después de su uso.

Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante.

No se administre si la solución contiene partículas en suspensión o sedimentos.



No debe mezclarse con ningún otro medicamento o diluyente que no sea agua inyectable.

No se administre en menores de 6 años con asma alérgica y a menores de 12 años con urticaria crónica.

El uso de este medicamento no se recomienda durante el embarazo y la lactancia a menos que el beneficio supere el riesgo potencial para el feto o lactante.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx)

#### **XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

Titular del Registro:

**NOVARTIS PHARMA AG.**

Lichtstrasse 35, 4056,

Basel, Suiza.

Representante Legal:

**NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.**

Calz. de Tlalpan No. 1779,

Col. San Diego Churubusco, C.P. 04120,

Coyoacán, Ciudad de México, México.

#### **XIX. NÚMERO DE REGISTRO**

Reg. No. 251M2006 SSA IV

CDS: 18-Dic-2018

TN: N/A

® Marca Registrada

NPI: Ene-2019