



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **5737**

BUENOS AIRES, 23 AGO 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009210-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto denominado PULMOZYME ROCHE / DORNASA ALFA (DESOXIRRIBONUCLEASA RECOMBINANTE HUMANA), autorizado por el Certificado N° 43.039.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°.:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 117 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

7
RA
CS



DISPOSICIÓN N° **5737**

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 29 a 73 para la Especialidad Medicinal denominada PULMOZYME ROCHE / DORNASA ALFA (DESOXIRRIBONUCLEASA RECOMBINANTE HUMANA) propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I., anulando los anteriores.

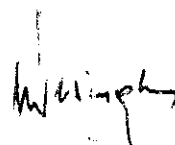
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.039 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-009210-11-7

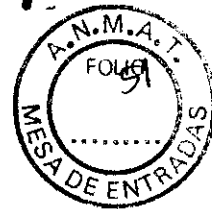
DISPOSICION N° **5737**

m.b.


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

RAA
CS

9)



Mutagenicidad

No se encontraron signos de potencial genotóxico en la prueba de Ames, la prueba en células de linfoma de ratón, una prueba de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humana cultivados ni en la prueba de micronúcleos de ratón.

Trastornos de la fertilidad

Estudios de la dornasa alfa en ratas no aportaron pruebas de afectación de la fertilidad.

Teratogenicidad

Estudios de la dornasa alfa en conejos y en roedores no arrojaron pruebas de teratogenicidad.


Otros efectos

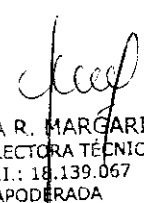
En un estudio realizado en macacas lactantes, que recibieron dosis elevadas de dornasa alfa por vía intravenosa (bolo de 100 µg/kg y a continuación 80 µg/kg/h durante 6 horas), se detectaron concentraciones bajas en la leche materna (< 0,1% de las concentraciones observadas en suero).

Un estudio de 4 semanas de la toxicidad por vía inhalatoria realizado en ratas jóvenes se comenzó administrando en las vías respiratorias bajas, 22 días después del parto, dosis de 0, 51, 102 y 260 µg/kg/d. La dornasa alfa se toleró bien y no se encontraron lesiones en las vías respiratorias.

Posología y formas de administración

La dosis recomendada para la mayoría de los pacientes con fibrosis quística es la inhalación del contenido de una ampolla de 2,5 mg, de un solo uso, una vez al día, utilizando un nebulizador recomendado. Algunos pacientes puede beneficiarse con la administración dos veces por día (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas; Estudios clínicos / Eficacia, Tabla 1*). Sólo se dispone de los resultados de los ensayos clínicos y de la información de laboratorio para respaldar el uso de los siguientes sistemas de nebulizador/compresor (Tabla 2).


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.789


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.057
 APODERADA



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Pulmozyme®
Dornasa alfa
Roche

Solución para inhalación

Industria Norteamericana
Expendio bajo receta

Composición

Pulmozyme se administra por vía inhalatoria, por medio de un nebulizador de aire comprimido (*véanse Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos / Eficacia; y Posología y formas de administración.*

Cada ampolla de un solo uso contiene 2,5 ml de una solución acuosa estéril, límpida, incolora a ligeramente amarillenta, con 1,0 mg/ml de dornasa alfa, 0,15 mg/ml de cloruro de calcio dihidrato, 8,77 mg/ml de cloruro de sodio y agua para inyectables c.s.p. 1ml, sin conservantes. El pH nominal de la solución es de 6,3.


Acción terapéutica


Agente mucolítico (desoxirribonucleasa humana recombinante) para el tratamiento por inhalación de las complicaciones respiratorias de las mucoviscidosis.

Indicaciones

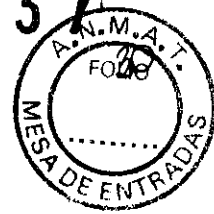
La administración diaria de Pulmozyme asociada con las terapias estándares está indicada en el tratamiento de pacientes con fibrosis quística para mejorar la función pulmonar. En los pacientes que tengan una capacidad vital forzada (FVC) $\geq 40\%$ del valor teórico también se ha observado que la administración diaria de Pulmozyme reduce el riesgo de infecciones del tracto respiratorio que requieren antibióticos parenterales.

No se ha demostrado aún la seguridad ni la eficacia de la administración diaria en pacientes durante un lapso superior a los doce meses.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.J.: 13.334.789


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139/067
APODERADA

5 7 3 7



Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: R05C B13

Grupo farmacoterapéutico: Agentes expectorantes, mucolíticos.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

La DNasa humana recombinante es una versión, obtenida mediante ingeniería genética, de la enzima humana natural que degrada el ADN extracelular.

La retención de secreciones purulentas viscosas en las vías respiratorias contribuye a reducir la función pulmonar y a exacerbar las infecciones. Las secreciones purulentas contienen concentraciones muy elevadas de ADN extracelular, un polianión viscoso liberado por la degeneración de los leucocitos que se acumulan en respuesta a la infección. In vitro, la dornasa alfa hidroliza el ADN del esputo y reduce mucho la viscoelasticidad del esputo que se forma en la fibrosis quística.


Estudios clínicos / Eficacia

Pulmozyme se ha evaluado en pacientes con fibrosis quística de diversas edades y con una afectación pulmonar de diferente gravedad. La mayoría de los estudios eran doble-ciego y controlados con placebo. Todos los pacientes recibieron tratamiento concomitante según el criterio del médico.

Pacientes mayores de 5 años con una FVC >40% de lo normal

La administración de 2,5 mg de Pulmozyme una o dos veces por día mediante un nebulizador Hudson T Up-Draft II con un compresor Pulmo-Aide redujo la incidencia de la primera agudización respiratoria (infección que requería el uso de antibióticos por vía parenteral) y mejoró la media del FEV₁ en comparación con placebo, independientemente de la edad o de la FVC inicial.

Pulmozyme redujo el riesgo relativo de agudización respiratoria en un 27% y 29% con la administración una vez por día y dos veces por día, respectivamente (Tabla 1). El subanálisis de los datos indica que los efectos de Pulmozyme en las agudizaciones respiratorias en pacientes de mayor edad (>21 años) pueden ser menores que en pacientes más jóvenes, y que los pacientes de mayor edad pueden requerir la administración de Pulmozyme dos veces por día. Los pacientes con una FVC inicial >85% también pueden beneficiarse de la administración dos veces por día (Tabla 1). La reducción del riesgo de agudizaciones respiratorias que se ha observado en pacientes tratados con Pulmozyme persistió durante el período de estudio de 6 meses y no se correlacionó con la mejora del FEV₁, durante las dos semanas iniciales de tratamiento.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336/789



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Tabla 1. Incidencia de aparición de la primera infección respiratoria que requirió la administración de antibióticos por vía parenteral en un ensayo controlado.

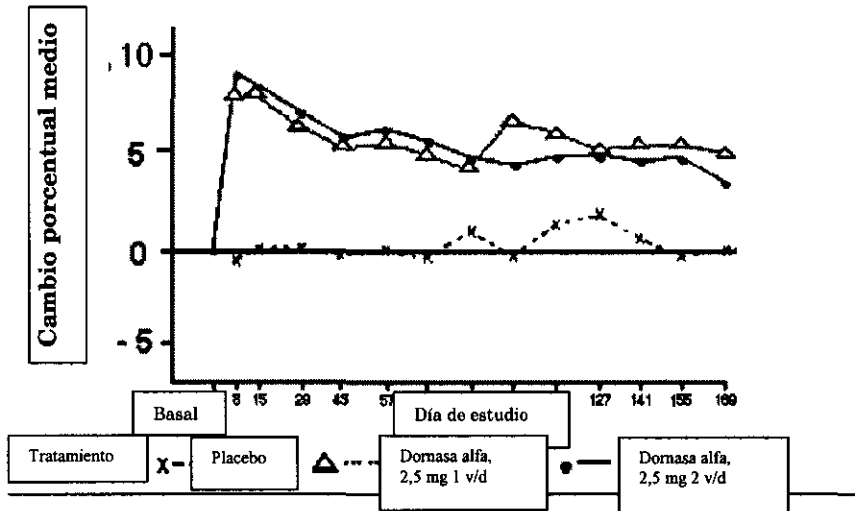
	<u>Placebo</u> <u>n = 325</u>	<u>2,5 mg</u> <u>1 v/d</u> <u>n = 322</u>	<u>2,5 mg</u> <u>2 v/d</u> <u>n = 321</u>
<u>Porcentaje de pacientes infectados</u>	<u>43%</u>	<u>34%</u>	<u>33%</u>
<u>Riesgo relativo (versus placebo)</u>	<u>-</u>	<u>0,73</u>	<u>0,71</u>
<u>Valor-p (versus placebo)</u>	<u>-</u>	<u>0,015</u>	<u>0,007</u>
<u>Subgrupo según la edad y la FVC inicial</u>	<u>Placebo</u> <u>(n)</u>	<u>2,5 mg</u> <u>1 v/d</u> <u>(n)</u>	<u>2,5 mg</u> <u>2 v/d</u> <u>(n)</u>
<u>Edad:</u>			
<u>5-20 años</u>	<u>42% (201)</u>	<u>25% (199)</u>	<u>28% (184)</u>
<u>21 años y mayores</u>	<u>44% (124)</u>	<u>48% (123)</u>	<u>39% (137)</u>
<u>FVC inicial:</u>			
<u>40-85% de la normal</u>	<u>54% (194)</u>	<u>41% (201)</u>	<u>44% (203)</u>
<u>>85% de la normal</u>	<u>27% (131)</u>	<u>21% (121)</u>	<u>14% (118)</u>

En el plazo de 8 días desde el inicio del tratamiento con Pulmozyme, la media del FEV₁ aumentó sobre el valor basal un 7,9% y 9,0% en los sujetos tratados una vez por día y dos veces por día, respectivamente. La media general del FEV₁ observado durante el tratamiento de 6 meses aumentó un 5,8% y 5,6% desde el inicio del estudio con la administración una vez por día y dos veces por día, respectivamente. Los sujetos que recibieron placebo no mostraron cambios significativos en las medias de los resultados de las pruebas de la función pulmonar (Figura 1).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Figura 1. Media del cambio porcentual con respecto al FEV₁ inicial en pacientes >5 años de edad y con una FVC >40% de la normal.



Pulmozyme también mejoró la calidad de vida, evaluada mediante el cambio en la puntuación de los síntomas relacionados con la fibrosis quística, los días de ingreso hospitalario, la puntuación de la evaluación de la disnea (una vez por día), el cambio de la puntuación de la evaluación del bienestar (una vez por día) y los días de ausentismo escolar por enfermedad (una vez por día).

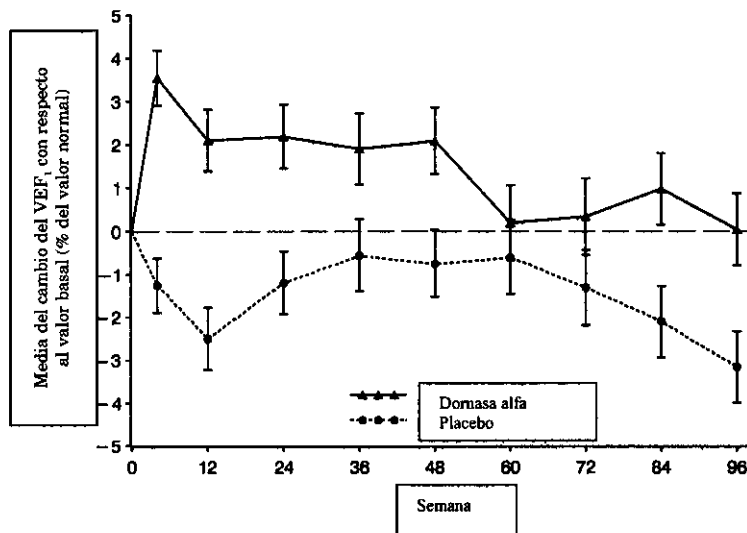
Pacientes de 6-10 años con una FVC >85% de la normal

Tras 2 años de tratamiento con 2,5 mg de Pulmozyme una vez por día administrado con el nebulizador Durable SideStream provisto de un compresor PortaNeb, el beneficio terapéutico en el FEV₁ en los pacientes tratados con Pulmozyme en comparación con placebo era del $3,2 \pm 1,2\%$ del valor normal ($p = 0,006$). Se observó un aumento del FEV₁ tras ≤ 48 semanas de tratamiento; a los 2 años, los pacientes tratados con Pulmozyme mantenían el FEV₁ en su valor inicial, mientras que los pacientes del grupo de referencia mostraron una reducción media con respecto al valor basal (Figura 2).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.769

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Figura 2. Media del cambio absoluto del FEV₁ con respecto al valor basal en pacientes de 6 – 10 años con una FVC >85% de la normal.



En esta población, se registró mayor efecto beneficioso en el FEF₂₅₋₇₅ ($7,9 \pm 2,3$, $p = 0,008$) en los pacientes tratados con Pulmozyme que en los que recibieron placebo, mientras que la diferencia en los valores de la FVC ($0,7 \pm 1,0$, $p = 0,51$) no fue significativa.

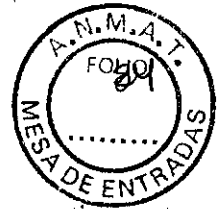
El riesgo de agudizaciones respiratorias disminuyó en un 34% en los pacientes tratados con Pulmozyme ($p = 0,048$). En el subanálisis no se detectó ninguna correlación entre esta respuesta y el cambio en el FEV₁ a las 4 semanas.

Pacientes con una FVC <40% de la normal

Un ensayo clínico controlado con placebo, doble-ciego, mostró que el tratamiento durante 12 semanas con 2,5 mg de Pulmozyme una vez por día mejoraba significativamente el FEV₁ y la FVC en esta población de pacientes. El aumento relativo del FEV₁ y la FVC con respecto al valor basal fue del 9,4% y 12,4% en el grupo tratado con Pulmozyme y del 2,1% y 7,3% en el grupo del placebo, respectivamente ($p < 0,01$). En un segundo estudio no se hallaron diferencias entre los tratamientos durante un ensayo controlado con placebo y doble-ciego de 14 días, pero sí una mejoría continua del FEV₁ y de la FVC durante un periodo de extensión abierto de 6 meses en el que todos los pacientes recibieron 2,5 mg de Pulmozyme dos veces por día.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.366.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



No se detectaron cambios en el riesgo de agudización pulmonar en esta población; retrospectivamente se calculó que la potencia para detectar diferencias en este parámetro era apenas del 40% en el estudio doble-ciego de 12 semanas.

Pacientes menores de 5 años

Los datos farmacocinéticos indican que la administración de 2,5 mg de Pulmozyme mediante el nebulizador reutilizable Pari Baby con el compresor Proneb (=PariBoy) proporciona concentraciones de DNasa en los pulmones de pacientes < 5 años de edad similares a las que se alcanzan con el nebulizador Pari LC Plus con el mismo compresor en los pulmones de niños de mayor edad con una respuesta demostrada al Pulmozyme (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas; Farmacocinética en poblaciones especiales).

En el ítem “Reacciones adversas” se trata la cuestión de la seguridad en esta población.

No se han realizado estudios clínicos de la eficacia en pacientes menores de 5 años.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los estudios de inhalación realizados en ratas y primates no humanos muestran un bajo porcentaje de absorción sistémica de la dornasa alfa (< 15% en las ratas y < 2% en los monos). En concordancia con los resultados de estos estudios en animales, la absorción sistémica de la dornasa alfa administrada a pacientes en forma de aerosol por vía inhalatoria es baja.

Tras la administración por vía oral, la absorción de la dornasa alfa en el tubo digestivo es desdénable.

La DNasa suele estar presente en el suero humano. Tras la inhalación de dosis ≤ 40 mg de dornasa alfa durante ≤ 6 días, las concentraciones séricas de dornasa alfa no se elevaron sustancialmente con respecto a los niveles endógenos normales. No se han observado aumentos > 10 ng/ml en la concentración de DNasa sérica. Con la administración de 2,5 mg de dornasa alfa dos veces al día durante 24 semanas, la media de la concentración de DNasa sérica no varió con respecto a la media del valor inicial previo al tratamiento, de $3,5 \pm 0,1$ ng/ml, lo que sugiere un grado bajo de absorción o de acumulación sistémica.

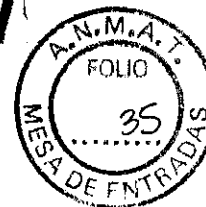
Distribución

Estudios realizados en ratas y monos han demostrado que la dornasa alfa administrada por vía intravenosa se elimina rápidamente del suero. En estos estudios, el volumen de distribución inicial fue similar al volumen sérico.

Tras la inhalación de 2,5 mg de dornasa alfa, la media de la concentración en esputo de dornasa alfa en pacientes con fibrosis quística es de aproximadamente 3 μ g/ml al cabo de 15 minutos. Las concentraciones de dornasa alfa en el esputo disminuyen rápidamente después de la inhalación.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.057
APODERADA



Metabolismo

Es previsible que la dornasa alfa sea metabolizada por las proteasas presentes en los líquidos corporales.

Eliminación

Estudios de administración intravenosa en el ser humano indican que la semivida de eliminación del suero es de 3-4 horas. Estudios en ratas y monos también han demostrado que la DNasa se elimina rápidamente del suero tras la administración intravenosa.

Estudios en ratas indican que, tras la administración en aerosol, la semivida de eliminación de la dornasa alfa de los pulmones es de 11 horas. En el ser humano, las concentraciones de la DNasa en el esputo disminuyeron en un plazo de 2 horas a menos de la mitad de las detectadas inmediatamente después de la administración, aunque los efectos en la reología del esputo persistieron más de 12 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pulmozyme se ha evaluado en un estudio abierto, de 2 semanas de duración, en pacientes con fibrosis quística de 3 meses a 9 años de edad. Se administraron diariamente por vía inhalatoria 2,5 mg de Pulmozyme a 98 pacientes de 3 meses a < 10 años (65 de 3 meses a < 5 años, 33 de 5 años a < 10 años), y se obtuvo el líquido del lavado broncoalveolar en el plazo de 90 minutos después de administrar la primera dosis. Se utilizó el nebulizador reutilizable Pari Baby (provisto de una mascarilla en lugar de una boquilla) en pacientes que no eran capaces de inhalar o exhalar durante todo el período de tratamiento (54/65, 83% de los pacientes de menor edad, y 2/33, 6% de los pacientes de mayor edad). Las concentraciones de DNasa en el líquido del lavado broncoalveolar fueron detectables en todos los pacientes, pero con un intervalo de variabilidad muy amplio (de 0,007 a 1,8 µg/ml). Durante un periodo medio de 14 días de exposición, la concentración de DNasa sérica (media ± desviación estándar) aumentó $1,3 \pm 1,3$ ng/ml en el grupo de edad de 3 meses a < 5 años y $0,8 \pm 1,2$ ng/ml en el grupo de 5 a < 10 años. No se conoce la relación entre la concentración de DNasa en el líquido del lavado broncoalveolar y el suero y las reacciones adversas o los desenlaces clínicos.

No se dispone de datos farmacocinéticos en animales muy jóvenes o viejos.

Datos preclínicos sobre seguridad

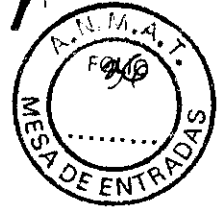
Carcinogenicidad

Grupos de 60 ratas macho y 60 hembras recibieron dornasa alfa en dosis de 51, 101 o 246 µg/kg/d en las vías respiratorias bajas durante un periodo ≤ 2 años. Dos grupos de referencia del mismo tamaño recibieron aire y un vehículo, respectivamente. La dornasa alfa se toleró bien y no se observaron tumores inusuales ni un aumento de la incidencia de tumores atribuibles a la carcinogenicidad del fármaco en las vías respiratorias o en otros órganos o tejidos de la rata.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 15.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

5737



Mutagenicidad

No se encontraron signos de potencial genotóxico en la prueba de Ames, la prueba en células de linfoma de ratón, una prueba de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humana cultivados ni en la prueba de micronúcleos de ratón.

Trastornos de la fertilidad

Estudios de la dornasa alfa en ratas no aportaron pruebas de afectación de la fertilidad.

Teratogenicidad

Estudios de la dornasa alfa en conejos y en roedores no arrojaron pruebas de teratogenicidad.

Otros efectos

En un estudio realizado en macacas lactantes, que recibieron dosis elevadas de dornasa alfa por vía intravenosa (bolo de 100 µg/kg y a continuación 80 µg/kg/h durante 6 horas), se detectaron concentraciones bajas en la leche materna (< 0,1% de las concentraciones observadas en suero).

Un estudio de 4 semanas de la toxicidad por vía inhalatoria realizado en ratas jóvenes se comenzó administrando en las vías respiratorias bajas, 22 días después del parto, dosis de 0, 51, 102 y 260 µg/kg/d. La dornasa alfa se toleró bien y no se encontraron lesiones en las vías respiratorias.

Posología y formas de administración

La dosis recomendada para la mayoría de los pacientes con fibrosis quística es la inhalación del contenido de una ampolla de 2,5 mg, de un solo uso, una vez al día, utilizando un nebulizador recomendado. Algunos pacientes puede beneficiarse con la administración dos veces por día (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas; Estudios clínicos / Eficacia, Tabla 1). Sólo se dispone de los resultados de los ensayos clínicos y de la información de laboratorio para respaldar el uso de los siguientes sistemas de nebulizador/compresor (Tabla 2).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APCORDERADA

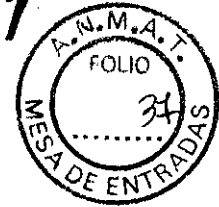


Tabla 2. Sistemas de nebulizador/compresor recomendados.

Nebulizador	Compresor
Hudson T Up-draft II® con	Pulmo-Aide®
Marquest Acorn II® con	Pulmo-Aide®
PARI LC jet+ con	PARI PRONEB®
*PARY BABY™ con	PARI PRONEB®
Durable Sidestream® con	MOBILAIRE™
Durable Sidestream® con	Porta-Neb®

*Los pacientes que no pueden inhalar o exhalar por vía oral durante todo el período de la nebulización pueden usar el nebulizador PARY BABY™.

Los pacientes que usen el nebulizador Sidestream® con el nebulizador MOBILAIRE™, deben girar el botón de control del compresor totalmente hacia la derecha y, luego encender el compresor.

En esta posición, la aguja del indicador de presión deberá vibrar dentro del límite entre 35 y 45 libras por pulgada cuadrada (máxima presión de salida).

En la actualidad, no se cuenta con información que respalde la administración de Pulmozyme con otros sistemas nebulizadores. El paciente deberá seguir las instrucciones del fabricante sobre su uso y el mantenimiento del equipo.

Pulmozyme no debe diluirse ni mezclarse con otros medicamentos en el nebulizador. La mezcla con otros fármacos podría causar alteraciones fisicoquímicas y/o funcionales tanto en Pulmozyme como en el compuesto añadido. Se debe recomendar a los pacientes que presionen cada ampolla antes de usarla, a fin de controlar si tienen alguna pérdida.

Contraindicaciones

Pulmozyme no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la dornasa alfa, a los productos derivados de células del ovario de hámster chino o a cualquiera de los excipientes del producto.

~~LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.356/89~~

Andreea R. Margaride
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

No se han descrito casos de afectación de la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Interacciones

Pulmozyme puede usarse de manera eficaz y segura junto con los tratamientos habituales de la fibrosis quística, como antibióticos, broncodilatadores, enzimas pancreáticas, vitaminas, corticoesteroides por vía sistémica o inhalatoria y analgésicos.

Reacciones adversas

Ensayos clínicos

En raras ocasiones se producen reacciones adversas atribuibles a Pulmozyme (<1/1.000). En la mayoría de los casos son leves y transitorias, y no requieren ningún ajuste de la dosis de Pulmozyme.

Trastornos oculares

Conjuntivitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disfonía, disnea, faringitis, laringitis, rinitis (ninguna de ellas de carácter infeccioso).

Exploraciones complementarias

Disminución de los valores en las pruebas funcionales pulmonares.

Trastornos gastrointestinales

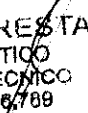
Dispepsia.


Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción, urticaria.

Trastornos generales

Dolor torácico (pleurítico, no cardíaco), pirexia.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.335/789


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



En general, los pacientes que sufran reacciones adversas comunes a la fibrosis quística, pueden continuar sin riesgos el tratamiento con Pulmozyme, como demuestra el alto porcentaje de pacientes que han completado el tratamiento en ensayos clínicos.

Han sido pocos los pacientes participantes en ensayos clínicos que han sufrido reacciones adversas determinantes de la suspensión permanente de la dornasa alfa. La tasa de suspensión observada ha sido similar con placebo (2%) y con dornasa alfa (3%).

Como ocurre con cualquier aerosol, después de iniciar el tratamiento con dornasa alfa puede disminuir la función pulmonar y aumentar la expectoración.

Menos del 5% de los pacientes tratados con dornasa alfa han desarrollado anticuerpos contra la dornasa alfa, y en ningún caso han sido IgE. Las pruebas funcionales respiratorias continuaron mejorando también después del desarrollo de anticuerpos frente a la dornasa alfa.

Se comparó la seguridad de la inhalación diaria de Pulmozyme durante 2 semanas en 65 pacientes de 3 meses a < 5 años y en 33 pacientes de 5 a 10 años (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades Farmacocinéticas; Farmacocinética en poblaciones especiales*). El número de pacientes en los que se registró la tos como reacción adversa fue mayor en el grupo de menor edad que en el de mayor edad (29/65, 45% frente a 10/33, 30%), al igual que el número de casos de tos moderada o grave registrados (24/65, 37% frente a 6/33, 18%). Otras reacciones adversas tendieron a ser de intensidad leve o moderada. El número de pacientes en los que se registró rinitis también fue mayor en el grupo de menor edad (23/65, 35% frente a 9/33, 27%), al igual que el número de casos de erupciones registrados (4/65, 6% frente a 0/33). La naturaleza de las reacciones adversas fue similar a la observada en ensayos de Pulmozyme más amplios.

Experiencia poscomercialización

Los informes espontáneos poscomercialización y los datos de seguridad de estudios observacionales obtenidos prospectivamente confirman el perfil de seguridad descrito en los ensayos clínicos.

Sobredosificación

No se ha establecido el efecto de una sobredosis de Pulmozyme. Pacientes con fibrosis quística han inhalado hasta 20 mg de Pulmozyme dos veces por día (16 veces la dosis diaria recomendada) durante un periodo de hasta 6 días, y 10 mg dos veces por día (8 veces la dosis recomendada) intermitentemente (2 semanas de administración y 2 semanas sin administrar el fármaco) durante 168 días. Seis pacientes adultos sin fibrosis quística recibieron una dosis intravenosa única de 125 µg/kg de dornasa alfa y, 7 días después, 125 µg/kg por vía subcutánea durante 2 periodos consecutivos de 5 días, sin que se detectaran anticuerpos neutralizantes contra la desoxirribonucleasa (DNasa) ni cambios en los anticuerpos séricos contra el ADN bicatenario. Todas estas dosis se toleraron bien.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



No se ha observado toxicidad general de Pulmozyme ni es previsible que la tenga, dada la escasa absorción y la breve semivida sérica de la dornasa alfa. Por tanto, es improbable que sea necesario aplicar tratamiento sistémico en caso de sobredosis (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

Observaciones particulares

Incompatibilidades

Pulmozyme es una solución acuosa no tamponada. No se debe diluir o mezclar con otros medicamentos en el recipiente del nebulizador. La mezcla de esta solución podría causar alteraciones estructurales o funcionales en Pulmozyme o en el compuesto añadido.

Período de validez

24 meses.

Precauciones especiales de conservación

Pulmozyme debe conservarse en heladera a 2° C - 8° C. Las ampollas deben conservarse en la bolsa de aluminio dentro del envase de cartón exterior y protegerse de la luz intensa. Se evitará la exposición al calor excesivo.

Una sola exposición breve a temperaturas elevadas (≤ 24 horas y ≤ 30 °C) no afecta a la estabilidad del producto.

Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Pulmozyme se presenta en ampollas de plástico de baja densidad para un solo uso. El volumen de cada ampolla es de $2,6 \pm 0,1$ ml. Cada ampolla libera 2,5 ml de Pulmozyme a la cámara del nebulizador.

El contenido de una ampolla para un solo uso de 2,5 mg de solución estéril de Pulmozyme para inhalación debe inhalarse una vez al día con un nebulizador recomendado.

- Pulmozyme no debe mezclarse con otros fármacos o soluciones en el nebulizador (véase *Incompatibilidades*).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.330.796

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

- Todo el contenido de una sola ampolla debe colocarse en el recipiente para el medicamento de un sistema de nebulizador/compresor, como Hudson T Up-Draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, Respigard/Pulmo-Aide personalizado o AcornII/Pulmo-Aide.
- Pulmozyme también puede usarse junto con un sistema de nebulizador/compresor reutilizable, como Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy o Master, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50 o MobilAire o Porta-Neb.
- Los pacientes que no puedan inhalar o exhalar durante todo el periodo de nebulización, pueden usar el nebulizador Pari Baby con una mascarilla bien ajustada.
- Los nebulizadores ultrasónicos pueden ser inadecuados para la administración de Pulmozyme, ya que pueden inactivarlo o proporcionar un aerosol con características inaceptables.
- Los pacientes deben seguir las instrucciones del fabricante para el uso y el mantenimiento del nebulizador y del compresor.
- No hay que adoptar medidas especiales para desechar el aerosol.

Las ampollas de Pulmozyme son de un solo uso exclusivamente.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.


Presentación

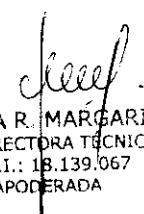
Ampollas de 2,5 ml

envases con 6 y 30

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 43.039.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 12.222.790


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

5 7 3 7



Elaborado por: Genentech Inc,
South San Francisco,
California, EE.UU.

Para: F. Hoffmann-La Roche S.A.
Basilea, Suiza

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Mayo 2011.
RI + CDS: 1.0C

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18.430.718

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

5737



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Pulmozyme®
Dornasa alfa
Roche

Solución para inhalación

Industria Norteamericana
Expendio bajo receta

Composición

Pulmozyme se administra por vía inhalatoria, por medio de un nebulizador de aire comprimido (*véanse Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos / Eficacia; y Posología y formas de administración.*

Cada ampolla de un solo uso contiene 2,5 ml de una solución acuosa estéril, límpida, incolora a ligeramente amarillenta, con 1,0 mg/ml de dornasa alfa, 0,15 mg/ml de cloruro de calcio dihidrato, 8,77 mg/ml de cloruro de sodio y agua para inyectables c.s.p. 1ml, sin conservantes. El pH nominal de la solución es de 6,3.


Acción terapéutica

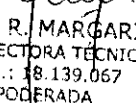
Agente mucolítico (desoxirribonucleasa humana recombinante) para el tratamiento por inhalación de las complicaciones respiratorias de las mucoviscidosis.

Indicaciones

La administración diaria de Pulmozyme asociada con las terapias estándares está indicada en el tratamiento de pacientes con fibrosis quística para mejorar la función pulmonar. En los pacientes que tengan una capacidad vital forzada (FVC) $\geq 40\%$ del valor teórico también se ha observado que la administración diaria de Pulmozyme reduce el riesgo de infecciones del tracto respiratorio que requieren antibióticos parenterales.

No se ha demostrado aún la seguridad ni la eficacia de la administración diaria en pacientes durante un lapso superior a los doce meses.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: R05C B13

Grupo farmacoterapéutico: Agentes expectorantes, mucolíticos.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

La DNasa humana recombinante es una versión, obtenida mediante ingeniería genética, de la enzima humana natural que degrada el ADN extracelular.

La retención de secreciones purulentas viscosas en las vías respiratorias contribuye a reducir la función pulmonar y a exacerbar las infecciones. Las secreciones purulentas contienen concentraciones muy elevadas de ADN extracelular, un polianión viscoso liberado por la degeneración de los leucocitos que se acumulan en respuesta a la infección. In vitro, la dornasa alfa hidroliza el ADN del esputo y reduce mucho la viscoelasticidad del esputo que se forma en la fibrosis quística.

Estudios clínicos / Eficacia

Pulmozyme se ha evaluado en pacientes con fibrosis quística de diversas edades y con una afectación pulmonar de diferente gravedad. La mayoría de los estudios eran doble-ciego y controlados con placebo. Todos los pacientes recibieron tratamiento concomitante según el criterio del médico.

Pacientes mayores de 5 años con una FVC >40% de lo normal

La administración de 2,5 mg de Pulmozyme una o dos veces por día mediante un nebulizador Hudson T Up-Draft II con un compresor Pulmo-Aide redujo la incidencia de la primera agudización respiratoria (infección que requería el uso de antibióticos por vía parenteral) y mejoró la media del FEV₁ en comparación con placebo, independientemente de la edad o de la FVC inicial.

Pulmozyme redujo el riesgo relativo de agudización respiratoria en un 27% y 29% con la administración una vez por día y dos veces por día, respectivamente (Tabla 1). El subanálisis de los datos indica que los efectos de Pulmozyme en las agudizaciones respiratorias en pacientes de mayor edad (>21 años) pueden ser menores que en pacientes más jóvenes, y que los pacientes de mayor edad pueden requerir la administración de Pulmozyme dos veces por día. Los pacientes con una FVC inicial >85% también pueden beneficiarse de la administración dos veces por día (Tabla 1). La reducción del riesgo de agudizaciones respiratorias que se ha observado en pacientes tratados con Pulmozyme persistió durante el período de estudio de 6 meses y no se correlacionó con la mejora del FEV₁, durante las dos semanas iniciales de tratamiento.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
APODERADA

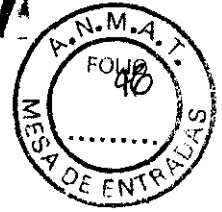



Tabla 1. Incidencia de aparición de la primera infección respiratoria que requirió la administración de antibióticos por vía parenteral en un ensayo controlado.

	<u>Placebo</u> <u>n = 325</u>	<u>2,5 mg</u> <u>1 v/d</u> <u>n = 322</u>	<u>2,5 mg</u> <u>2 v/d</u> <u>n = 321</u>
<u>Porcentaje de pacientes infectados</u>	<u>43%</u>	<u>34%</u>	<u>33%</u>
<u>Riesgo relativo (versus placebo)</u>	<u>=</u>	<u>0,73</u>	<u>0,71</u>
<u>Valor-p (versus placebo)</u>	<u>=</u>	<u>0,015</u>	<u>0,007</u>
<u>Subgrupo según la edad y la FVC inicial</u>	<u>Placebo</u> <u>(n)</u>	<u>2,5 mg</u> <u>1 v/d</u> <u>(n)</u>	<u>2,5 mg</u> <u>2 v/d</u> <u>(n)</u>
<u>Edad:</u>			
<u>5-20 años</u>	<u>42% (201)</u>	<u>25% (199)</u>	<u>28% (184)</u>
<u>21 años y mayores</u>	<u>44% (124)</u>	<u>48% (123)</u>	<u>39% (137)</u>
<u>FVC inicial:</u>			
<u>40-85% de la normal</u>	<u>54% (194)</u>	<u>41% (201)</u>	<u>44% (203)</u>
<u>>85% de la normal</u>	<u>27% (131)</u>	<u>21% (121)</u>	<u>14% (118)</u>

En el plazo de 8 días desde el inicio del tratamiento con Pulmozyme, la media del FEV₁ aumentó sobre el valor basal un 7,9% y 9,0% en los sujetos tratados una vez por día y dos veces por día, respectivamente. La media general del FEV₁ observado durante el tratamiento de 6 meses aumentó un 5,8% y 5,6% desde el inicio del estudio con la administración una vez por día y dos veces por día, respectivamente. Los sujetos que recibieron placebo no mostraron cambios significativos en las medias de los resultados de las pruebas de la función pulmonar (Figura 1).


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 C.N.I.: 13.336.789


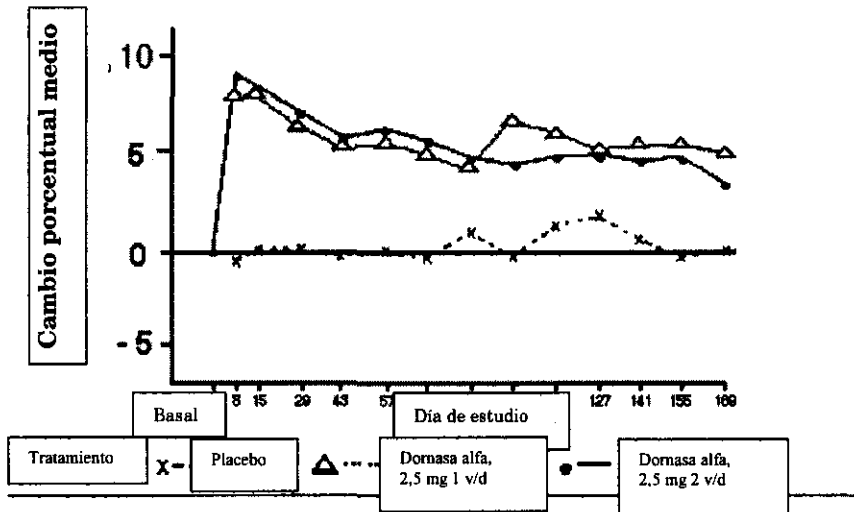

 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

Figura 1. Media del cambio porcentual con respecto al FEV₁ inicial en pacientes >5 años de edad y con una FVC >40% de la normal.



Pulmozyme también mejoró la calidad de vida, evaluada mediante el cambio en la puntuación de los síntomas relacionados con la fibrosis quística, los días de ingreso hospitalario, la puntuación de la evaluación de la disnea (una vez por día), el cambio de la puntuación de la evaluación del bienestar (una vez por día) y los días de ausentismo escolar por enfermedad (una vez por día).

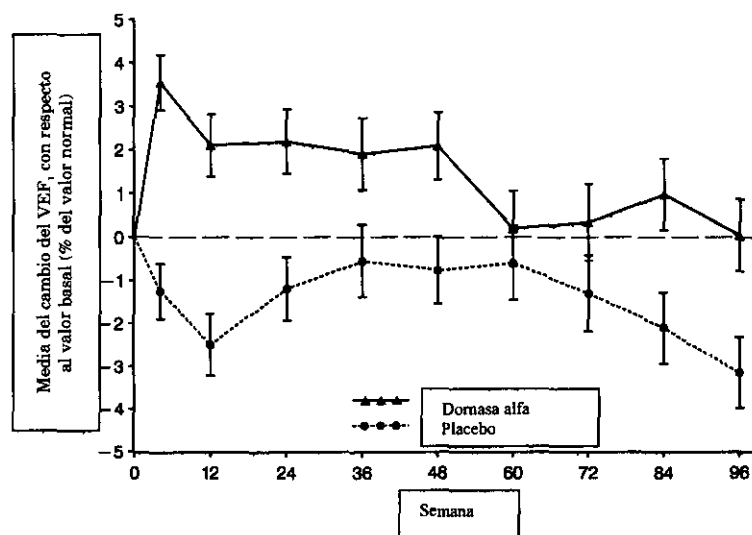
Pacientes de 6-10 años con una FVC >85% de la normal

Tras 2 años de tratamiento con 2,5 mg de Pulmozyme una vez por día administrado con el nebulizador Durable SideStream provisto de un compresor PortaNeb, el beneficio terapéutico en el FEV₁ en los pacientes tratados con Pulmozyme en comparación con placebo era del $3,2 \pm 1,2\%$ del valor normal ($p = 0,006$). Se observó un aumento del FEV₁ tras ≤ 48 semanas de tratamiento; a los 2 años, los pacientes tratados con Pulmozyme mantenían el FEV₁ en su valor inicial, mientras que los pacientes del grupo de referencia mostraron una reducción media con respecto al valor basal (Figura 2).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.330.769

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.667
APODERADA

Figura 2. Media del cambio absoluto del FEV₁ con respecto al valor basal en pacientes de 6 – 10 años con una FVC >85% de la normal.



En esta población, se registró mayor efecto beneficioso en el FEF₂₅₋₇₅ ($7,9 \pm 2,3$, $p = 0,008$) en los pacientes tratados con Pulmozyme que en los que recibieron placebo, mientras que la diferencia en los valores de la FVC ($0,7 \pm 1,0$, $p = 0,51$) no fue significativa.

El riesgo de agudizaciones respiratorias disminuyó en un 34% en los pacientes tratados con Pulmozyme ($p = 0,048$). En el subanálisis no se detectó ninguna correlación entre esta respuesta y el cambio en el FEV₁ a las 4 semanas.

Pacientes con una FVC <40% de la normal

Un ensayo clínico controlado con placebo, doble-ciego, mostró que el tratamiento durante 12 semanas con 2,5 mg de Pulmozyme una vez por día mejoraba significativamente el FEV₁ y la FVC en esta población de pacientes. El aumento relativo del FEV₁ y la FVC con respecto al valor basal fue del 9,4% y 12,4% en el grupo tratado con Pulmozyme y del 2,1% y 7,3% en el grupo del placebo, respectivamente ($p < 0,01$). En un segundo estudio no se hallaron diferencias entre los tratamientos durante un ensayo controlado con placebo y doble-ciego de 14 días, pero sí una mejoría continua del FEV₁ y de la FVC durante un periodo de extensión abierto de 6 meses en el que todos los pacientes recibieron 2,5 mg de Pulmozyme dos veces por día.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



No se detectaron cambios en el riesgo de agudización pulmonar en esta población; retrospectivamente se calculó que la potencia para detectar diferencias en este parámetro era apenas del 40% en el estudio doble-ciego de 12 semanas.

Pacientes menores de 5 años

Los datos farmacocinéticos indican que la administración de 2,5 mg de Pulmozyme mediante el nebulizador reutilizable Pari Baby con el compresor Proneb (=PariBoy) proporciona concentraciones de DNasa en los pulmones de pacientes < 5 años de edad similares a las que se alcanzan con el nebulizador Pari LC Plus con el mismo compresor en los pulmones de niños de mayor edad con una respuesta demostrada al Pulmozyme (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas; Farmacocinética en poblaciones especiales).

En el ítem “Reacciones adversas” se trata la cuestión de la seguridad en esta población.

No se han realizado estudios clínicos de la eficacia en pacientes menores de 5 años.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los estudios de inhalación realizados en ratas y primates no humanos muestran un bajo porcentaje de absorción sistémica de la dornasa alfa (< 15% en las ratas y < 2% en los monos). En concordancia con los resultados de estos estudios en animales, la absorción sistémica de la dornasa alfa administrada a pacientes en forma de aerosol por vía inhalatoria es baja.

Tras la administración por vía oral, la absorción de la dornasa alfa en el tubo digestivo es desdable.

La DNasa suele estar presente en el suero humano. Tras la inhalación de dosis ≤ 40 mg de dornasa alfa durante ≤ 6 días, las concentraciones séricas de dornasa alfa no se elevaron sustancialmente con respecto a los niveles endógenos normales. No se han observado aumentos > 10 ng/ml en la concentración de DNasa sérica. Con la administración de 2,5 mg de dornasa alfa dos veces al día durante 24 semanas, la media de la concentración de DNasa sérica no varió con respecto a la media del valor inicial previo al tratamiento, de $3,5 \pm 0,1$ ng/ml, lo que sugiere un grado bajo de absorción o de acumulación sistémica.

Distribución

Estudios realizados en ratas y monos han demostrado que la dornasa alfa administrada por vía intravenosa se elimina rápidamente del suero. En estos estudios, el volumen de distribución inicial fue similar al volumen sérico.

Tras la inhalación de 2,5 mg de dornasa alfa, la media de la concentración en esputo de dornasa alfa en pacientes con fibrosis quística es de aproximadamente 3 μ g/ml al cabo de 15 minutos. Las concentraciones de dornasa alfa en el esputo disminuyen rápidamente después de la inhalación.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.057
APODERADA



Metabolismo

Es previsible que la dornasa alfa sea metabolizada por las proteasas presentes en los líquidos corporales.

Eliminación

Estudios de administración intravenosa en el ser humano indican que la semivida de eliminación del suero es de 3-4 horas. Estudios en ratas y monos también han demostrado que la DNasa se elimina rápidamente del suero tras la administración intravenosa.

Estudios en ratas indican que, tras la administración en aerosol, la semivida de eliminación de la dornasa alfa de los pulmones es de 11 horas. En el ser humano, las concentraciones de la DNasa en el esputo disminuyeron en un plazo de 2 horas a menos de la mitad de las detectadas inmediatamente después de la administración, aunque los efectos en la reología del esputo persistieron más de 12 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales


Pulmozyme se ha evaluado en un estudio abierto, de 2 semanas de duración, en pacientes con fibrosis quística de 3 meses a 9 años de edad. Se administraron diariamente por vía inhalatoria 2,5 mg de Pulmozyme a 98 pacientes de 3 meses a < 10 años (65 de 3 meses a < 5 años, 33 de 5 años a < 10 años), y se obtuvo el líquido del lavado broncoalveolar en el plazo de 90 minutos después de administrar la primera dosis. Se utilizó el nebulizador reutilizable Pari Baby (provisto de una mascarilla en lugar de una boquilla) en pacientes que no eran capaces de inhalar o exhalar durante todo el período de tratamiento (54/65, 83% de los pacientes de menor edad, y 2/33, 6% de los pacientes de mayor edad). Las concentraciones de DNasa en el líquido del lavado broncoalveolar fueron detectables en todos los pacientes, pero con un intervalo de variabilidad muy amplio (de 0,007 a 1,8 µg/ml). Durante un periodo medio de 14 días de exposición, la concentración de DNasa sérica (media ± desviación estándar) aumentó $1,3 \pm 1,3$ ng/ml en el grupo de edad de 3 meses a < 5 años y $0,8 \pm 1,2$ ng/ml en el grupo de 5 a < 10 años. No se conoce la relación entre la concentración de DNasa en el líquido del lavado broncoalveolar y el suero y las reacciones adversas o los desenlaces clínicos.


No se dispone de datos farmacocinéticos en animales muy jóvenes o viejos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

Grupos de 60 ratas macho y 60 hembras recibieron dornasa alfa en dosis de 51, 101 o 246 µg/kg/d en las vías respiratorias bajas durante un periodo ≤ 2 años. Dos grupos de referencia del mismo tamaño recibieron aire y un vehículo, respectivamente. La dornasa alfa se toleró bien y no se observaron tumores inusuales ni un aumento de la incidencia de tumores atribuibles a la carcinogenicidad del fármaco en las vías respiratorias o en otros órganos o tejidos de la rata.


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 O.N.I.: 13.336.789


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

5737

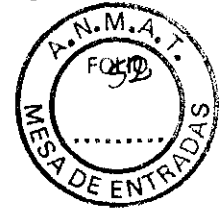


Tabla 2. Sistemas de nebulizador/compresor recomendados.

Nebulizador	Compresor
Hudson T Up-draft II® con	Pulmo-Aide®
Marquest Acorn II® con	Pulmo-Aide®
PARI LC jet + con	PARI PRONEB®
*PARY BABY™ con	PARI PRONEB®
Durable Sidestream® con	MOBILAIRE™
Durable Sidestream® con	Porta-Neb®

*Los pacientes que no pueden inhalar o exhalar por vía oral durante todo el período de la nebulización pueden usar el nebulizador PARY BABY™.

Los pacientes que usen el nebulizador Sidestream® con el nebulizador MOBILAIRE™, deben girar el botón de control del compresor totalmente hacia la derecha y, luego encender el compresor.

En esta posición, la aguja del indicador de presión deberá vibrar dentro del límite entre 35 y 45 libras por pulgada cuadrada (máxima presión de salida).

En la actualidad, no se cuenta con información que respalde la administración de Pulmozyme con otros sistemas nebulizadores. El paciente deberá seguir las instrucciones del fabricante sobre su uso y el mantenimiento del equipo.

Pulmozyme no debe diluirse ni mezclarse con otros medicamentos en el nebulizador. La mezcla con otros fármacos podría causar alteraciones fisicoquímicas y/o funcionales tanto en Pulmozyme como en el compuesto añadido. Se debe recomendar a los pacientes que presionen cada ampolla antes de usarla, a fin de controlar si tienen alguna pérdida.

Contraindicaciones

Pulmozyme no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la dornasa alfa, a los productos derivados de células del ovario de hámster chino o a cualquiera de los excipientes del producto.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.769

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Precauciones y advertencias

Generales

Pulmozyme debe usarse junto con las terapias estándares para el tratamiento de la fibrosis quística.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de la dornasa alfa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han revelado ningún efecto nocivo, directo o indirecto, en la gestación o el desarrollo embrionario (véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad). No obstante, se procederá con precaución cuando se recete dornasa alfa a mujeres embarazadas.

Lactancia

Cuando se administra la dornasa alfa al ser humano según las recomendaciones posológicas, la absorción sistémica es mínima; por tanto, no cabe esperar dornasa alfa en concentraciones mensurables en la leche materna. No obstante, se procederá con cautela cuando se administre la dornasa alfa a mujeres lactantes (véanse Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas; Absorción; y Datos preclínicos sobre seguridad).

Uso pediátrico


La experiencia con el uso de Pulmozyme en pacientes menores de 5 años es limitada (véase Observaciones particulares; Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).


Otros usos

Aún no se ha demostrado la seguridad y la eficacia en pacientes con una capacidad vital forzada menor del 40% de la normal.

Uso geriátrico

La fibrosis quística es una enfermedad que afecta principalmente a los niños y a los adultos jóvenes. Los estudios clínicos de Pulmozyme no han incluido suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o mayores como para poder determinar si su respuesta al medicamento es diferente a la de los jóvenes.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789


ANDREA R. MÁRGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.057
APODERADA



Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

No se han descrito casos de afectación de la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Interacciones

Pulmozyme puede usarse de manera eficaz y segura junto con los tratamientos habituales de la fibrosis quística, como antibióticos, broncodilatadores, enzimas pancreáticas, vitaminas, corticoesteroides por vía sistémica o inhalatoria y analgésicos.

Reacciones adversas

Ensayos clínicos

En raras ocasiones se producen reacciones adversas atribuibles a Pulmozyme (<1/1.000). En la mayoría de los casos son leves y transitorias, y no requieren ningún ajuste de la dosis de Pulmozyme.

Trastornos oculares

Conjuntivitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disfonía, disnea, faringitis, laringitis, rinitis (ninguna de ellas de carácter infeccioso).

Exploraciones complementarias

Disminución de los valores en las pruebas funcionales pulmonares.

Trastornos gastrointestinales


Dispepsia.


Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

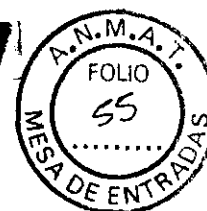
Erupción, urticaria.

Trastornos generales

Dolor torácico (pleurítico, no cardíaco), pirexia.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 19.139.067
APODERADA



En general, los pacientes que sufran reacciones adversas comunes a la fibrosis quística, pueden continuar sin riesgos el tratamiento con Pulmozyme, como demuestra el alto porcentaje de pacientes que han completado el tratamiento en ensayos clínicos.

Han sido pocos los pacientes participantes en ensayos clínicos que han sufrido reacciones adversas determinantes de la suspensión permanente de la dornasa alfa. La tasa de suspensión observada ha sido similar con placebo (2%) y con dornasa alfa (3%).

Como ocurre con cualquier aerosol, después de iniciar el tratamiento con dornasa alfa puede disminuir la función pulmonar y aumentar la expectoración.

Menos del 5% de los pacientes tratados con dornasa alfa han desarrollado anticuerpos contra la dornasa alfa, y en ningún caso han sido IgE. Las pruebas funcionales respiratorias continuaron mejorando también después del desarrollo de anticuerpos frente a la dornasa alfa.

Se comparó la seguridad de la inhalación diaria de Pulmozyme durante 2 semanas en 65 pacientes de 3 meses a < 5 años y en 33 pacientes de 5 a 10 años (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades Farmacocinéticas; Farmacocinética en poblaciones especiales*). El número de pacientes en los que se registró la tos como reacción adversa fue mayor en el grupo de menor edad que en el de mayor edad (29/65, 45% frente a 10/33, 30%), al igual que el número de casos de tos moderada o grave registrados (24/65, 37% frente a 6/33, 18%). Otras reacciones adversas tendieron a ser de intensidad leve o moderada. El número de pacientes en los que se registró rinitis también fue mayor en el grupo de menor edad (23/65, 35% frente a 9/33, 27%), al igual que el número de casos de erupciones registrados (4/65, 6% frente a 0/33). La naturaleza de las reacciones adversas fue similar a la observada en ensayos de Pulmozyme más amplios.

Experiencia poscomercialización

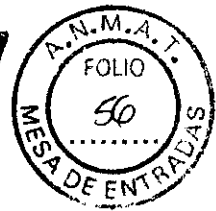
Los informes espontáneos poscomercialización y los datos de seguridad de estudios observacionales obtenidos prospectivamente confirman el perfil de seguridad descrito en los ensayos clínicos.

Sobredosificación

No se ha establecido el efecto de una sobredosis de Pulmozyme. Pacientes con fibrosis quística han inhalado hasta 20 mg de Pulmozyme dos veces por día (16 veces la dosis diaria recomendada) durante un periodo de hasta 6 días, y 10 mg dos veces por día (8 veces la dosis recomendada) intermitentemente (2 semanas de administración y 2 semanas sin administrar el fármaco) durante 168 días. Seis pacientes adultos sin fibrosis quística recibieron una dosis intravenosa única de 125 µg/kg de dornasa alfa y, 7 días después, 125 µg/kg por vía subcutánea durante 2 periodos consecutivos de 5 días, sin que se detectaran anticuerpos neutralizantes contra la desoxirribonucleasa (DNasa) ni cambios en los anticuerpos séricos contra el ADN bicatenario. Todas estas dosis se toleraron bien.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



No se ha observado toxicidad general de Pulmozyme ni es previsible que la tenga, dada la escasa absorción y la breve semivida sérica de la dornasa alfa. Por tanto, es improbable que sea necesario aplicar tratamiento sistémico en caso de sobredosis (véase *Características farmacológicas – Propiedades: Propiedades farmacocinéticas*).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

Observaciones particulares

Incompatibilidades

Pulmozyme es una solución acuosa no tamponada. No se debe diluir o mezclar con otros medicamentos en el recipiente del nebulizador. La mezcla de esta solución podría causar alteraciones estructurales o funcionales en Pulmozyme o en el compuesto añadido.

Período de validez

24 meses.

Precauciones especiales de conservación

Pulmozyme debe conservarse en heladera a 2° C - 8° C. Las ampollas deben conservarse en la bolsa de aluminio dentro del envase de cartón exterior y protegerse de la luz intensa. Se evitará la exposición al calor excesivo.

Una sola exposición breve a temperaturas elevadas (≤ 24 horas y ≤ 30 °C) no afecta a la estabilidad del producto.

Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

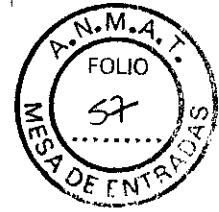
Pulmozyme se presenta en ampollas de plástico de baja densidad para un solo uso. El volumen de cada ampolla es de $2,6 \pm 0,1$ ml. Cada ampolla libera 2,5 ml de Pulmozyme a la cámara del nebulizador.

El contenido de una ampolla para un solo uso de 2,5 mg de solución estéril de Pulmozyme para inhalación debe inhalarse una vez al día con un nebulizador recomendado.

- Pulmozyme no debe mezclarse con otros fármacos o soluciones en el nebulizador (véase *Incompatibilidades*).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.769

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



- Todo el contenido de una sola ampolla debe colocarse en el recipiente para el medicamento de un sistema de nebulizador/compresor, como Hudson T Up-Draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, Respirgard/Pulmo-Aide personalizado o AcornII/Pulmo-Aide.
- Pulmozyme también puede usarse junto con un sistema de nebulizador/compresor reutilizable, como Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy o Master, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50 o MobilAire o Porta-Neb.
- Los pacientes que no puedan inhalar o exhalar durante todo el periodo de nebulización, pueden usar el nebulizador Pari Baby con una mascarilla bien ajustada.
- Los nebulizadores ultrasónicos pueden ser inadecuados para la administración de Pulmozyme, ya que pueden inactivarlo o proporcionar un aerosol con características inaceptables.
- Los pacientes deben seguir las instrucciones del fabricante para el uso y el mantenimiento del nebulizador y del compresor.
- No hay que adoptar medidas especiales para desechar el aerosol.

Las ampollas de Pulmozyme son de un solo uso exclusivamente.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Ampollas de 2,5 ml

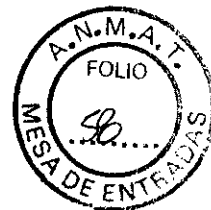
envases con 6 y 30

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 43.039.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

5737



Elaborado por:

Genentech Inc,
South San Francisco,
California, EE.UU.

Para:

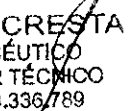
F. Hoffmann-La Roche S.A.
Basilea, Suiza


Importado por:

Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

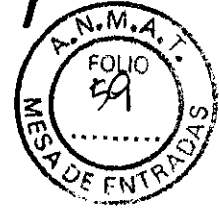
Fecha de la última revisión: Mayo 2011.

RI + CDS: 1,0C


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

5 7 3 7



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Pulmozyme®
Dornasa alfa
Roche

Solución para inhalación

Industria Norteamericana
Expendio bajo receta

Composición

Pulmozyme se administra por vía inhalatoria, por medio de un nebulizador de aire comprimido (*véanse Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos / Eficacia; y Posología y formas de administración.*

Cada ampolla de un solo uso contiene 2,5 ml de una solución acuosa estéril, límpida, incolora a ligeramente amarillenta, con 1,0 mg/ml de dornasa alfa, 0,15 mg/ml de cloruro de calcio dihidrato, 8,77 mg/ml de cloruro de sodio y agua para inyectables c.s.p. 1ml, sin conservantes. El pH nominal de la solución es de 6,3.


Acción terapéutica

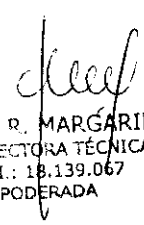
Agente mucolítico (desoxirribonucleasa humana recombinante) para el tratamiento por inhalación de las complicaciones respiratorias de las mucoviscidosis.

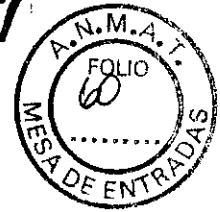
Indicaciones

La administración diaria de Pulmozyme asociada con las terapias estándares está indicada en el tratamiento de pacientes con fibrosis quística para mejorar la función pulmonar. En los pacientes que tengan una capacidad vital forzada (FVC) $\geq 40\%$ del valor teórico también se ha observado que la administración diaria de Pulmozyme reduce el riesgo de infecciones del tracto respiratorio que requieren antibióticos parenterales.

No se ha demostrado aún la seguridad ni la eficacia de la administración diaria en pacientes durante un lapso superior a los doce meses.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: R05C B13

Grupo farmacoterapéutico: Agentes expectorantes, mucolíticos.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

La DNasa humana recombinante es una versión, obtenida mediante ingeniería genética, de la enzima humana natural que degrada el ADN extracelular.

La retención de secreciones purulentas viscosas en las vías respiratorias contribuye a reducir la función pulmonar y a exacerbar las infecciones. Las secreciones purulentas contienen concentraciones muy elevadas de ADN extracelular, un polianión viscoso liberado por la degeneración de los leucocitos que se acumulan en respuesta a la infección. In vitro, la dornasa alfa hidroliza el ADN del esputo y reduce mucho la viscoelasticidad del esputo que se forma en la fibrosis quística.

Estudios clínicos / Eficacia

Pulmozyme se ha evaluado en pacientes con fibrosis quística de diversas edades y con una afectación pulmonar de diferente gravedad. La mayoría de los estudios eran doble-ciego y controlados con placebo. Todos los pacientes recibieron tratamiento concomitante según el criterio del médico.

Pacientes mayores de 5 años con una FVC >40% de lo normal

La administración de 2,5 mg de Pulmozyme una o dos veces por día mediante un nebulizador Hudson T Up-Draft II con un compresor Pulmo-Aide redujo la incidencia de la primera agudización respiratoria (infección que requería el uso de antibióticos por vía parenteral) y mejoró la medja del FEV₁ en comparación con placebo, independientemente de la edad o de la FVC inicial.

Pulmozyme redujo el riesgo relativo de agudización respiratoria en un 27% y 29% con la administración una vez por día y dos veces por día, respectivamente (Tabla 1). El subanálisis de los datos indica que los efectos de Pulmozyme en las agudizaciones respiratorias en pacientes de mayor edad (>21 años) pueden ser menores que en pacientes más jóvenes, y que los pacientes de mayor edad pueden requerir la administración de Pulmozyme dos veces por día. Los pacientes con una FVC inicial >85% también pueden beneficiarse de la administración dos veces por día (Tabla 1). La reducción del riesgo de agudizaciones respiratorias que se ha observado en pacientes tratados con Pulmozyme persistió durante el período de estudio de 6 meses y no se correlacionó con la mejora del FEV₁ durante las dos semanas iniciales de tratamiento.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
C.N.J.: 13.335.750

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

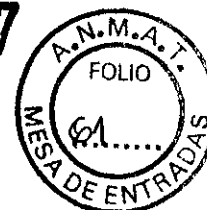


Tabla 1. Incidencia de aparición de la primera infección respiratoria que requirió la administración de antibióticos por vía parenteral en un ensayo controlado.

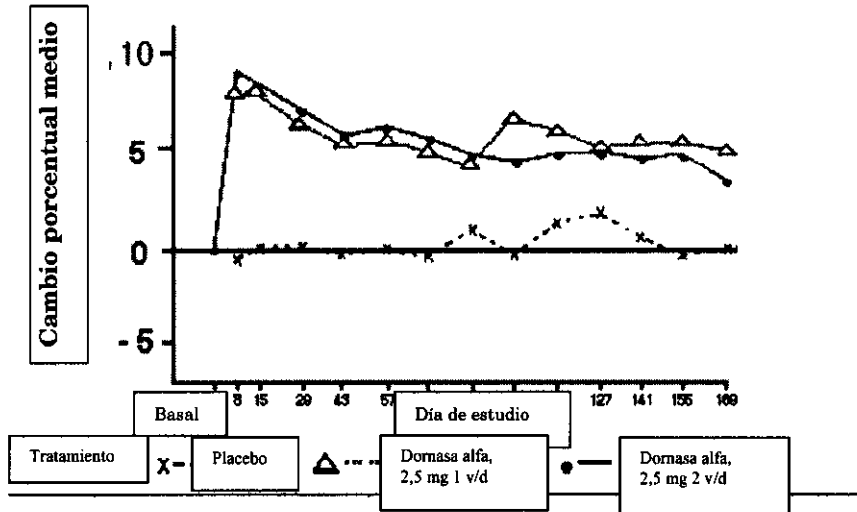
	Placebo n = 325	2.5 mg 1 v/d n = 322	2.5 mg 2 v/d n = 321
Porcentaje de pacientes infectados	43%	34%	33%
Riesgo relativo (versus placebo)	=	0,73	0,71
Valor-p (versus placebo)	=	0,015	0,007
Subgrupo según la edad y la FVC inicial	Placebo (n)	2.5 mg 1 v/d (n)	2.5 mg 2 v/d (n)
Edad:			
5-20 años	42% (201)	25% (199)	28% (184)
21 años y mayores	44% (124)	48% (123)	39% (137)
FVC inicial:			
40-85% de la normal	54% (194)	41% (201)	44% (203)
>85% de la normal	27% (131)	21% (121)	14% (118)

En el plazo de 8 días desde el inicio del tratamiento con Pulmozyme, la media del FEV₁ aumentó sobre el valor basal un 7,9% y 9,0% en los sujetos tratados una vez por día y dos veces por día, respectivamente. La media general del FEV₁ observado durante el tratamiento de 6 meses aumentó un 5,8% y 5,6% desde el inicio del estudio con la administración una vez por día y dos veces por día, respectivamente. Los sujetos que recibieron placebo no mostraron cambios significativos en las medias de los resultados de las pruebas de la función pulmonar (Figura 1).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.236.769

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Figura 1. Media del cambio porcentual con respecto al FEV₁ inicial en pacientes >5 años de edad y con una FVC >40% de la normal.



Pulmozyme también mejoró la calidad de vida, evaluada mediante el cambio en la puntuación de los síntomas relacionados con la fibrosis quística, los días de ingreso hospitalario, la puntuación de la evaluación de la disnea (una vez por día), el cambio de la puntuación de la evaluación del bienestar (una vez por día) y los días de ausentismo escolar por enfermedad (una vez por día).

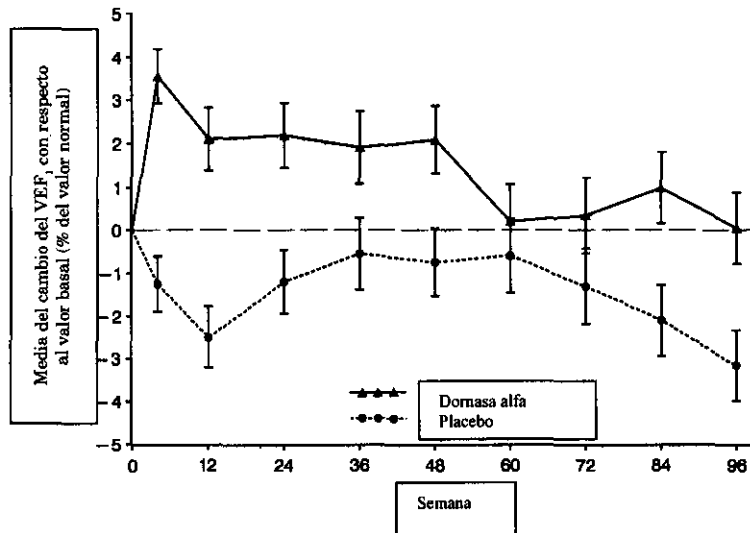
Pacientes de 6-10 años con una FVC >85% de la normal

Tras 2 años de tratamiento con 2,5 mg de Pulmozyme una vez por día administrado con el nebulizador Durable SideStream provisto de un compresor PortaNeb, el beneficio terapéutico en el FEV₁ en los pacientes tratados con Pulmozyme en comparación con placebo era del $3,2 \pm 1,2\%$ del valor normal ($p = 0,006$). Se observó un aumento del FEV₁ tras ≤ 48 semanas de tratamiento; a los 2 años, los pacientes tratados con Pulmozyme mantenían el FEV₁ en su valor inicial, mientras que los pacientes del grupo de referencia mostraron una reducción media con respecto al valor basal (Figura 2).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Figura 2. Media del cambio absoluto del FEV₁ con respecto al valor basal en pacientes de 6-10 años con una FVC >85% de la normal.

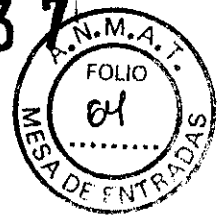


En esta población, se registró mayor efecto beneficioso en el FEF₂₅₋₇₅ ($7,9 \pm 2,3$, $p = 0,008$) en los pacientes tratados con Pulmozyme que en los que recibieron placebo, mientras que la diferencia en los valores de la FVC ($0,7 \pm 1,0$, $p = 0,51$) no fue significativa.

El riesgo de agudizaciones respiratorias disminuyó en un 34% en los pacientes tratados con Pulmozyme ($p = 0,048$). En el subanálisis no se detectó ninguna correlación entre esta respuesta y el cambio en el FEV₁ a las 4 semanas.

Pacientes con una FVC <40% de la normal

Un ensayo clínico controlado con placebo, doble-ciego, mostró que el tratamiento durante 12 semanas con 2,5 mg de Pulmozyme una vez por día mejoraba significativamente el FEV₁ y la FVC en esta población de pacientes. El aumento relativo del FEV₁ y la FVC con respecto al valor basal fue del 9,4% y 12,4% en el grupo tratado con Pulmozyme y del 2,1% y 7,3% en el grupo del placebo, respectivamente ($p < 0,01$). En un segundo estudio no se hallaron diferencias entre los tratamientos durante un ensayo controlado con placebo y doble-ciego de 14 días, pero sí una mejoría continua del FEV₁ y de la FVC durante un periodo de extensión abierto de 6 meses en el que todos los pacientes recibieron 2,5 mg de Pulmozyme dos veces por día.



No se detectaron cambios en el riesgo de agudización pulmonar en esta población; retrospectivamente se calculó que la potencia para detectar diferencias en este parámetro era apenas del 40% en el estudio doble-ciego de 12 semanas.

Pacientes menores de 5 años

Los datos farmacocinéticos indican que la administración de 2,5 mg de Pulmozyme mediante el nebulizador reutilizable Pari Baby con el compresor Proneb (=PariBoy) proporciona concentraciones de DNasa en los pulmones de pacientes < 5 años de edad similares a las que se alcanzan con el nebulizador Pari LC Plus con el mismo compresor en los pulmones de niños de mayor edad con una respuesta demostrada al Pulmozyme (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas; Farmacocinética en poblaciones especiales).

En el ítem “Reacciones adversas” se trata la cuestión de la seguridad en esta población.

No se han realizado estudios clínicos de la eficacia en pacientes menores de 5 años.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los estudios de inhalación realizados en ratas y primates no humanos muestran un bajo porcentaje de absorción sistémica de la dornasa alfa (< 15% en las ratas y < 2% en los monos). En concordancia con los resultados de estos estudios en animales, la absorción sistémica de la dornasa alfa administrada a pacientes en forma de aerosol por vía inhalatoria es baja.

Tras la administración por vía oral, la absorción de la dornasa alfa en el tubo digestivo es desdéniable.

La DNasa suele estar presente en el suero humano. Tras la inhalación de dosis ≤ 40 mg de dornasa alfa durante ≤ 6 días, las concentraciones séricas de dornasa alfa no se elevaron sustancialmente con respecto a los niveles endógenos normales. No se han observado aumentos > 10 ng/ml en la concentración de DNasa sérica. Con la administración de 2,5 mg de dornasa alfa dos veces al día durante 24 semanas, la media de la concentración de DNasa sérica no varió con respecto a la media del valor inicial previo al tratamiento, de $3,5 \pm 0,1$ ng/ml, lo que sugiere un grado bajo de absorción o de acumulación sistémica.

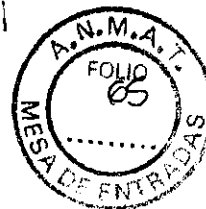
Distribución

Estudios realizados en ratas y monos han demostrado que la dornasa alfa administrada por vía intravenosa se elimina rápidamente del suero. En estos estudios, el volumen de distribución inicial fue similar al volumen sérico.

Tras la inhalación de 2,5 mg de dornasa alfa, la media de la concentración en esputo de dornasa alfa en pacientes con fibrosis quística es de aproximadamente 3 μ g/ml al cabo de 15 minutos. Las concentraciones de dornasa alfa en el esputo disminuyen rápidamente después de la inhalación.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 19.336.769

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Metabolismo

Es previsible que la dornasa alfa sea metabolizada por las proteasas presentes en los líquidos corporales.

Eliminación

Estudios de administración intravenosa en el ser humano indican que la semivida de eliminación del suero es de 3-4 horas. Estudios en ratas y monos también han demostrado que la DNasa se elimina rápidamente del suero tras la administración intravenosa.

Estudios en ratas indican que, tras la administración en aerosol, la semivida de eliminación de la dornasa alfa de los pulmones es de 11 horas. En el ser humano, las concentraciones de la DNasa en el esputo disminuyeron en un plazo de 2 horas a menos de la mitad de las detectadas inmediatamente después de la administración, aunque los efectos en la reología del esputo persistieron más de 12 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pulmozyme se ha evaluado en un estudio abierto, de 2 semanas de duración, en pacientes con fibrosis quística de 3 meses a 9 años de edad. Se administraron diariamente por vía inhalatoria 2,5 mg de Pulmozyme a 98 pacientes de 3 meses a < 10 años (65 de 3 meses a < 5 años, 33 de 5 años a < 10 años), y se obtuvo el líquido del lavado broncoalveolar en el plazo de 90 minutos después de administrar la primera dosis. Se utilizó el nebulizador reutilizable Pari Baby (provisto de una mascarilla en lugar de una boquilla) en pacientes que no eran capaces de inhalar o exhalar durante todo el período de tratamiento (54/65, 83% de los pacientes de menor edad, y 2/33, 6% de los pacientes de mayor edad). Las concentraciones de DNasa en el líquido del lavado broncoalveolar fueron detectables en todos los pacientes, pero con un intervalo de variabilidad muy amplio (de 0,007 a 1,8 µg/ml). Durante un periodo medio de 14 días de exposición, la concentración de DNasa sérica (media ± desviación estándar) aumentó $1,3 \pm 1,3$ ng/ml en el grupo de edad de 3 meses a <5 años y $0,8 \pm 1,2$ ng/ml en el grupo de 5 a <10 años. No se conoce la relación entre la concentración de DNasa en el líquido del lavado broncoalveolar y el suero y las reacciones adversas o los desenlaces clínicos.

No se dispone de datos farmacocinéticos en animales muy jóvenes o viejos.

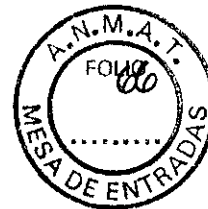
Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

Grupos de 60 ratas macho y 60 hembras recibieron dornasa alfa en dosis de 51, 101 o 246 µg/kg/d en las vías respiratorias bajas durante un periodo ≤ 2 años. Dos grupos de referencia del mismo tamaño recibieron aire y un vehículo, respectivamente. La dornasa alfa se toleró bien y no se observaron tumores inusuales ni un aumento de la incidencia de tumores atribuibles a la carcinogenicidad del fármaco en las vías respiratorias o en otros órganos o tejidos de la rata.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
O.N.J.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
O.N.J.: 18.139.067
APODERADA



Mutagenicidad

No se encontraron signos de potencial genotóxico en la prueba de Ames, la prueba en células de linfoma de ratón, una prueba de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humana cultivados ni en la prueba de micronúcleos de ratón.

Trastornos de la fertilidad

Estudios de la dornasa alfa en ratas no aportaron pruebas de afectación de la fertilidad.

Teratogenicidad

Estudios de la dornasa alfa en conejos y en roedores no arrojaron pruebas de teratogenicidad.

Otros efectos

En un estudio realizado en macacas lactantes, que recibieron dosis elevadas de dornasa alfa por vía intravenosa (bolo de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y a continuación 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ durante 6 horas), se detectaron concentraciones bajas en la leche materna (< 0,1% de las concentraciones observadas en suero).

Un estudio de 4 semanas de la toxicidad por vía inhalatoria realizado en ratas jóvenes se comenzó administrando en las vías respiratorias bajas, 22 días después del parto, dosis de 0, 51, 102 y 260 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$. La dornasa alfa se toleró bien y no se encontraron lesiones en las vías respiratorias.

Posología y formas de administración

La dosis recomendada para la mayoría de los pacientes con fibrosis quística es la inhalación del contenido de una ampolla de 2,5 mg, de un solo uso, una vez al día, utilizando un nebulizador recomendado. Algunos pacientes puede beneficiarse con la administración dos veces por día (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas; Estudios clínicos / Eficacia, Tabla 1*). Sólo se dispone de los resultados de los ensayos clínicos y de la información de laboratorio para respaldar el uso de los siguientes sistemas de nebulizador/compresor (Tabla 2).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

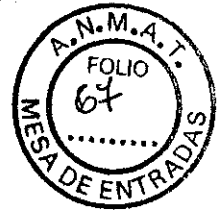


Tabla 2. Sistemas de nebulizador/compresor recomendados.

Nebulizador	Compresor
Hudson T Up-draft II® con	Pulmo-Aide®
Marquest Acorn II® con	Pulmo-Aide®
PARI LC jet + con	PARI PRONEB®
*PARY BABY™ con	PARI PRONEB®
Durable Sidestream® con	MOBILAIRE™
Durable Sidestream® con	Porta-Neb®

*Los pacientes que no pueden inhalar o exhalar por vía oral durante todo el período de la nebulización pueden usar el nebulizador PARY BABY™.

Los pacientes que usen el nebulizador Sidestream® con el nebulizador MOBILAIRE™, deben girar el botón de control del compresor totalmente hacia la derecha y, luego encender el compresor.

En esta posición, la aguja del indicador de presión deberá vibrar dentro del límite entre 35 y 45 libras por pulgada cuadrada (máxima presión de salida).

En la actualidad, no se cuenta con información que respalde la administración de Pulmozyme con otros sistemas nebulizadores. El paciente deberá seguir las instrucciones del fabricante sobre su uso y el mantenimiento del equipo.

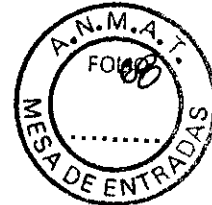
Pulmozyme no debe diluirse ni mezclarse con otros medicamentos en el nebulizador. La mezcla con otros fármacos podría causar alteraciones fisicoquímicas y/o funcionales tanto en Pulmozyme como en el compuesto añadido. Se debe recomendar a los pacientes que presionen cada ampolla antes de usarla, a fin de controlar si tienen alguna pérdida.

Contraindicaciones

Pulmozyme no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la dornasa alfa, a los productos derivados de células del ovario de hámster chino o a cualquiera de los excipientes del producto.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Precauciones y advertencias

Generales

Pulmozyme debe usarse junto con las terapias estándares para el tratamiento de la fibrosis quística.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de la dornasa alfa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han revelado ningún efecto nocivo, directo o indirecto, en la gestación o el desarrollo embriofetal (véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad). No obstante, se procederá con precaución cuando se recete dornasa alfa a mujeres embarazadas.

Lactancia

Cuando se administra la dornasa alfa al ser humano según las recomendaciones posológicas, la absorción sistémica es mínima; por tanto, no cabe esperar dornasa alfa en concentraciones mensurables en la leche materna. No obstante, se procederá con cautela cuando se administre la dornasa alfa a mujeres lactantes (véanse Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas; Absorción; y Datos preclínicos sobre seguridad).

Uso pediátrico

La experiencia con el uso de Pulmozyme en pacientes menores de 5 años es limitada (véase Observaciones particulares; Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

Otros usos

Aún no se ha demostrado la seguridad y la eficacia en pacientes con una capacidad vital forzada menor del 40% de la normal.

Uso geriátrico

La fibrosis quística es una enfermedad que afecta principalmente a los niños y a los adultos jóvenes. Los estudios clínicos de Pulmozyme no han incluido suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o mayores como para poder determinar si su respuesta al medicamento es diferente a la de los jóvenes.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA