



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

DISPOSICIÓN N°

5 2 9 3

BUENOS AIRES,

12 MAY 2016

VISTO el Expediente N° 1-47-16559-14-2 del Registro de esta 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 autorización de nuevos prospectos e información para el paciente, para la Especialidad Medicinal denominada PULMOZYME / DORNASA ALFA, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN, concentración 2,5 mg/2,5 ml, autorizada por el Certificado N° 43.039.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que como surge de la documentación aportada, se han satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable para la autorización de modificaciones a los prospectos aprobados.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos han tomado la intervención de su competencia.



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

DISPOSICIÓN N°

5 2 9 3

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101/15 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI., los nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal PULMOZYME / DORNASA ALFA, Forma farmacéutica: SOLUCION PARA INHALACION, concentración 2,5 mg/2,5 ml, cuyos textos obran a fojas 18 a 62 (prospectos) y a 69 a 86 (información para el paciente), desglosándose las fojas 18 a 32 (prospectos) y las fojas 69 a 74 (información para el paciente).

ARTÍCULO 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; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición

*[Handwritten signature]*



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

DISPOSICIÓN N°

5 2 9 3

conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-16559-14-2

DISPOSICIÓN N°

mdg

5 2 9 3

Dr. ROBERTO LEDÉ  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

5 2 9 3



**PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**Pulmozyme 2,5 mg/2,5 ml**

**Solución para inhalación**

**Dornasa alfa**

**(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)**

**12 MAY 2016**

**Lea todo el Prospecto Información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte con su médico.

Este medicamento se ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarlas.

Informe a su médico si experimenta cualquier efecto adverso mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

**Contenido de la Información para el paciente**

1. Qué es Pulmozyme y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir tratamiento con Pulmozyme
3. Cómo se administra Pulmozyme
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar Pulmozyme
6. Contenido del envase e información adicional

**1. QUÉ ES PULMOZYME Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

**¿Qué es Pulmozyme y cuándo puede utilizarse?**

Este medicamento sólo debe ser utilizado bajo prescripción médica.

Pulmozyme se administra por vía inhalatoria, por medio de un nebulizador de aire comprimido.

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.

Revisión Noviembre 2014: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 18.338.789

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

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

## 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TRATAMIENTO CON PULMOZYME

### No debe recibir Pulmozyme

- Si es alérgico (hipersensible) a la dornasa alfa o a alguno de los demás componentes de este medicamento (véase Contenido del envase e información adicional).
- Si es alérgico (hipersensible) a los productos derivados de células del ovario de hámster chino.

### Precauciones y advertencias

Informe a su médico si:

- Sufre de otra enfermedad.
- Usted es alérgico.
- Está tomando otros medicamentos para uso interno y externo (incluso los fármacos de venta libre).

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

### Niños y adolescentes

La experiencia con el empleo de Pulmozyme en pacientes menores de 5 años es limitada.

### Otros usos

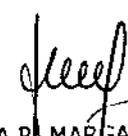
Aún no se ha demostrado la seguridad y la eficacia en pacientes con una capacidad vital forzada menor del 40% de la normal.

### 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 de la de los jóvenes.

Revisión Noviembre 2014: ORIGINAL.

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

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



### Otros medicamentos y Pulmozyme

Infórmele a su médico si recibe actualmente, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos.

Pulmozyme puede usarse de manera eficaz y segura junto con los tratamientos habituales de la fibrosis quística, como antibióticos, broncodilatadores, enzimas pancreáticas, vitaminas, corticosteroides por vía sistémica o inhalatoria y analgésicos, pero los medicamentos inhalados no deben mezclarse con Pulmozyme.

### Embarazo y lactancia

No se cuenta con ningún estudio científico sistemático hasta el momento. Se debe tener precaución al administrar Pulmozyme durante el embarazo o el período de lactancia.

### Conducción y uso de máquinas

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

### 3. CÓMO SE ADMINISTRA PULMOZYME

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 por día, utilizando un nebulizador recomendado. Algunos pacientes pueden beneficiarse con la administración dos veces por día.

Se debe aconsejar a los pacientes que presionen cada ampolla antes de usarla, a fin de controlar si tiene alguna pérdida.

Pulmozyme no debe inyectarse ni ingerirse.

### 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 por día con un nebulizador recomendado.

– Pulmozyme no debe diluirse ni mezclarse con otros medicamentos o soluciones en el nebulizador. La mezcla con otros fármacos podría causar alteraciones fisicoquímicas y/o funcionales tanto en Pulmozyme como en el compuesto añadido.

5 2 9 3



- 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 período de nebulización, pueden utilizar 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 es necesario adoptar medidas especiales para desechar el aerosol.

Las ampollas de Pulmozyme son de un solo uso exclusivamente.

#### **Si recibe más Pulmozyme del que debiera**

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 establecer un tratamiento sistémico en caso de sobredosis.

Si tiene otras dudas acerca del uso de este medicamento, consulte con su médico.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Como todos los medicamentos, este fármaco puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los padecen.

Si experimenta efectos adversos, consulte con su médico, incluso si se trata de reacciones que no se mencionan en este Prospecto Información para el paciente.

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.

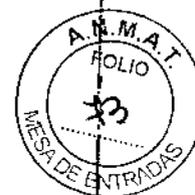
Trastornos oculares: Conjuntivitis.

Revisión Noviembre 2014: ORIGINAL.

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

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 14.139.067  
APODERADA

5 2 9 3



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.

### Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Pulmozyme al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

## 5. CÓMO CONSERVAR PULMOZYME

- Mantenga el medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice Pulmozyme después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.
- Pulmozyme debe conservarse en heladera a 2° C - 8° C. Las ampollas deben mantenerse 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 ( $\leq 24$  horas y  $\leq 30$  °C) no afecta a la estabilidad del producto.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Revisión Noviembre 2014: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.330.788

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 16.139.057  
APODERADA

5 2 9 3



**6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

**Qué contiene Pulmozyme**

- El principio activo es dornasa alfa. 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.

**Contenido del envase**

- Cada envase de Pulmozyme contiene 6 y 30 ampollas de 2,5 ml.

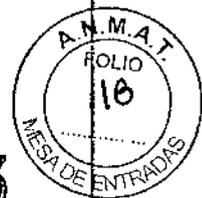
Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Fecha de la última revisión: Noviembre 2014.  
RJ + CDS: 2.0C + CDS: 3.0C.

Revisión Noviembre 2014: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.398.769

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 8.139.067 6  
APODERADA



5 2 9 3

**PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES**  
(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. 1 ml, 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.

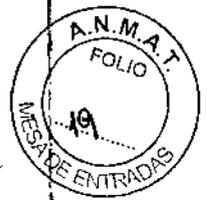
*Handwritten mark*

Revisión Noviembre 2014: ORIGINAL.

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

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

5 2 9 3



### 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 en gran proporción 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 un compromiso 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 FEV<sub>1</sub> en comparación con placebo, independientemente de la edad o de la FVC inicial.

Pulmozyme disminuyó 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 mayores 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 FEV<sub>1</sub>, durante las dos semanas iniciales de tratamiento.

GR

Revisión Noviembre 2014: ORIGINAL.

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

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 8.139.067  
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)

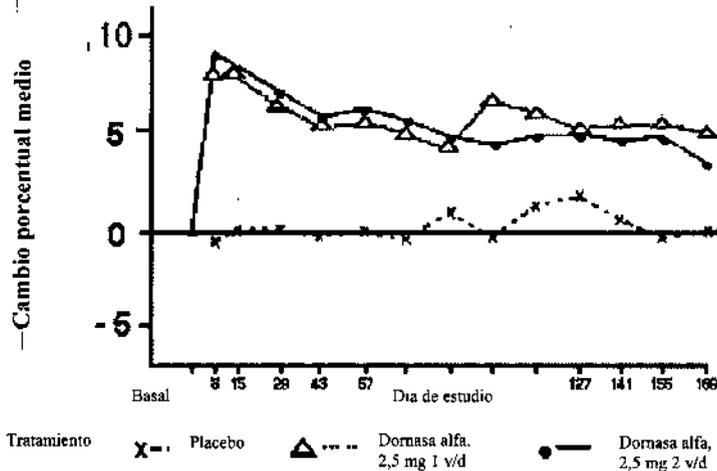
En el plazo de 8 días desde el inicio del tratamiento con Pulmozyme, la media del FEV<sub>1</sub> aumentó sobre el valor basal un 7,9% y 9,0% en los sujetos tratados una vez por día y dos veces por día, respectivamente. La media general del FEV<sub>1</sub> observada durante el tratamiento de 6 meses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

Revisión Noviembre 2014: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.338.989

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 14.139.067  
APORRADA

**Figura 1.** Media del cambio porcentual con respecto al FEV<sub>1</sub> 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 los puntajes de los síntomas relacionados con la fibrosis quística, los días de ingreso hospitalario, la evaluación de la disnea (una vez por día), la estimación del bienestar (una vez por día) y de los días de ausentismo escolar por enfermedad (una vez por día).

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

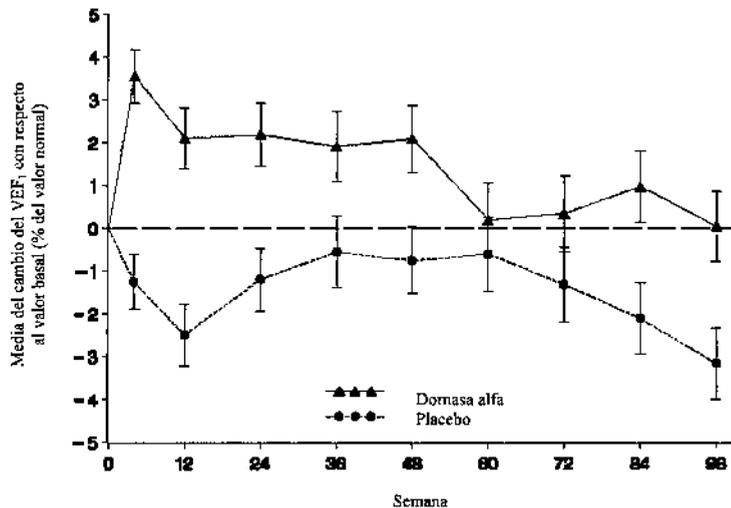
Tras 2 años de tratamiento con 2,5 mg de Pulmozyme una vez por día administrado con el nebulizador Durable SideStream provisto de un compresor PortaNeb, el beneficio terapéutico en el FEV<sub>1</sub> en los pacientes tratados con Pulmozyme en comparación con placebo era del  $3,2 \pm 1,2\%$  del valor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

Revisión Noviembre 2014: ORIGINAL.

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

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 13.139.067  
APODERADA

**Figura 2.** Media del cambio absoluto del FEV<sub>1</sub> 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 FEF<sub>25-75</sub> ( $7,9 \pm 2,3$ ,  $p = 0,008$ ) 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> y la FVC en esta población de pacientes. El aumento relativo del FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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.

Revisión Noviembre 2014: ORIGINAL.

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 a Pulmozyme (véase *Características farmacológicas - Propiedades; Propiedades farmacocinéticas; Farmacocinética en poblaciones especiales*).

En el ítem "*Reacciones adversas*" se trata el tema 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 mínima.

La DNasa suele estar presente en el suero humano. Tras la inhalación de dosis  $\leq 40$  mg de dornasa alfa durante  $\leq 6$  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 ensayos, 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  $\mu\text{g/ml}$  al cabo de 15 minutos. Las concentraciones de dornasa alfa en el esputo disminuyen rápidamente después de la inhalación.

  
Revisión Noviembre 2014: ORIGINAL.

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

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



### Biotransformación

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. Ensayos 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 de menor edad, y 2/33, 6% de los 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 período 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 período ≤ 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.

Revisión Noviembre 2014: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.759

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

5 2 9 3



### *Mutagenicidad*

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

### *Trastornos de la fertilidad*

Estudios de la dornasa alfa en ratas no aportaron indicios de alteración de la fertilidad.

### *Teratogenicidad*

Estudios de la dornasa alfa en conejos y en roedores no detectaron evidencias de teratogenicidad.

### *Otros efectos*

En un estudio realizado en monos cynomolgos 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 por día, utilizando un nebulizador recomendado. Algunos pacientes pueden 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).

Revisión Noviembre 2014: ORIGINAL.

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

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

**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 dispone de 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 tiene 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.

Revisión Noviembre 2014: ORIGINAL.

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

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.199.057  
 APODERADA



## Precauciones y advertencias

### Generales

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial del producto debe estar claramente registrado (o mencionado) en la historia clínica del paciente.

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, es preciso tener 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 de la de los jóvenes.

Revisión Noviembre 2014: ORIGINAL.

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

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

***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, corticosteroides 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.

Revisión Noviembre 2014: ORIGINAL.

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

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.439.057  
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 lo han completado en ensayos clínicos.

Pocos pacientes participantes en ensayos clínicos han sufrido reacciones adversas determinantes de la suspensión permanente de la dornasa alfa. La tasa de interrupción 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 informados (24/65, 37% frente a 6/33, 18%). Otras reacciones adversas tendieron a ser de intensidad leve o moderada. El número de pacientes con rinitis también fue mayor en el grupo de menor edad (23/65, 35% frente a 9/33, 27%), al igual que la cantidad de casos de erupciones comunicados (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.

### **Comunicación de reportes de reacciones adversas**

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Pulmozyme al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Revisión Noviembre 2014: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.356.789

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 16.139.067  
APODERADA



5 2 9 3

### **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.

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 establecer un 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.

#### ***Precauciones especiales de conservación***

Pulmozyme debe conservarse en heladera a 2° C - 8° C. Las ampollas deben mantenerse 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 ( $\leq 24$  horas y  $\leq 30^\circ$  C) no afecta a la estabilidad del producto.

Revisión Noviembre 2014: ORIGINAL.

CG

CS

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

ANDREA R. MARGARDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.119.067  
APODERADA



5 2 9 3

**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 ± 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 por día con un nebulizador recomendado.

- Pulmozyme no debe mezclarse con otros fármacos o soluciones en el nebulizador (*véase Incompatibilidades*).
- 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 período de nebulización, pueden utilizar 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 es necesario 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.

Revisión Noviembre 2014: ORIGINAL.

9

Handwritten signature/initials.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.536.789

Handwritten signature: *Andrea R. Margaride*  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 13.139.067  
APODERADA



5 2 9 3

**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: Noviembre 2014.*  
*RI + CDS: 2.0C + CDS: 3.0C.*

Revisión Noviembre 2014: ORIGINAL.

9

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

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 13.139.067  
APODERADA

15