

---

# Pulmozyme®



*Dornasa alfa*

2,5 mg/2,5 mL – solución para inhalación

---

## 1. DESCRIPCIÓN

### 1.1 Grupo farmacológico/Terapéutico

Mucolítico/ Sistema Respiratorio

Código ATC: R05CB13

### 1.2 Vía de administración

Inhalación oral

### 1.3 Forma farmacéutica

Solución para inhalación

### 1.4 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada ampolla contiene 2,5 mg de dornasa alfa en 2,5 mL de solución.

PULMOZYME® es una desoxirribonucleasa humana recombinante I (rhDNase), una enzima que escinde selectivamente el ADN. La proteína es producida por células de ovario de hámster chino (CHO) genéticamente modificadas que contienen ADN que codifica la proteína humana nativa, la desoxirribonucleasa I (DNasa).

PULMOZYME® se administra por inhalación de una neblina de aerosol producida por un nebulizador accionado por aire comprimido o un sistema de nebulizador aprobado

Para consultar la lista completa de excipientes véase la sección 4.1.

## 2. DATOS CLÍNICOS

### 2.1 Indicaciones terapéuticas

PULMOZYME® (dornasa alfa) está indicado para la administración diaria en combinación con terapias estándar para el manejo de pacientes con fibrosis quística (FQ) para mejorar la función pulmonar.

En pacientes con fibrosis quística con una CVF  $\geq$  40 % de lo previsto, la administración diaria de PULMOZYME® ha demostrado también reducir el riesgo de infecciones del tracto respiratorio que requieren antibióticos parenterales.

### 2.2 Posología y forma de administración

#### **Dosis recomendada**

La dosis recomendada para usar en la mayoría de los pacientes con fibrosis quística es una ampolla de un solo uso de 2.5 mg inhalada una vez al día usando un sistema de nebulizador o chorro/compresor o un sistema de nebulizador eRapid™.

Algunos pacientes pueden beneficiarse de la administración dos veces al día (véase la sección 3.1).

### **Recomendaciones para el uso**

Administrar PULMOZYME® por el Sistema Nebulizador eRapid o por un nebulizador a chorro conectado a un compresor de aire con un adecuado flujo de aire y equipado con una pieza bucal o una mascarilla adecuada (véase tabla 1). No hay información actualmente disponible que respalde la administración de PULMOZYME® con otros sistemas nebulizadores.

No diluir o mezclar PULMOZYME® con otros medicamentos en el nebulizador. La mezcla de PULMOZYME® con otros medicamentos podría provocar cambios adversos fisicoquímicos y/o funcionales tanto en PULMOZYME® como en el compuesto añadido.

**Tabla 1 Sistemas de Nebulizadores y Nebulizadores a chorro/compresores recomendados**

<b>Nebulizador a chorro</b>	<b>Compresor</b>
Hudson T Up-draft II® con	Pulmo-Aide®
Marquest Acorn II® con	Pulmo-Aide®
PARI LC® Plus con	PARI PRONEB®
**PARI BABY™ con	PARI PRONEB®
Durable Sidestream® con	MOBILAIRE™
Durable Sidestream® con	Porta-Neb®
<b>Sistema nebulizador</b>	
Sistema Nebulizador eRapid™ *	

*\*Consiste del Nebulizador Handset eRapid™ con eBase™ Controller.*

*\*\* Pacientes que no están aptos para inhalar o exhalar oralmente durante un período completo de nebulización pueden usar el nebulizador PARI BABY™.*

El paciente debe seguir las instrucciones del fabricante sobre el uso y mantenimiento del equipo incluyendo los procedimientos de limpieza y desinfección.

Cuando PULMOZYME® es administrado con el Sistema Nebulizador eRapid, se debe recomendar a los pacientes reemplazar el terminal después de 90 usos, independientemente de si se utiliza el kit de limpieza EasyCare. Puesto que los datos del suministro no están disponibles para PULMOZYME® administrado con el terminal eRapid más allá de 90 administraciones, no se puede asegurar el suministro de la dosis terapéutica apropiada de PULMOZYME® más allá de 90 administraciones. El Sistema Nebulizador eRapid sólo debe ser utilizado por adultos y niños que pueden utilizar una pieza bucal, y no por los niños más pequeños que necesitan una mascarilla para tomar PULMOZYME®.

### **Almacenamiento y manipulación**

Almacenar las ampollas de PULMOZYME® en su sobre protector de aluminio en refrigeración y protegidas de la luz. Refrigerar las ampollas durante el transporte y no exponer a temperatura ambiente durante un tiempo total de 24 horas.

Cada ampolla de PULMOZYME® debe ser exprimida antes de su uso con el fin de comprobar si hay fugas. Descartar las ampollas si la solución es turbia o decolorada. Una vez abierta, todo el contenido de la ampolla debe ser usado o desechado.

## **2.3 Contraindicaciones**

PULMOZYME® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dornasa alfa, a los productos derivados de células del ovario de hámster chino o cualquier componente del producto.

#### **2.4 Advertencias y precauciones de empleo**

Ninguna.

#### **2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los datos disponibles indican que no existen interacciones farmacológicas clínicamente importantes con PULMOZYME®.

#### **2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### ***Embarazo***

##### Resumen del riesgo

No existen estudios adecuados y bien controlados con PULMOZYME® en mujeres embarazadas. Sin embargo, se han realizado estudios de reproducción en animales con dornasa alfa. En estos estudios, no se observó evidencia de daño fetal en ratas y conejos a dosis de dornasa alfa de hasta aproximadamente 600 veces la dosis humana máxima recomendada (MRHD).

Los antecedentes de riesgo de los principales defectos de nacimiento y aborto involuntario de la población con fibrosis quística son desconocidos.

Sin embargo, los antecedentes de riesgo en la población general de Estados Unidos de los principales defectos de nacimiento son de 2-4% y de aborto involuntario son de 15-20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

##### Datos

##### *Datos en animales*

Se han realizado estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis intravenosas de dornasa alfa hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 600 veces la dosis máxima recomendada en Humanos - MRHD en adultos). En un estudio combinado de desarrollo embrionario fetal y de desarrollo pre y postnatal, no se observó evidencia de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad cuando dornasa alfa se administró a las madres durante la organogénesis (los días 6 al 17 de gestación). La dornasa alfa no provocó efectos adversos sobre el crecimiento fetal o neonatal cuando se administró a las madres durante la mayor parte de la gestación y el parto (los días 6 al 25 de gestación) y lactancia (los días 6 al 21 de postparto).

En un estudio farmacocinético en monos *Cynomolgus* no se encontraron niveles detectables de dornasa alfa en la sangre fetal o el líquido amniótico en el día de gestación 150 (final de la gestación) de las madres a las que se les administró una dosis de bolo intravenoso (0,1 mg/kg) seguido de una dosis de infusión intravenosa (0,080 mg/kg) por un período de 6 horas durante el embarazo.

##### ***Lactancia***

##### Resumen del riesgo

No se sabe si PULMOZYME® está presente en la leche humana. En un estudio farmacocinético en monos *Cynomolgus*, los niveles de dornasa alfa detectados en la leche fueron menos de 0,1% de la concentración sérica materna a las 24 horas después de la dosificación [dosis de bolo intravenoso (0,1 mg/kg) de dornasa alfa seguida por una infusión intravenosa (0,080 mg/kg/h) durante un período de 6 horas] en el día 14 de post-parto. Se deben considerar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre por PULMOZYME® y

cualquiera de los efectos adversos potenciales de PULMOZYME® en el lactante o de la condición materna subyacente.

### ***Uso pediátrico***

La seguridad y eficacia de PULMOZYME® han sido establecidas en pacientes pediátricos de 5 años de edad y mayores [véase las secciones 2.8 y 3.1]. La seguridad de PULMOZYME®, 2,5 mg por inhalación, se estudió con 2 semanas de administración diaria en 65 pacientes con fibrosis quística de edades de 3 meses a < 5 años [véase la sección 2.8]. Mientras los datos de los ensayos clínicos son limitados en pacientes pediátricos menores de 5 años de edad, el uso de PULMOZYME® debe ser considerado para los pacientes pediátricos con fibrosis quística que pueden experimentar beneficios potenciales en la función pulmonar o que corren el riesgo de infección del tracto respiratorio.

### ***Uso geriátrico***

La fibrosis quística es principalmente una enfermedad de niños y adultos jóvenes. Los estudios clínicos de PULMOZYME® no incluyeron un número suficiente de personas de 65 años o mayores para determinar si responden de manera diferente a las personas más jóvenes.

## **2.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Se desconoce si PULMOZYME® puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas.

## **2.8 Reacciones adversas**

### **Experiencia en ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las frecuencias en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las frecuencias observadas en la práctica.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a PULMOZYME® en 902 pacientes, con exposiciones que van desde 2 semanas de administración diaria hasta la administración una vez o dos veces diarias durante seis meses. PULMOZYME® se estudió en ensayos controlados con placebo y no controlados (n = 804 y n = 98). La población de pacientes en los ensayos controlados con placebo estaban con CVF  $\geq$  40% de lo previsto (n = 643) o con enfermedad pulmonar más avanzada, CVF <40% de lo previsto (n = 161). La población en el ensayo no controlado incluyó 98 pacientes pediátricos con FQ que van desde los 3 meses a 10 años de edad. Más de la mitad de los pacientes recibieron 2,5 mg de PULMOZYME® por inhalación una vez al día (n = 581), mientras que el resto de los pacientes (n = 321) recibió 2,5 mg de PULMOZYME® por inhalación dos veces al día.

### Ensayos placebo-controlados

Ensayo 1: El ensayo 1 fue un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con CVF  $\geq$  40% de lo previsto. En este ensayo, más de 600 pacientes recibieron PULMOZYME® una o dos veces al día durante seis meses. La reacción adversa más común (diferencia de riesgo  $\geq$ 5%) fue la alteración de la voz. La proporción de la mayoría de los eventos adversos fue similar tanto en los pacientes que recibieron PULMOZYME® como los que recibieron placebo, lo que probablemente refleja la secuela de la enfermedad pulmonar subyacente. En la mayoría de los casos las reacciones

que se incrementaron fueron leves, de naturaleza transitoria, y no requirieron modificaciones en la dosificación. Pocos pacientes experimentaron reacciones adversas que resultan en la discontinuación permanente de PULMOZYME®, y la proporción de las discontinuaciones fueron similares para el placebo (2%) y para PULMOZYME® (3%). Las reacciones adversas que se producen en una proporción más alta (superior al 3%) de los pacientes tratados con PULMOZYME® que en los pacientes tratados con placebo se mencionan en la Tabla 2.

Ensayo 2: El ensayo 2 fue un ensayo aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con enfermedad pulmonar más avanzada (CVF <40% de lo previsto) que fueron tratados por 12 semanas. En este ensayo, el perfil de seguridad de PULMOZYME® fue similar al reportado en pacientes con enfermedad pulmonar menos avanzada (CVF ≥ 40% de lo previsto). Las reacciones adversas que se notificaron en este ensayo con una proporción más alta (superior al 3%) en los pacientes tratados con PULMOZYME® se mencionan en la Tabla 2.

**Tabla 2 Reacciones adversas incrementadas en un 3% o más en pacientes tratados con PULMOZYME® frente a PLACEBO en ensayos clínicos de FQ.**

Reacciones adversas (de cualquier gravedad o seriedad)	Ensayo 1			Ensayo 2	
	Pacientes con FQ con CVF ≥40% de lo previsto tratados durante 24 semanas			Pacientes con FQ con CVF<40% de lo previsto tratados durante 12 semanas	
	Placebo n=325	PULMOZYME® 1 vez al día n=322	PULMOZYME® 2 veces al día n=321	Placebo n=159	PULMOZYME® 1 vez al día n=161
Alteración de la voz	7%	12%	16%	6%	18%
Faringitis	33%	36%	40%	28%	32%
Erupción cutánea	7%	10%	12%	1%	3%
Laringitis	1%	3%	4%	1%	3%
Dolor de pecho	16%	18%	21%	23%	25%
Conjuntivitis	2%	4%	5%	0%	1%
Rinitis	Las diferencias fueron menos que el 3%			24%	30%
CVF reducida ≥10% de lo previsto°				17%	22%
Fiebre				28%	32%
Dispepsia				0%	3%
Disnea (cuando es reportada como seria)	Las diferencias fueron menos que el 3%			12%†	17%†

° Solo la medición individual, no refleja los cambios globales de la CVF.

† Los reportes totales de disnea (independientemente de la gravedad o seriedad) tienen una diferencia menor al 3% en el ensayo 2.

Las tasas de mortalidad observadas en los ensayos controlados fueron similares en los pacientes tratados con placebo y los pacientes tratados con PULMOZYME®. Las causas de muerte fueron consistentes con la progresión de la fibrosis quística e incluyeron apnea, paro cardíaco, paro

cardiorrespiratorio, cardiopatía pulmonar, insuficiencia cardiaca, hemoptisis masiva, neumonía, neumotórax e insuficiencia respiratoria.

#### Ensayo no controlado

Ensayo 3: La seguridad de PULMOZYME<sup>®</sup>, 2,5 mg por inhalación, fue estudiada con 2 semanas de administración diaria en 98 pacientes pediátricos con fibrosis quística de 3 meses a 10 años de edad (65 tenían de 3 meses a <5 años de edad, 33 tenían de 5 a ≤ 10 años de edad). El nebulizador reutilizable PARI BABY™ (el cual emplea una mascarilla en vez de una pieza bucal) fue utilizado en pacientes que no pueden demostrar la capacidad para inhalar o exhalar por vía oral durante todo el período de tratamiento (54/65, 83% de los más jóvenes y 2/33, 6% de los pacientes de mayor edad). En general, la naturaleza de las reacciones adversas fue similar a la observada en los ensayos controlados con placebo.

El número de pacientes que reportaron tos fue mayor en el grupo de edad más joven en comparación con el grupo de mayor edad (29/65, 45% en comparación con 10/33, 30%) al igual que el número de reportes de tos moderada a severa (24/65, 37% en comparación con 6/33, 18%). El número de pacientes que reportaron rinitis fue mayor en el grupo de edad más joven en comparación con el grupo de mayor edad (23/65, 35% en comparación con 9/33, 27%) al igual que el número que reportó erupción cutánea (4/65, 6% en comparación con 0/33).

#### Reacciones alérgicas

No ha habido reportes de anafilaxia atribuida a la administración de PULMOZYME<sup>®</sup>. Se han observado urticaria, de leve a moderada, y erupción cutánea leve y éstas han sido transitorias. En todos los estudios, un pequeño porcentaje (promedio de 2-4%) de los pacientes tratados con PULMOZYME<sup>®</sup> desarrollaron anticuerpos séricos para PULMOZYME<sup>®</sup>. Ninguno de estos pacientes desarrolló anafilaxia, y se desconoce la importancia clínica de los anticuerpos séricos para PULMOZYME<sup>®</sup>.

#### **Experiencia post-comercialización**

Los reportes espontáneos de post-comercialización y la información de seguridad recolectada prospectivamente de los estudios observacionales confirman el perfil de seguridad que será descrito en los ensayos clínicos (*véase la sección 2.8*).

*Los pacientes deben comunicar cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto a su médico o su químico farmacéutico.*

#### **2.9 Sobredosis**

Estudios de inhalación de dosis única en ratas y monos a dosis de hasta 180 veces superiores a las dosis habitualmente usadas en los estudios clínicos son bien tolerados. La administración de una dosis única oral de PULMOZYME<sup>®</sup> en dosis de hasta 200 mg/kg son bien toleradas por las ratas.

Los pacientes con fibrosis quística han recibido hasta 20 mg dos veces al día durante un máximo de 6 días y 10 mg dos veces al día de forma intermitente (2 semanas con tratamiento / 2 semanas sin tratamiento) durante 168 días. Estas dosis fueron bien toleradas.

### **3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### 3.1 Propiedades Farmacodinámicas

#### **Mecanismo de acción**

PULMOZYME® es una desoxirribonucleasa humana recombinante I (DNasa rh), una enzima que escinde selectivamente el DNA. En estudios preclínicos *in vitro*, PULMOZYME® hidroliza el DNA en el esputo de pacientes con fibrosis quística y reduce la viscoelasticidad del esputo. En pacientes con fibrosis quística, la retención de secreciones purulentas viscosas en las vías respiratorias contribuye tanto a la función pulmonar reducida y a las exacerbaciones de la infección. Las secreciones pulmonares purulentas contienen concentraciones muy elevadas de DNA extracelular liberado por la degeneración de leucocitos que se acumulan en respuesta a la infección.

#### **Farmacodinamia**

##### **ESTUDIOS CLÍNICOS**

##### **Ensayo en pacientes con fibrosis quística con CVF > 40% de lo previsto**

PULMOZYME® se ha evaluado en un ensayo aleatorizado, controlado con placebo en pacientes con fibrosis quística clínicamente estable, de 5 años de edad y mayores, con un valor basal de la capacidad vital forzada (CVF) mayor o igual al 40% de lo previsto y que están recibiendo terapias estándar para la fibrosis quística. Los pacientes fueron tratados con placebo (325 pacientes), 2,5 mg de PULMOZYME® una vez al día (322 pacientes), o 2,5 mg de PULMOZYME® dos veces al día (321 pacientes) durante seis meses administrados a través de un nebulizador Hudson T Up-draft II® con un compresor Pulmo-Aide®.

Ambas dosis de PULMOZYME® produjeron reducciones significativas en el número de pacientes que experimentaron infecciones del tracto respiratorio que requieren el uso de antibióticos parenterales en comparación con el grupo placebo.

La administración de PULMOZYME® redujo el riesgo relativo de desarrollar una infección del tracto respiratorio en un 27% y 29% para la dosis diaria de 2,5 mg y la dosis de 2,5 mg dos veces al día, respectivamente (ver Tabla 3). Los datos sugieren que los efectos de PULMOZYME® en las infecciones del tracto respiratorio en pacientes de mayor edad (> 21 años) pueden ser menores que en pacientes más jóvenes, y que la dosificación dos veces al día puede ser requerida en los pacientes de mayor edad. Los pacientes con un valor basal de la CVF > 85% también pueden beneficiarse de la dosificación de dos veces al día (ver Tabla 3). La reducción del riesgo de infección respiratoria observada en los pacientes tratados con PULMOZYME® no se relaciona directamente con una mejoría en el FEV<sub>1</sub> durante las dos primeras semanas de la terapia.

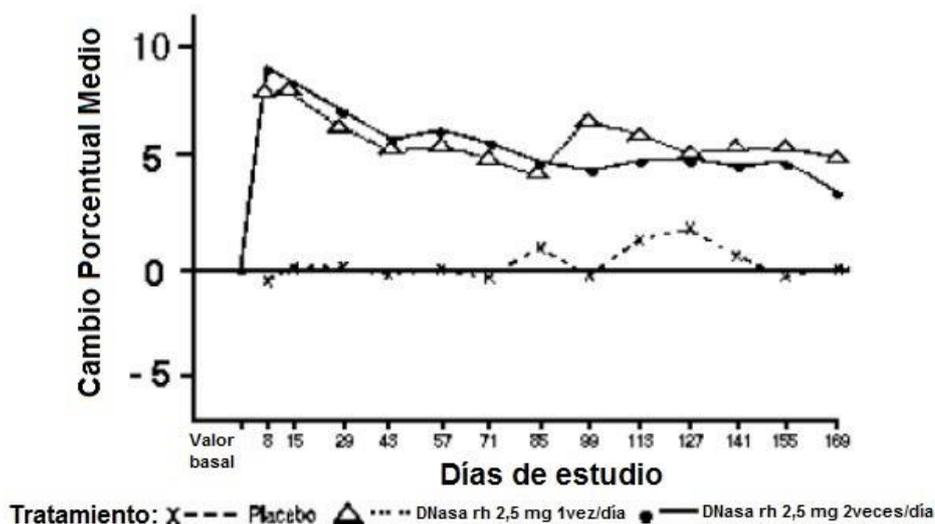
A los 8 días del inicio del tratamiento con PULMOZYME®, la media del FEV<sub>1</sub> aumentó 7,9% en aquellos tratados una vez al día y 9,0% en los tratados dos veces al día en comparación con los valores basales. La media global del FEV<sub>1</sub> durante la terapia a largo plazo aumentó 5,8% respecto al valor basal en el nivel de dosis diaria de 2,5 mg y 5,6% respecto al valor basal en el nivel de dosis de dos veces al día de 2,5 mg. Los que recibieron placebo no mostraron cambios medios significativos en la prueba de función pulmonar (ver Figura 1).

Para los pacientes de 5 años de edad o más, con el valor basal de CVF mayor o igual al 40%, la administración de PULMOZYME® redujo la incidencia de aparición de la primera infección del tracto respiratorio que requiere antibióticos parenterales, y una media del FEV<sub>1</sub> mejorada, independientemente de la edad o del valor basal de CVF.

**Tabla 3: Incidencia de la primera infección del tracto respiratorio que requiere antibióticos parenterales en pacientes con CVF  $\geq 40\%$  de lo previsto.**

	Placebo N=325	2,5 mg una vez al día N=322	2,5 mg dos veces al día N=321
Porcentaje de pacientes infectados	43%	34%	33%
Riesgo relativo (vs placebo)		0,73	0,71
Valor p (vs placebo)		0,0015	0,007
<u>Subgrupo por edad y valor basal CVF</u>	Placebo % (N)	2,5 mg una vez al día %(N)	2,5 mg dos veces al día %(N)
<u>Edad</u>			
5-20 años	42% (201)	25% (199)	28% (184)
21 años y mayores	44% (124)	48% (123)	39% (137)
<u>Valor basal de CVF</u>			
40-85% previsto	54% (194)	41% (201)	44% (203)
>85% previsto	27% (131)	21% (121)	14% (118)

**Figura 1. Cambio porcentual medio del valor basal del FEV1 en pacientes con CVF  $\geq 40\%$  de lo previsto.**



Ensayo en pacientes con fibrosis quística con CVF  $< 40\%$  de lo previsto

PULMOZYME<sup>®</sup> también ha sido evaluado en un segundo ensayo aleatorizado, controlado con placebo en pacientes clínicamente estables con un valor basal de FVC  $< 40\%$  de lo previsto. Los pacientes fueron reclutados y tratados con placebo (162 pacientes) o 2,5 mg de PULMOZYME<sup>®</sup> una vez al día (158 pacientes) durante doce semanas. En los pacientes que recibieron PULMOZYME<sup>®</sup>,

hubo un aumento en el cambio medio (como porcentaje del valor basal) en comparación con el placebo en el FEV<sub>1</sub> (9,4% vs. 2,1%, p <0,001) y en la CVF (12,4% vs. 7,3%, p <0,01). PULMOZYME® no redujo significativamente el riesgo de desarrollar una infección del tracto respiratorio que requiere antibióticos parenterales (54% de los pacientes que toman PULMOZYME® vs. 55% de los pacientes que toman placebo han experimentado una infección del tracto respiratorio por 12 semanas, riesgo relativo = 0,93; p = 0,62).

No se ha establecido el efecto de PULMOZYME® sobre la tolerancia al ejercicio en pacientes adultos y pediátricos.

#### Otros estudios

Ensayos clínicos han indicado que el tratamiento con PULMOZYME® se puede continuar o iniciar durante una exacerbación respiratoria aguda.

Estudios de dosis a corto plazo vienen demostrando que dosis superiores a 2,5 mg dos veces al día no proporcionan una mejora adicional en el FEV<sub>1</sub>. Los pacientes que han recibido medicamento en un régimen cíclico (es decir, la administración de 10 mg de PULMOZYME® dos veces al día durante 14 días, seguido de un período de lavado de 14 días) mostraron una rápida mejoría del FEV<sub>1</sub> con el inicio de cada ciclo y el regreso al valor basal con cada suspensión del tratamiento con PULMOZYME®.

### **3.2 Propiedades Farmacocinéticas**

Cuando se administró 2,5 mg de PULMOZYME® por inhalación a dieciocho pacientes con fibrosis quística, las concentraciones medias de DNasa en el esputo de 3 µg/mL fueron medidas al cabo de 15 minutos. Las concentraciones medias en el esputo se redujeron a un promedio de 0,6 µg/mL, dos horas después de la inhalación. La inhalación de hasta 10 mg tres veces por día de PULMOZYME® por 4 pacientes con fibrosis quística por seis días consecutivos, no dio lugar a una elevación significativa de las concentraciones séricas de DNasa encima de los niveles endógenos normales. Tras la administración de hasta 2,5 mg de PULMOZYME® dos veces al día durante seis meses a 321 pacientes con fibrosis quística, no se observó acumulación de DNasa sérica. Se espera que la dornasa alfa sea metabolizada por las proteasas presentes en los fluidos biológicos. Un estudio de la dosis intravenosa humana sugirió una vida media de eliminación de 3-4 horas para dornasa alfa.

PULMOZYME®, 2,5 mg por inhalación, se administró diariamente a 98 pacientes de 3 meses de edad a ≤ 10 años, y se obtuvo líquido del lavado broncoalveolar (LBA) a los 90 minutos de la primera dosis. Las concentraciones de DNasa en el LBA fueron detectables en todos los pacientes, pero mostraron un amplio rango, de 0,007 a 1,8 µg/mL. En un promedio de 14 días de exposición, las concentraciones séricas de DNasa (media ± desviación estándar) aumentaron en 1,1 ± 1,6 ng/mL para el grupo de 3 meses a < 5 años de edad y en 0,8 ± 1,2 ng/mL para el grupo de 5 a ≤ 10 años de edad. Se desconoce la relación entre la concentración de DNasa en el líquido del lavado broncoalveolar o el suero y las experiencias adversas o los resultados clínicos.

### **3.3 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

#### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la fertilidad**

PULMOZYME® no produjo aumentos en la incidencia de tumores relacionados con el tratamiento en un estudio de por vida en ratas Sprague Dawley a las que se les administró dosis inhaladas hasta 0,246 mg/kg/día (aproximadamente 30 veces la dosis humana máxima recomendada en adultos). No hubo incremento en el desarrollo de neoplasias benignas o malignas y tampoco ocurrencia de tipos de tumores inusuales en ratas después de la exposición de por vida.

PULMOZYME® dio negativo en los siguientes ensayos de genotoxicidad: el ensayo *in vitro* de Ames, el ensayo *in vitro* de linfoma de ratón y el ensayo *in vivo* de micronúcleos de médula ósea de ratón. No se observó evidencia de alteración de la fertilidad en ratas machos y hembras que recibieron dosis intravenosas de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 600 veces la dosis humana máxima recomendada en adultos).

#### **4. DATOS FARMACÉUTICOS**

##### **4.1 Lista de excipientes**

- Cloruro de sodio
- Cloruro de calcio dihidratado
- Agua para inyectables

##### **4.2 Incompatibilidades**

PULMOZYME® no se debe diluir o mezclar con otros medicamentos en el recipiente del nebulizador. La mezcla de esta solución puede conducir a cambios estructurales y/o funcionales no deseables en PULMOZYME® o en el compuesto añadido.

##### **4.3 Período de validez**

36 meses.

*El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no se encuentra vigente.*

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

Conservar en refrigeración (entre 2 y 8°C) en el envase exterior original, en su sobre protector de aluminio para proteger de la luz. No utilizar después de la fecha de caducidad impresa en la ampolla. Almacenar las ampollas sin usar en su sobre protector de aluminio bajo refrigeración. Refrigerar PULMOZYME® durante el transporte y no exponer a temperatura ambiente durante un tiempo total de 24 horas.

##### **4.5 Naturaleza y contenido del envase**

Caja de cartón conteniendo 6 ampollas de polietileno de baja densidad incoloro x 2.5mL cada una, contenidas en un sobre de aluminio laminado.

##### **4.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

###### Información sobre la manipulación y almacenamiento

Indicar a los pacientes sobre las técnicas adecuadas para almacenar y manipular PULMOZYME®. PULMOZYME® debe ser almacenado en el refrigerador entre 2 y 8°C y protegido de la luz. Este debe

ser almacenado en refrigeración durante el transporte y no debe ser expuesto a temperatura ambiente por un tiempo total de 24 horas.

Recomendar a los pacientes exprimir cada ampolla antes de su uso con el fin de verificar si existen fugas. Se debe descartar la solución si está turbia o decolorada. Una vez abierta, todo el contenido de la ampolla debe ser usado o desechado.

Indicar a los pacientes sobre el uso adecuado y el mantenimiento del sistema de nebulizador a chorro/compresor o sistema nebulizador eRapid utilizado en la administración de PULMOZYME®.

Indicar a los pacientes de no diluir o mezclar PULMOZYME® con otros medicamentos en el nebulizador. La mezcla de PULMOZYME® con otros medicamentos podría provocar cambios adversos fisicoquímicos y/o funcionales tanto en PULMOZYME® como en el compuesto añadido.

#### Uso con el sistema Nebulizador eRapid

Indicar a los pacientes y tutores de leer y seguir las instrucciones para el uso de PULMOZYME® y para el folleto de instrucciones del fabricante para el uso del sistema nebulizador eRapid.

Indicar a los pacientes y tutores limpiar el terminal, incluyendo el contenedor del medicamento, la cápsula medicinal, la cabeza del aerosol y la pieza bucal, después de cada uso. Indicar a los pacientes y tutores desinfectar el terminal, incluyendo el contenedor del medicamento, la cápsula medicinal, la cabeza del aerosol y la pieza bucal, después de cada día de uso.

Indicar a los pacientes reemplazar el terminal después de 90 usos, independientemente de si se usa el kit de limpieza EasyCare. Debido a que los datos del suministro no están disponibles para PULMOZYME® administrado con el terminal eRapid más allá de 90 administraciones, no se puede asegurar el suministro de la dosis terapéutica apropiada de PULMOZYME® más allá de 90 administraciones.

*Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.*

**Fecha de Revisión: Abril 2020**

**Producto biológico: Manténgase fuera del alcance de los niños**