

Departamento de registro farmacéutico

XOLAIR[®]
(omalizumab)

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL SUBDEPTO REGISTRO UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
22 OCT 2009	
Nº Ref.	2058/09
Nº Registro:	B-1889/05
Firma Profesional.	

~~75 mg, polvo y disolvente para solución inyectable~~

150 mg, polvo y disolvente para solución inyectable

Prospecto internacional

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Autor:	IPL: Ravi Shah
	BPI: Wim Dartee, Theresa Maloney, Bruno Duverger
Fecha de aprobación GLC:	28 de febrero de 2007, enmendado el 14 de octubre de 2008
Fecha de distribución	6 de noviembre de 2008
Número de referencia:	No disponible
Versión del documento:	Definitiva

Xolair®

Fármaco sistémico para el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias.

COMPOSICIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA

~~Un vial de Xolair 75 mg, polvo y disolvente para solución inyectable, contiene 75 mg de omalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado fabricado a partir de una línea celular mamífera. La solución reconstituida de Xolair contiene 125 mg/ml de omalizumab (75 mg en 0,6 ml).~~

Un vial de Xolair 150 mg, polvo y disolvente para solución inyectable, contiene 150 mg de omalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado fabricado a partir de una línea celular mamífera. La solución reconstituida de Xolair contiene 125 mg/ml de omalizumab (150 mg en 1,2 ml).

La lista completa de excipientes puede consultarse en el apartado correspondiente (véase EXCIPIENTES).

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

INDICACIONES

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

~~Xolair disminuye la incidencia de agudizaciones asmáticas en estos pacientes. No se ha demostrado la seguridad y la eficacia del medicamento en otras afecciones alérgicas.~~

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 beta 2 inhalado de larga duración.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis adecuada y la frecuencia de administración de Xolair se determinan con arreglo a la concentración inicial de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y al peso (kg). A efectos de la asignación de la dosis antes de la administración inicial, se debe determinar la concentración de IgE de los pacientes mediante un ensayo comercial de la IgE sérica total. Según estas determinaciones, podrían necesitarse 75-375 mg de Xolair en 1 o 3 inyecciones para cada administración. ~~Se presenta un gráfico de conversión en la tabla 1; en las tablas 2 y 3 se encuentran gráficos de determinación de la dosis en adultos y adolescentes (≥ 12 años); y en las tablas 4 y 5 se muestran los gráficos de determinación de la dosis en niños (6 años a <12 años). Para obtener dosis de 225 mg o 375 mg, puede usarse Xolair 150 mg en combinación con Xolair 75 mg.~~

No debe administrarse Xolair a pacientes cuya concentración inicial de IgE o cuyo peso (en kg) excedan los límites indicados en la tabla de administración.

Sólo está indicado para administración subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

Para adultos y adolescentes (12 años de edad y mayores) con asma persistente moderada a severa, que tengan un test cutáneo positivo o reactividad *in vitro* a un aeroalergeno perenne y, cuyos síntomas son controlados inadecuadamente con corticoides inhalados.

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 beta 2 inhalado de larga duración.

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

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

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

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

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

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

Duración del tratamiento, monitorización terapéutica y ajustes posológicos

En los ensayos clínicos, disminuyeron los episodios de agudización asmática y el uso de medicación de rescate, observándose mejorías en las puntuaciones de los síntomas durante las 16 primeras semanas de tratamiento. Se necesitan al menos 12 semanas de tratamiento para evaluar adecuadamente si el paciente responde a Xolair.

Xolair ha sido concebido para el tratamiento a largo plazo. Tras la suspensión del tratamiento, por lo general las concentraciones de IgE libre vuelven a aumentar y reaparecen los síntomas asociados.

Las concentraciones de IgE total están elevadas durante el tratamiento y se mantienen así hasta un año después de suspenderlo. Por consiguiente, de nada sirve volver a medir las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair para determinar la dosis. La determinación de la dosis tras un periodo de suspensión del tratamiento inferior a un año debe basarse en las concentraciones plasmáticas de IgE que se hayan obtenido al determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se hubiera interrumpido al menos durante un año, pueden medirse de nuevo las concentraciones plasmáticas de IgE total a fin de determinar la dosis.

Las variaciones significativas del peso exigen una adaptación posológica (véanse las tablas 2, 3, 4 y 5).

Uso en adultos y adolescentes (≥12 años)

Tabla 2 ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS. Dosis de Xolair (mg por dosis) administradas mediante inyección subcutánea cada 4 semanas

IgE inicial (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		
>200-300	150	150	225	300	300					
>300-400	225	225	300							
>400-500	225	300								
>500-600	300	300								
>600-700	300									

ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS
VÉASE LA TABLA 3

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Tabla 3 ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS. Dosis de Xolair (mg por dosis) administradas mediante inyección subcutánea cada 2 semanas

IgE inicial (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	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS VÉASE LA TABLA 2									
>100-200									225	300
>200-300						225	225	225	300	375
>300-400				225	225	225	300	300		
>400-500			225	225	300	300	375	375		
>500-600		225	300	300	375	NO ADMINISTRAR: No se dispone de datos para recomendar una dosis.				
>600-700			225	225	300					

Uso en niños (de 6 años a <12 años)

En lo que respecta a la duración del tratamiento y la monitorización terapéutica, el uso de Xolair en pacientes de 6 años a <12 años es igual al descrito en adolescentes y adultos.

Tabla 4 ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS. Dosis de Xolair (mg por dosis) administradas mediante inyección subcutánea cada 4 semanas a niños de 6 años a <12 años

IgE Inicial (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		
>200-300	150	150	225	300	300	ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS VÉASE LA TABLA 5				
>300-400	225	225	300							
>400-500	225	300								
>500-600	300	300								
>600-700	300									

Tabla 5 ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS. Dosis de Xolair (mg por dosis) administradas mediante inyección subcutánea cada 2 semanas a niños de 6 años a <12 años

IgE inicial (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	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS VÉASE LA TABLA 4										
>100-200									225	300	
>200-300						225	225	225	300	375	
>300-400				225	225	225	300	300			
>400-500			225	225	300	300	375	375			
>500-600		225	300	300	375	NO ADMINISTRAR: No se dispone de datos para recomendar una dosis.					
>600-700			225	225	300						375
>700-800	225	225	300	375							
>800-900	225	225	300	375							
>900-1.000	225	300	375								
>1.000-1.100	225	300	375								
>1.100-1.200	300	300									
>1.200-1.300	300	375									

En el caso de niños ≥12 años, la modificación de la pauta posológica se deja al criterio del médico. No se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes <6 años, por lo que no se recomienda utilizar Xolair en esta población.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Uso en ancianos

Aunque se dispone de escasos datos sobre el uso de Xolair en pacientes >65 años, no existen pruebas de que los pacientes de edad avanzada requieran una pauta posológica diferente a la de pacientes adultos más jóvenes.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes (véase el apartado EXCIPIENTES).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Generales

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones asmáticas, o del broncoespasmo o del estado asmático de carácter agudo.

No se han investigado los efectos de Xolair en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, como tampoco en la prevención de las reacciones anafilácticas, **incluyendo las provocadas por alergias alimentarias. Xolair no está indicado en el tratamiento de estas patologías.**

No se han estudiado suficientemente los efectos de Xolair en la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco se conocen los efectos del medicamento en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, afecciones mediadas por inmunocomplejos, o con insuficiencia renal o hepática existente de antemano. Hay que actuar con cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes. No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar el tratamiento con Xolair. Las reducciones de los corticoesteroides se realizarán bajo supervisión directa de un médico y posiblemente deban hacerse de forma gradual.

Las personas con diabetes sacarina, síndrome de malabsorción de glucosa y galactosa, intolerancia a la fructosa o deficiencia de sacarasa-isomaltasa deben saber que una dosis de 150 mg de Xolair contiene 108 mg de sacarosa.

Reacciones alérgicas

Como sucede con cualquier proteína, con el omalizumab pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales e incluso anafilaxia. Por consiguiente, se debe tener a mano algún medicamento para el tratamiento inmediato de las reacciones anafilácticas tras la administración de Xolair. Se informará al paciente de que pueden producirse tales reacciones y se le indicará que busque atención médica de inmediato si cree que puede sufrir una reacción alérgica. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Con la práctica de uso tras la comercialización del producto se han registrado reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración de Xolair, e incluso en ulteriores administraciones. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de 2 horas, aunque algunas tuvieron lugar más tarde, **incluso pasadas 24 horas tras la inyección.**

Al igual que ocurre con todos los anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos mediante tecnología de ADN recombinante, los pacientes pueden generar anticuerpos contra el omalizumab en contadas ocasiones.

Neoplasias malignas

En ensayos clínicos en adultos y adolescentes ≥ 12 años, hubo un desequilibrio entre el grupo de tratamiento con Xolair y el grupo de referencia en lo que atañe a la cifra de cánceres que se desarrollaron. Los casos observados fueron poco frecuentes ($<1/100$) tanto en el grupo de Xolair como en el grupo de referencia; en concreto, se registraron 25 neoplasias malignas en 5.015 pacientes tratados con Xolair (0,5 %) y 5 neoplasias malignas en 2.854 pacientes del grupo de referencia (0,18 %). La diversidad de neoplasias malignas observadas, el periodo relativamente breve de

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

exposición y las características clínicas de cada caso indican que no es probable que exista una relación causal. La tasa de incidencia global de neoplasias malignas observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue comparable a la registrada en la población general.

Parasitosis

Es posible que la IgE participe en la respuesta inmunitaria a ciertas infecciones. En pacientes expuestos crónicamente a un riesgo elevado de padecer helmintiasis, un ensayo controlado con placebo reveló una tasa de infección algo superior con el omalizumab, aunque no hubiera cambios en el curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de la infección. La tasa de helmintiasis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infecciones, fue inferior a 1 por 1.000 pacientes. No obstante, está justificado obrar con cautela en el caso de pacientes expuestos a un riesgo elevado de infecciones por helmintos, especialmente cuando viajen a zonas donde las helmintiasis son endémicas. Si los pacientes no respondieran al tratamiento antihelmítico recomendado, se planteará la suspensión del tratamiento con Xolair.

INTERACCIONES

Las enzimas del citocromo P450, las bombas de expulsión y los mecanismos de unión a proteínas no participan en la depuración del omalizumab; por consiguiente, la probabilidad de que ocurran interacciones farmacológicas es reducida. No se han realizado con Xolair estudios formales de interacciones con fármacos o vacunas. Desde el punto de vista farmacológico, no hay motivos para prever que los fármacos que suelen utilizarse en el tratamiento del asma interactúen con el omalizumab. En ensayos clínicos, Xolair se utilizó normalmente junto con corticoesteroides inhalados y orales, agonistas β inhalados de acción breve o prolongada, modificadores de leucotrienos, teofilinas y antihistamínicos orales. No hubo indicios de que esos medicamentos antiastmáticos habituales afectaran a la seguridad de Xolair. Se dispone de escasos datos sobre el uso de Xolair en combinación con una inmunoterapia específica (tratamiento de hiposensibilización).

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No se han realizado estudios adecuados ni apropiadamente controlados con el omalizumab en mujeres embarazadas. Las moléculas de IgG atraviesan la barrera placentaria. Dado que los estudios de la función reproductora en animales no siempre permiten predecir la respuesta en el ser humano, Xolair no debe administrarse durante el embarazo, salvo cuando sea estrictamente necesario.

Se han estudiado los efectos del omalizumab en la función reproductora de macacos. Dosis subcutáneas ≤ 75 mg/kg de omalizumab (12 veces superiores a la dosis clínica máxima) no indujeron toxicidad materna o embrionaria ni teratogenia cuando se administraron durante el periodo de organogénesis, ni tampoco tuvieron efectos adversos sobre el crecimiento fetal o neonatal cuando se administraron en la fase final de la gestación, el alumbramiento o la lactancia.

Aunque en los pacientes no se han observado efectos clínicamente significativos en las plaquetas, la administración de dosis de omalizumab superiores a la dosis clínica se ha asociado en primates no humanos a reducciones de las plaquetas dependientes de la edad, de suerte que los animales más jóvenes se vieron relativamente más afectados. En estudios de la función reproductora en macacos, no se hallaron indicios clínicos de trombocitopenia en monos neonatos cuyas madres habían sido tratadas con dosis ≤ 75 mg/kg de omalizumab; si embargo, no se determinó el número de plaquetas en las crías.

Mujeres lactantes

Aunque no se ha investigado la presencia de Xolair en la leche humana, las IgG se excretan en ese líquido y, por consiguiente, cabe esperar que Xolair pase a la leche humana. No se conoce la posibilidad de absorción de Xolair y de daño al lactante; ~~se debe actuar con cautela cuando se administre Xolair a una mujer lactante.~~ **Durante el tratamiento con Xolair las mujeres deberán interrumpir la lactancia.**

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Se advertirá a los pacientes que reciban Xolair de que pueden padecer mareos, cansancio, síncope o somnolencia, en cuyo caso deberían abstenerse de conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos clínicos en adultos y adolescentes ≥ 12 años fueron las reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, hinchazón, eritema y prurito, además de cefaleas. En ensayos clínicos con pacientes de 6 a <12 años, las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, pirexia y dolor abdominal alto. La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve o moderada. En la tabla 6 se enumeran las reacciones adversas registradas en la población de seguridad global tratada con Xolair en los ensayos clínicos; las reacciones se han desglosado por sistema orgánico y frecuencia. Éstas son las categorías según la frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($>1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($>1/1.000$, $<1/100$) y raras ($<1/1.000$).

Tabla 6 Reacciones adversas en los ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones	
Raras	Parasitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
Raros	Reacción anafiláctica y otras afecciones alérgicas
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea**
Poco frecuentes	Mareo, somnolencia, parestesia, síncope
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Hipotensión postural, rubor o sofoco
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Faringitis, tos, broncoespasmo alérgico
Raros	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal alto*
Poco frecuentes	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Urticaria, exantema, prurito, fotosensibilidad
Raros	Edema angioneurótico
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Muy frecuentes	Pirexia*
Frecuentes	Reacciones en el sitio de inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Poco frecuentes	Aumento de peso, cansancio, brazos hinchados, enfermedad seudogripal

* En niños de 6 a <12 años

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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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

Observaciones tras la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones a través de notificaciones espontáneas.

Trastornos del sistema inmunitario: Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración y en posteriores administraciones (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO). **Enfermedad del suero que puede cursar con fiebre y linfadenopatía.**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia idiopática grave.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: vasculitis granulomatosa alérgica (síndrome de Churg-Strauss).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, mialgia, tumefacción articular.

Neoplasias malignas

En ensayos clínicos en adultos y adolescentes ≥ 12 años, hubo un desequilibrio entre el grupo de tratamiento con Xolair y el grupo de referencia en lo que atañe a la cifra de cánceres que se desarrollaron. Los casos observados fueron poco frecuentes ($< 1/100$) tanto en el grupo de tratamiento activo como en el grupo de referencia. La tasa de incidencia global de neoplasias malignas observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue comparable a la registrada en la población general (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

No se registraron con el omalizumab casos de neoplasias malignas en los ensayos clínicos en el grupo de 6 a < 12 años; sólo se registró un caso en el grupo de referencia.

Plaquetas

En los ensayos clínicos, pocos pacientes presentaron una cifra de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo de valores normales de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. En los seres humanos no se han apreciado las disminuciones persistentes de las cifras de plaquetas que se han observado en otros primates (véase el apartado DATOS DE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Parasitosis

En los pacientes expuestos crónicamente a un riesgo elevado de padecer helmintiasis, un ensayo controlado con placebo reveló un porcentaje de infección algo superior con el omalizumab, aunque este incremento no fue estadísticamente significativo. No variaron el curso, la gravedad ni la respuesta al tratamiento de las infecciones (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

SOBREDOSIS

No se han registrado casos de sobredosis. No se ha determinado la dosis máxima tolerada de Xolair. Se han administrado dosis intravenosas únicas ≤ 4.000 mg a pacientes sin que se apreciaran indicios de reacciones adversas limitantes de la dosis. La mayor dosis acumulada que se administró a los pacientes fue de 44.000 mg en 20 semanas, y no produjo ningún efecto adverso agudo.

FARMACODINAMIA

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, obtenido mediante tecnología de ADN recombinante, que se une selectivamente a la inmunoglobulina E (IgE) humana. El anticuerpo es una IgG1 (kappa) que contiene, enmarcadas por regiones humanas, las regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo murino que se une a la IgE.

La cascada alérgica se inicia cuando el alérgeno interconecta las IgE unidas a los receptores Fc ϵ RI de alta afinidad presentes en la superficie de los mastocitos y basófilos. Ello produce la desgranulación 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 el desarrollo de edema de las vías respiratorias, la contracción del músculo liso y la alteración de la actividad celular que acompaña al proceso inflamatorio. Estos mediadores contribuyen asimismo a producir los signos y síntomas de enfermedad alérgica: broncoconstricción, producción de moco, sibilancias, disnea, opresión torácica, congestión nasal, estornudos, prurito, rinorrea y picor nasal y ojos llorosos.

El omalizumab se une a la IgE e impide que ésta se una al receptor de alta afinidad Fc ϵ RI, reduciendo de este modo la cantidad de IgE libre disponible para iniciar la cascada alérgica. El tratamiento de individuos atópicos con omalizumab causó una notable disminución de los receptores Fc ϵ RI en los basófilos. Además, la liberación *in vitro* de histamina de los basófilos procedentes de individuos que habían sido tratados con Xolair disminuyó, tras la estimulación con un alérgeno, aproximadamente un 90 % en comparación con los valores previos al tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

En ensayos clínicos, las concentraciones séricas de IgE libre disminuyeron de forma dependiente de la dosis en un plazo de una hora tras la administración de la primera dosis, manteniéndose entre las administraciones de las dosis. La reducción media de la IgE sérica libre fue >96 % cuando se utilizaron las dosis recomendadas. Las concentraciones séricas de IgE total (es decir, unida y no unida a las proteínas) aumentaron tras la primera dosis debido a la formación de complejos omalizumab-IgE, que se eliminan más lentamente que la IgE libre. Dieciséis semanas después de administrar la primera dosis, las concentraciones séricas de IgE total eran por término medio unas cinco veces mayores que las concentraciones previas al tratamiento cuando se utilizaron ensayos 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 fueron reversibles, sin que se observara ningún efecto de rebote en las concentraciones de IgE después del período de reposo farmacológico. Las concentraciones de IgE total no recuperaron su valor previo al tratamiento hasta un año después de interrumpir la administración de Xolair.

Experiencia clínica

Adultos y adolescentes >12 años

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de Xolair en cinco ensayos multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo, con doble enmascaramiento.

En dos estudios idénticos de 16 semanas de duración (estudios 1 y 2), quedaron demostradas la seguridad y la eficacia del omalizumab como tratamiento complementario en 1.071 asmáticos alérgicos que tenían síntomas pese al tratamiento con corticoesteroides inhalados (dipropionato de beclometasona en dosis de 500 µg/d a 1.200 µg/d).

En ambos ensayos el omalizumab fue superior al placebo en lo que respecta al criterio principal de agudización asmática (agravamiento del asma con necesidad de corticoesteroides sistémicos o duplicación de la dosis inicial de beclometasona del paciente). El número de agudizaciones del asma fue significativamente menor en el grupo del omalizumab ($p=0,006$ y $p<0,001$ en los estudios 1 y 2, respectivamente). El número de pacientes que sufrieron agudizaciones del asma fue menor en el grupo tratado con omalizumab (14,6 % frente al 23,3 % [$p=0,009$] en el estudio 1 y 12,8 % frente al 30,5 % [$p<0,001$] en el estudio 2). En las fases de extensión con doble enmascaramiento de ambos estudios, de ≤1 año de duración, la frecuencia de agudizaciones asmáticas siguió siendo menor en los pacientes tratados con omalizumab que en aquellos que recibieron el placebo.

En los estudios 1 y 2 se pudo demostrar, al final del ensayo principal de 28 semanas de duración, una mejoría clínicamente significativa de la calidad de vida relacionada con el asma (valorada por medio del cuestionario de Juniper de la calidad de vida en pacientes asmáticos) en el grupo de Xolair en comparación con el grupo del placebo (diferencia con respecto al placebo: $p\leq 0,001$ en los estudios 1 y 2).

En el estudio 3, se demostró la seguridad y el efecto ahorrador de corticoesteroides del omalizumab en 246 pacientes con asma alérgica aguda que necesitaban tratamiento diario con corticoesteroides inhalados en dosis altas (fluticasona ≥ 1.000 µg/d) y en los que se permitió la utilización de agonistas β_2 de acción prolongada. El estudio incluyó una fase estable de 16 semanas con corticoesteroides a los que se añadió la medicación de estudio, seguida por una fase de reducción de corticoesteroides de 16 semanas. La reducción porcentual de la dosis de corticoesteroides inhalados al final de la fase de tratamiento fue notoriamente mayor en los pacientes tratados con omalizumab que en aquellos que recibieron el placebo (mediana del 60 % frente al 50 %, $p=0,003$). La proporción de pacientes tratados con omalizumab que pudieron disminuir su dosis de fluticasona a ≤ 500 µg/día fue del 60,3 %, frente al 45,8 % en el grupo del placebo ($p>0,05$).

En el estudio 4, se pudo demostrar la seguridad y la eficacia de omalizumab en 405 pacientes que padecían concomitantemente asma alérgica y rinitis alérgica perenne. Los pacientes aptos para el estudio padecían tanto asma alérgica sintomática como rinitis alérgica perenne. Dichos pacientes recibieron omalizumab o placebo durante 28 semanas como tratamiento complementario de ≥ 400 µg

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

de budesonida administrada mediante Turbuhaler. Se permitió el uso de agonistas β_2 inhalados de acción prolongada (39 %) y de corticoesteroides nasales (17 %).

En el estudio 2, otros criterios de valoración igualmente importantes fueron la incidencia de agudizaciones asmáticas (agravamiento del asma que exigió la administración de corticoesteroides sistémicos o la duplicación de la dosis inicial de budesonida del paciente) y la proporción de pacientes de cada grupo terapéutico con una mejoría $\geq 1,0$ desde el inicio del estudio al final de la fase de tratamiento en las evaluaciones de la calidad de vida específica del asma y de la rinitis (evaluación de la calidad de vida de Juniper).

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

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

En el estudio 5, se demostraron la eficacia y la seguridad de Xolair en un ensayo de 28 semanas que incluyó a 419 pacientes con asma alérgica grave, de 12-79 años, que sufrían una reducción de la función pulmonar (volumen espiratorio máximo en el primer segundo [FEV₁]: 40 %-80 % del previsto) y un control deficiente de los síntomas asmáticos pese a recibir $>1.000 \mu\text{g}$ de dipropionato de beclometasona (o su equivalente) más un agonista β_2 de acción prolongada. Los pacientes aptos para el estudio habían padecido múltiples agudizaciones del asma que precisaron tratamiento con corticoesteroides sistémicos, o en el año anterior habían sido atendidos en un servicio de urgencias por sufrir una agudización asmática intensa pese a seguir tratamiento continuo con corticoesteroides inhalados en dosis elevadas y con agonistas β_2 de acción prolongada. Se administró Xolair o placebo como tratamiento complementario de $>1.000 \mu\text{g}$ (o su equivalente) más un agonista β_2 de acción prolongada. Se permitió la administración de un tratamiento de mantenimiento a base de corticoesteroides orales (22 %), teofilina (27 %) o antileucotrienos (35 %). En la fase de tratamiento no se modificó la terapia antiasmática concomitante.

La tasa de agudizaciones del asma que precisaron tratamiento con tandas cortas de corticoesteroides sistémicos fue el criterio de valoración principal. El omalizumab redujo la tasa de agudizaciones asmáticas en un 19 % ($p=0,153$). En otras evaluaciones que pusieron de manifiesto una diferencia estadísticamente significativa a favor de Xolair ($p < 0,05$), se registraron reducciones de las agudizaciones graves (en las que la función pulmonar del paciente había sido <60 % del valor óptimo personal, siendo necesario administrar corticoesteroides sistémicos) y de las visitas de carácter urgente relacionadas con el asma (incluidas las hospitalizaciones, la asistencia en el servicio de urgencias y las consultas médicas no programadas) y se apreciaron mejoras en la evaluación general por parte del médico de la eficacia del tratamiento, la calidad de vida relacionada con el asma, los síntomas asmáticos y la función pulmonar. Los cinco estudios mencionados anteriormente incluyeron una evaluación general del médico como determinación global del control del asma. El médico pudo tener en cuenta el flujo espiratorio máximo, los síntomas diurnos y nocturnos, el uso de medicación de rescate, la espirometría y las agudizaciones. En los cinco estudios, se consideró que la proporción de pacientes que mostraron una mejoría notable o un control completo del asma fue significativamente mayor en los grupos de tratamiento con Xolair que en los grupos que recibieron el placebo.

Niños de 6 años a <12 años

La principal confirmación de la seguridad y la eficacia de Xolair en el grupo de edad de 6 años a <12 años se obtuvo en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, con doble enmascaramiento (estudio 6) y en otro estudio confirmatorio (estudio 7).

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

El estudio 6 fue un estudio de 52 semanas que evaluó la seguridad y la eficacia de Xolair como tratamiento complementario en 628 pacientes con asma alérgica que no estaban bien controlados pese a seguir tratamiento regular con corticoesteroides inhalados (≥ 200 $\mu\text{g/d}$ de fluticasona en inhalador de polvo seco o su equivalente), con o sin otros medicamentos antiasmáticos. Se consideró que eran aptos para el estudio los pacientes a los que se les hubiera diagnosticado el asma hacía más de 1 año, que en una prueba de punción presentaran un resultado positivo al menos para un aeroalergeno perenne, y que tuvieran antecedentes de signos y síntomas clínicos de asma persistente moderada o grave, incluidos síntomas diurnos o nocturnos, además de antecedentes de agudizaciones en el año anterior a la entrada en el estudio. Se permitió el tratamiento de mantenimiento con agonistas β_2 de acción prolongada (67,4 %), antileucotrienos (36,6 %) y corticoesteroides orales (1,3 %). Durante las 24 primeras semanas de tratamiento, las dosis de esteroides de cada paciente se mantuvieron constantes respecto a los valores iniciales; a continuación tuvo lugar un periodo de seguimiento de 28 semanas durante el cual se permitió el ajuste de los corticoesteroides inhalados.

Se definió una agudización clínicamente significativa como un empeoramiento de los síntomas asmáticos, según el criterio clínico del investigador, que exigió duplicar la dosis inicial de corticoesteroides inhalados al menos durante 3 días o usar tratamiento de rescate con corticoesteroides sistémicos (orales o intravenosos).

Las tasas de agudizaciones asmáticas durante el periodo de tratamiento con doble enmascaramiento de 52 semanas en los pacientes tratados con Xolair que presentaban un $\text{FEV}_1 > 80$ % al inicio del estudio mostraron reducciones relativas del 43 % en comparación con el placebo ($p < 0,001$). En los pacientes tratados con Xolair se observó, en comparación con aquellos que recibieron el placebo, una reducción estadísticamente significativa de la tasa de agudizaciones asmáticas, independientemente del uso concomitante de agonistas β_2 de acción prolongada al inicio del estudio, lo que representó una reducción del 45 % en los pacientes que usaron agonistas β_2 de acción prolongada y una disminución del 42 % en quienes no los utilizaron ($p < 0,001$ y $p = 0,011$, respectivamente).

El estudio 7 fue un estudio de 28 semanas de duración, controlado, con doble enmascaramiento, que evaluó principalmente la seguridad en 334 pacientes que estaban bien controlados con corticoesteroides inhalados. Durante las 16 primeras semanas se mantuvieron las mismas dosis de esteroides que al principio del estudio; a continuación tuvo lugar un periodo de reducción de la dosis de esteroides de 12 semanas. El estudio evaluó la reducción porcentual de la dosis de dipropionato de beclometasona y la proporción de pacientes en los que se disminuyó la dosis de dipropionato de beclometasona a las 28 semanas. La reducción porcentual de la dosis de dipropionato de beclometasona a las 28 semanas fue mayor en el grupo de Xolair que en el grupo del placebo (mediana de la reducción: 100 % frente al 66,7 %; $p = 0,001$), así como la proporción de pacientes con una reducción de la dosis de dipropionato de beclometasona ($p = 0,002$). La frecuencia e incidencia de episodios de agudización asmática durante la fase de reducción de la dosis de esteroides también fue menor en el grupo del omalizumab (tasa media de 0,42 frente a 0,72, $p < 0,001$; porcentaje de pacientes con agudizaciones del 18 % frente al 39 %, $p < 0,001$). Durante las 16 primeras semanas del periodo de tratamiento de 24 semanas fue evidente la tendencia a la superioridad del omalizumab en lo que respecta a la reducción de la frecuencia e incidencia de agudizaciones. En el 55,7 % de los pacientes tratados con omalizumab se registró una reducción completa (100 %) de la dosis de corticoesteroides al final del periodo de tratamiento de 28 semanas, en comparación con el 43,2 % en los pacientes que recibieron el placebo. Además, el número de pacientes en los que se redujo la dosis de corticoesteroides ≥ 50 % fue mayor en el grupo del omalizumab que en el del placebo (80,4 % frente al 69,5 %, $p = 0,017$).

En los dos estudios mencionados (6 y 7) el médico realizó una evaluación general como determinación global del control del asma. El médico pudo tener en cuenta el flujo espiratorio máximo, los síntomas diurnos y nocturnos, la medicación de rescate, la espirometría y las agudizaciones. En ambos estudios se consideró que la proporción de pacientes que mostraron una mejoría notable o un control completo del asma fue significativamente mayor en los tratados con Xolair que en aquellos que recibieron el placebo.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética del omalizumab se ha estudiado en pacientes adultos y adolescentes con asma alérgica.

Absorción

Tras la administración subcutánea, el omalizumab se absorbe con una biodisponibilidad absoluta media del 62 %. Después de administrar una dosis subcutánea única a pacientes adultos o adolescentes con asma, el omalizumab se absorbe con lentitud y alcanza la concentración plasmática máxima al cabo de 7-8 días por término medio. La farmacocinética del omalizumab es lineal con dosis >0,5 mg/kg. Tras administrar dosis repetidas de omalizumab, las áreas bajo la curva de la concentración respecto al tiempo desde el día 0 hasta el día 14 en estado de equilibrio llegaron a ser hasta 6 veces mayores que las obtenidas tras administrar la primera dosis.

Distribución

In vitro, el omalizumab forma complejos de cierto tamaño con la IgE. No se han observado complejos precipitantes ni complejos con una masa molecular >1 x 10⁶ Da *in vitro* ni *in vivo*.

Los estudios de la distribución en tejidos realizados en macacos no evidenciaron una captación específica de I¹²⁵-omalizumab por parte de ningún órgano o tejido. Tras la administración subcutánea, el volumen de distribución aparente de los pacientes fue de 78 ± 32 ml/kg.

Eliminación

La depuración del omalizumab comprende procesos de eliminación de IgG, así como de depuración a través de uniones específicas y de formación de complejos con su ligando específico, la IgE. La eliminación hepática de IgG incluye la degradación en las células del sistema reticuloendotelial hepático y en las células endoteliales. La IgG inalterada también se excreta en la bilis. Los estudios realizados en ratones y monos revelan que los complejos omalizumab-IgE se eliminan por medio de interacciones con los receptores Fcγ en el sistema reticuloendotelial en general con mayor rapidez que la depuración de IgG. En pacientes asmáticos, la semivida de eliminación sérica del omalizumab fue por término medio de 26 días, con una depuración aparente de 2,4 ± 1,1 ml/kg/d por término medio. Asimismo, la duplicación del peso corporal hace que la depuración aparente sea aproximadamente el doble.

Características en diversas poblaciones de pacientes

Edad, raza o grupo étnico y sexo

Se investigó la farmacocinética poblacional de Xolair a fin de evaluar los efectos de las características demográficas. Los análisis de estos datos indican que no es necesario efectuar un ajuste de la dosis en función de la edad (6-76 años), la raza, el grupo étnico o el sexo.

Insuficiencia renal y hepática

No existen datos farmacocinéticos ni farmacodinámicos en pacientes aquejados de insuficiencia renal o hepática (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

DATOS DE TOXICIDAD PRECLÍNICA

No se han hallado indicios de reacciones anafilácticas sistémicas por desgranulación de mastocitos en macacos adultos o jóvenes. En todos los estudios con monos se hallaron complejos circulantes omalizumab-IgE; sin embargo, tras la administración de omalizumab no se encontraron indicios de enfermedad mediada por inmunocomplejos en ningún órgano (incluido el riñón). Los complejos IgE-omalizumab no fijan el complemento ni intervienen en la citotoxicidad dependiente del complemento. La administración crónica de omalizumab fue bien tolerada en primates no humanos (tanto adultos como jóvenes), salvo en lo que respecta a una reducción de la cifra de plaquetas, dependiente de la dosis, que se observó en diversas especies de primates no humanos, con concentraciones séricas que

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

por lo general superaban la exposición humana máxima de los ensayos clínicos esenciales. Los monos jóvenes fueron más sensibles que los adultos a los efectos plaquetarios. Además, en macacos se observaron hemorragias agudas e inflamación en el lugar de la inyección, lo que concuerda con una respuesta inmunitaria localizada a la administración subcutánea repetida de una proteína heteróloga. No se han realizado estudios formales de la carcinogenicidad con el omalizumab.

Se han detectado anticuerpos antiomalizumab en algunos monos tras la administración subcutánea o intravenosa.

Cabe esperar que ello suceda al administrar una proteína heteróloga. No se pudo evaluar a algunos animales debido a las elevadas concentraciones séricas de omalizumab, de IgE o de ambos. No obstante, en los animales se mantuvieron elevadas concentraciones séricas de omalizumab durante todo el período de tratamiento de los estudios, y no hubo signos evidentes de toxicidad por la presencia de anticuerpos antiomalizumab.

EXCIPIENTES

Vial de polvo: sacarosa, histidina, clorhidrato de histidina monohidratado, polisorbato 20.

Ampolla de disolvente: agua para inyectables.

Las formulaciones farmacéuticas pueden variar de un país a otro.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

INCOMPATIBILIDADES

Xolair no debe mezclarse con ningún otro medicamento o diluyente que no sea agua para inyectables.

CONSERVACIÓN

Véase la caja.

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

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

El producto liofilizado necesita de 15 a 20 minutos para disolverse, pero en algunos casos puede requerir más tiempo. El producto completamente reconstituido es transparente o ligeramente turbio y puede presentar burbujas pequeñas o espuma en la superficie del líquido, alrededor del borde del vial. Como el producto reconstituido es algo viscoso, se procurará EXTRAER TODO EL PRODUCTO DEL VIAL antes de eliminar el aire o el exceso de solución de la jeringuilla, a fin de obtener la dosis completa de 0,6 ml o 1,2 ml.

Para preparar Xolair para la administración subcutánea, sírvase seguir las siguientes indicaciones:

Viales de Xolair 75 mg

- ~~1. Extraiga 0,9 ml de agua para inyectables de la ampolla con una jeringuilla equipada con una aguja gruesa de calibre 18.~~
- ~~2. Con el vial en posición vertical sobre una superficie plana, inserte la aguja y vierta el agua de inyección dentro del vial de omalizumab, utilizando técnicas asépticas convencionales, y dirija el agua para inyectables directamente sobre el polvo.~~
- ~~3. Con el vial siempre en posición vertical, agite en círculos enérgicamente (¡sin sacudir!) durante 1 minuto aproximadamente hasta que el polvo se humedezca de manera uniforme.~~
- ~~4. Para acelerar la disolución tras completar el paso 3, agite en círculos el vial, esta vez de forma más suave, durante 5 o 10 segundos aproximadamente cada 5 minutos, a fin de disolver el polvo restante.~~
 - ~~• En ocasiones quizás necesite más de 20 minutos para disolver por completo el polvo. En tal caso, repita el paso 4 hasta que desaparezcan las partículas gelatinosas de la solución.~~
 - ~~• Cuando el polvo se haya disuelto completamente, no deben quedar partículas gelatinosas visibles en la solución. Las burbujas pequeñas o la espuma en la superficie del líquido son~~

~~perfectamente normales. El producto reconstituido tiene un aspecto transparente o ligeramente turbio. No utilice el producto si observara partículas extrañas.~~

- ~~5. Coloque el vial boca abajo durante 15 segundos para que la solución fluya hacia el tapón. Utilice una nueva jeringuilla de 3 cc equipada de una aguja gruesa de calibre 18 e inserte la aguja en el vial invertido. Coloque el extremo de la aguja justo al final de la solución cuando extraiga ésta con la jeringuilla. Antes de sacar la aguja del vial, tire del émbolo y llévelo hasta el fondo del cilindro de la jeringuilla a fin de extraer toda la solución del vial 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 0,6 ml. Puede quedar una fina capa de pequeñas burbujas flotando en la superficie de la solución contenida en la jeringuilla. Como la solución es algo viscosa, la administración de la inyección puede durar entre 5 y 10 segundos. El vial proporciona 0,6 ml de Xolair (75 mg de omalizumab).~~
- ~~8. Las inyecciones se administran por vía subcutánea en la región deltoidea del brazo o en el muslo.~~

Viales de Xolair 150 mg

1. Extraiga 1,4 ml de agua para inyectables de la ampolla con una jeringuilla equipada con una aguja gruesa de calibre 18.
2. Con el vial en posición vertical sobre una superficie plana, inserte la aguja y vierta el agua de inyección dentro del vial de omalizumab, utilizando técnicas asépticas convencionales, y dirija el agua para inyección directamente sobre el polvo.
3. Con el vial siempre en posición vertical, agite en círculos enérgicamente (¡sin sacudir!) durante 1 minuto aproximadamente hasta que el polvo se humedezca de manera uniforme.
4. Para acelerar la disolución tras completar el paso 3, agite en círculos el vial, esta vez de forma más suave, durante 5 o 10 segundos aproximadamente cada 5 minutos, a fin de disolver el polvo restante.
 - * En ocasiones quizás necesite más de 20 minutos para disolver por completo el polvo. En tal caso, repita el paso 4 hasta que desaparezcan las partículas gelatinosas de la solución. Cuando el polvo se haya disuelto completamente, no deben quedar partículas gelatinosas visibles en la solución. Las burbujas pequeñas o la espuma en la superficie del líquido son perfectamente normales. El producto reconstituido tiene un aspecto transparente o ligeramente turbio. No utilice el producto si observara partículas extrañas.
5. Coloque el vial boca abajo durante 15 segundos para que la solución fluya hacia el tapón. Utilice una nueva jeringuilla de 3 cc equipada de una aguja gruesa de calibre 18 e inserte la aguja en el vial invertido. Coloque el extremo de la aguja justo al final de la solución cuando extraiga la solución con la jeringuilla. Antes de sacar la aguja del vial, tire del émbolo y llévelo hasta el fondo del cilindro de la jeringuilla a efectos de **extraer toda la solución** del vial 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. Puede quedar una fina capa de pequeñas burbujas flotando en la superficie de la solución contenida en la jeringuilla. Como la solución es algo viscosa, la administración de la inyección puede durar entre 5 y 10 segundos. El vial proporciona 1,2 ml de Xolair (150 mg de omalizumab).
8. Las inyecciones se administran por vía subcutánea en la región deltoidea del brazo o en el muslo.

~~Ambo~~ ~~productos~~ (Xolair ~~75 mg~~ y 150 mg, polvo para solución inyectable) se suministran en **un** vial de un solo uso y no contienen conservantes 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, a menos que se haya reconstituido en condiciones asépticas validadas y controladas. La eliminación del producto no utilizado o de los residuos del producto se llevará a cabo de acuerdo con las normas locales.

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

Fabricante:

Véase la caja.

Prospecto internacional

Fecha de publicación de la información: noviembre de 2008.

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL