

## SIM EXPRESS

### Omalizumab

Antiasmático. Agente inmunológico. Código ATC: R03DX05

#### Mecanismo de acción

*Para asma alérgico*

El *omalizumab*, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, se liga selectivamente a la inmunoglobulina E humana (IgE) e inhibe la unión de ésta al receptor de IgE de alta afinidad (FcεRI) en la superficie de los mastocitos y basófilos.<sup>1</sup> De esta manera limita el grado de liberación de mediadores de la respuesta alérgica y también reduce el número de receptores en los basófilos en pacientes atópicos.<sup>2</sup>

Otras características de este anticuerpo son: se une a la IgE libre pero no a la IgG e IgA, bloquea la unión de la IgE a su receptor de alta afinidad pero no se liga a la IgE unida a mastocitos o basófilos e inhibe la síntesis de IgE en cultivo de células productoras de IgE.

En los ensayos clínicos, las concentraciones plasmáticas de "IgE libre" disminuyeron de manera dosis dependiente en la hora posterior a la primera dosis y se mantuvieron reducidas entre dosis. Un año después de interrumpir el tratamiento con *omalizumab* los niveles de IgE volvieron a los niveles previos al tratamiento, sin que se observe efecto de rebote en los niveles de IgE después del período de depuración del medicamento.

#### Dosificación

*Tanto la dosificación como la frecuencia de administración de omalizumab se determinan teniendo en cuenta la IgE (UI/mL) basal medida antes del inicio del tratamiento, y el peso corporal (Kg) del paciente.*

#### Personas mayores de 6 años

*Tratamiento del asma alérgica persistente moderada o severa, cuyos síntomas no sean adecuadamente controlados con corticoides inhalados.*

En las Tablas N° 1 y 2 se detalla la dosis de *omalizumab* por vía subcutánea (SC), según los valores de IgE y el peso del paciente cada 4 ó 2 semanas, respectivamente.

<sup>1</sup> El *omalizumab* reconoce la porción Fc específica de la IgE circulante que se une al receptor IgE de alta afinidad.

<sup>2</sup> Habitualmente la reacción alérgica se inicia cuando la IgE ligada a los receptores de alta afinidad de la superficie de los mastocitos y basófilos se une con el alérgeno, como consecuencia se produce la desgranulación de estas células y la liberación de histamina, leucotrienos, citocinas y otros mediadores, los que están relacionados con la fisiopatología del asma alérgica incluyendo edema de la vía aérea, contracción del músculo liso y alteraciones de la actividad celular, relacionadas con el proceso inflamatorio.

**Tabla N° 1. Dosis de *omalizumab* (miligramos), según valores de IgE basal y peso corporal, vía subcutánea, cada 4 semanas**

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800	ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS Ver Tabla N° 2									
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

*Fuente:* - Agencia Europea de Medicamentos (EMA, siglas en inglés). Omalizumab (Xolair®). Ficha Técnica.- ANMAT. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC). Omalizumab (Xolair®). Prospecto.

**Tabla N° 2. Dosis de *omalizumab* (miligramos), según valores de IgE basal y peso corporal, vía subcutánea, cada 2 semanas**

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS									
>100-200	Ver Tabla N° 1									
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225				375	450	450	525	
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	NO ADMINISTRAR – no se dispone de datos para la recomendación de dosis				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

*Fuente:* - Agencia Europea de Medicamentos (EMA, siglas en inglés). Omalizumab (Xolair®). Ficha Técnica.- ANMAT. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC). Omalizumab (Xolair®). Prospecto.

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

En la Tabla N° 3 se detalla la conversión de la dosis al número de viales, número de inyecciones y volumen de inyección total para cada administración.

**Tabla N° 3. Conversión de la dosis al número de viales, número de inyecciones y volumen de inyección total para cada administración**

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

<sup>a</sup> 0,6 ml = volumen máximo proporcionado por vial (Xolair 75 mg).

<sup>b</sup> 1,2 ml = volumen máximo proporcionado por vial (Xolair 150 mg).

<sup>c</sup> o utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

*Fuente:* - Agencia Europea de Medicamentos (EMA, siglas en inglés). Omalizumab (Xolair®). Ficha Técnica.- ANMAT. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC). Omalizumab (Xolair®). Prospecto.

Se recomienda no administrar más de 150 mg en un solo lugar de la inyección.

En los estudios clínicos hubo una reducción de las exacerbaciones y de la utilización de medicación de rescate acompañado de una disminución de la sintomatología durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se requieren al menos 12 semanas para evaluar adecuadamente si un paciente responde al tratamiento con *omalizumab*.

El tratamiento con *omalizumab* es a largo plazo. La discontinuación generalmente resulta en un retorno a niveles elevados de IgE y síntomas asociados.

Los niveles de "IgE total" (IgE libre + complejos omalizumab:IgE) se elevan durante el tratamiento y permanecen elevados hasta 1 año después de su discontinuación. Por lo tanto una nueva determinación de la IgE durante el tratamiento con *omalizumab* no puede utilizarse como guía para establecer la dosis. La dosificación luego de una interrupción del tratamiento menor a 1 año debe estar basada en los niveles de IgE séricos obtenidos al momento de la determinación inicial de la dosis. Los niveles de IgE séricos pueden ser medidos nuevamente para establecer la dosis, si el tratamiento con *omalizumab* ha sido interrumpido durante 1 año o más.

### **Personas menores de 6 años**

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de *omalizumab* en este grupo etario, por lo que no se recomienda utilizarlo en esta población.

### **Poblaciones especiales**

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

No se dispone de estudios sobre el efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética del *omalizumab*. Debido a que el aclaramiento de *omalizumab* a dosis clínicas se lleva a cabo fundamentalmente por el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que

se vea alterado en caso de insuficiencia renal o hepática. *Omalizumab* deberá administrarse con precaución en estos pacientes, mientras no se recomiende un ajuste especial de la dosis.

#### *Personas de edad avanzada*

Aunque se dispone de datos limitados sobre el uso de *omalizumab* en pacientes mayores de 65 años, no existe evidencia de que se requiera un ajuste de dosis en este grupo etario.

### **Farmacocinética**

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

*Absorción:* su biodisponibilidad es del 62 %, administrado por vía subcutánea.

*Distribución:* su volumen aparente de distribución es de: 78 +/- 32 mL/kg.

*Excreción:* el clearance total es de: 2,4 mL/kg/día. El *omalizumab* es parcialmente aclarado por la IgG y excretado en la bilis.

*Tiempo de vida media:* 24 a 26 días. Si se duplica el peso corporal se duplica, aproximadamente, el clearance.

### **Eventos adversos**

*Efectos cardiovasculares:* *omalizumab* puede estar asociado con un aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares (isquemia cardíaca, arritmias, cardiomiopatías e insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, trastorno cerebrovascular y eventos tromboticos y tromboflebiticos).

*Efectos dermatológicos:* dermatitis, prurito (2%); urticaria (0,5-0,7%); reacción en el sitio de inyección (45%).

Se ha reportado en la etapa de comercialización, alopecia.

*Efectos gastrointestinales:* náuseas (1,1-2,7%).

*Efectos hematológicos:* Se notificaron casos de trastornos eosinofílicos sistémicos serios (la mayoría de los casos asociados con la reducción de la corticoterapia), trombocitopenia y trastornos tromboembólicos.

*Efectos inmunológicos:* anafilaxia (0,1-0,2%). Desarrollo de anticuerpos contra el *omalizumab* (menos del 1%).

*Efectos musculoesqueléticos:* artralgia (2,9-8%). Fractura de hueso (2%), dolor en las extremidades inferiores (4%), dolor en las extremidades superiores (2%).

*Efectos neurológicos:* somnolencia (3%), dolor de cabeza (6,1-15%).

*Efectos óticos:* otalgia (2%).

*Efectos respiratorios:* tos (1,1-2,2%), nasofaringitis (6,6-9,1%), faringitis (11%), sinusitis (16%). Infecciones del tracto respiratorio superior (20%), enfermedad viral (23%). Infección viral del tracto respiratorio superior (0,5-2,3%).

*Otros:* Fatiga (3%), cáncer (0,5%), dolor (7%). Se ha reportado casos de enfermedad del suero debido al fármaco.

### **Embarazo**

Se desconoce si *omalizumab* atraviesa la placenta. Dado que la IgG atraviesa la barrera placentaria y el *omalizumab* es un producto IgG derivado de ADN recombinante, es probable que se transfiera al feto en desarrollo. Se recomienda precaución hasta que se disponga de experiencia clínica en humanos.

*Omalizumab* ha sido clasificado **según la FDA**, como **categoría B** en el embarazo **para todos los trimestres** (no se ha demostrado riesgo para el feto en la experimentación animal, aunque no existe información en la mujer embarazada).

Los datos de seguridad para el uso de *omalizumab* durante el embarazo en mujeres son escasos.

## **Lactancia**

La evidencia disponible y los consensos de expertos son inconclusos o inadecuados para determinar el riesgo en el bebé cuando el fármaco es usado por la madre, durante la lactancia.

La medida de la excreción de *omalizumab* en la leche materna humana y el potencial de efectos adversos relacionados con el fármaco en los lactantes son desconocidos. Sin embargo, al ser un producto derivado de IgG recombinante, es probable que se excrete en la leche materna, en base a la transferencia conocida de IgG que se produce.

Se recomienda precaución al usar *omalizumab* en mujeres que amamantan.

## **Precauciones**

- Pueden producirse reacciones anafilácticas (broncoespasmo, hipotensión, síncope, urticaria, angioedema) a partir de la primera dosis y hasta más de un año después de iniciar el tratamiento; se recomienda el monitoreo del paciente dado que puede ser necesario la interrupción del tratamiento.
- El fármaco no está indicado para el tratamiento del broncoespasmo agudo, exacerbaciones asmáticas o estados asmáticos; no se recomienda su uso para estas condiciones.
- Se debe evitar la interrupción abrupta de corticosteroides (sistémicos o inhalados) al iniciar el tratamiento con *omalizumab*.
- Raramente se presentaron condiciones eosinofílicas (por ejemplo: vasculitis consistentes con el síndrome de Churg-Strauss), a menudo asociadas con la reducción de la terapia con corticosteroides orales.
- Pueden ocurrir infecciones por helmintos; se recomienda el control en los pacientes de alto riesgo.
- Dado que los niveles de IgE total se encuentran elevados durante el tratamiento y hasta 1 año después de finalizado el mismo, no se recomienda (como guía para establecer la dosis) el dosaje de IgE total durante este período.
- Se aconseja suspender el tratamiento si se desarrollan síntomas tipo enfermedad del suero por reacción a fármacos (fiebre, artritis, artralgia, erupción cutánea, linfadenopatía). Estos se han presentado de 1 a 5 días después de la administración de al menos 1 dosis de *omalizumab*.

## **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al *omalizumab* o a alguno de los componentes del producto.

## **Indicaciones terapéuticas**

### *Aprobadas por la ANMAT*

Para el tratamiento del asma alérgico persistente moderado o severo en pacientes adultos y niños (de 6 años en adelante) cuyos síntomas no sean adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados. En estos pacientes el *omalizumab* ha demostrado que disminuye la incidencia de exacerbaciones. En otro tipo de pacientes alérgicos no se ha establecido la seguridad ni la eficacia.

### *Aprobadas por la FDA*

- En pacientes de 12 años de edad o mayores, con síntomas de asma persistente de moderado a severo, no controlado por los corticosteroides inhalados y que tienen una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a aeroalergenos perennes. No está indicado para broncoespasmo agudo, estado asmático o para otras condiciones alérgicas.
- Para el tratamiento de la urticaria idiopática crónica en adultos y adolescentes (12 años o más) que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con antihistamínicos H1.

**Nombre comercial:** Xolair® **Laboratorio:** Novartis

### **Bibliografía**

- ANMAT. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC). Omalizumab (Xolair®). Prospecto. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/prospectos/NOVARTIS/DISPO\\_2495-13\\_C52539.PDF](http://www.anmat.gov.ar/prospectos/NOVARTIS/DISPO_2495-13_C52539.PDF) Fecha última consulta: 15/09/2014
- Agencia Europea de Medicamentos (EMA, siglas en inglés). Omalizumab (Xolair®). Ficha Técnica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000606/WC500057298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf)
- Micromedex Inc-2014