
Pulmozyme®



Dornasa alfa

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

1. DESCRIPCIÓN

1.1. Nombre del medicamento

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

1.2. Composición Cualitativa y Cuantitativa

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

Dornasa alfa 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® (dornasa alfa) solución para inhalación 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.

1.3. Forma Farmacéutica

Solución para inhalación

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

PULMOZYME® está indicado, junto con los tratamientos habituales, para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos con fibrosis quística (FQ) con el fin de 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 requieran antibióticos parenterales.

2.2 Posología y forma de administración

Dosis recomendada

La dosis recomendada, en la mayoría de los pacientes con fibrosis quística, es de 2.5 mg (una ampolla unidosis) inhalada una vez al día utilizando un nebulizador a chorro recomendado conectado a un sistema compresor de aire o a través de un nebulizador de malla vibrante (véase la sección 2.2)

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

Instrucciones de administración

Información del nebulizador

- Administrar PULMOZYME® 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 o mediante un nebulizador de malla vibrante. Consulte la Tabla 1 para conocer los nebulizadores a chorro o los nebulizadores de malla vibratoria recomendados para usar con PULMOZYME®. No hay información actualmente disponible que respalde la administración de PULMOZYME® con otros sistemas nebulizadores.
- El Sistema Nebulizador eRapid sólo debe ser utilizado por adultos y pacientes pediátricos que pueden utilizar una pieza bucal, y no por los pacientes más pequeños que necesitan una mascarilla para inhalar PULMOZYME®.
- Utilizar el nebulizador seleccionado de acuerdo con el manual de instrucciones del fabricante.
- Consulte el manual de instrucciones del fabricante sobre el uso, el mantenimiento y la sustitución del equipo, incluidos los métodos de limpieza y desinfección del nebulizador seleccionado.
- Para obtener más información, consulte el manual de instrucciones del fabricante del nebulizador seleccionado.

Tabla 1 Nebulizadores a chorro o nebulizadores de malla vibrante recomendados para su uso con PULMOZYME

Nebulizador a chorro¹	Compresor
Hudson T Up-draft II®	Pulmo-Aide® o compresor comercializado legalmente con una presión y una velocidad de flujo idénticas (como máximo, 30 psi, 12 LPM).
Marquest Acorn II®	
PARI LC® Plus	PARI PRONEB® o compresor comercializado legalmente con una presión y una velocidad de flujo idénticas (como máximo, 24 psi, 9 LPM).
PARI BABY™**	
Durable Sidestream®	MOBILAIRE™, Porta-NEB® o compresor comercializado legalmente con una presión y una velocidad de flujo idénticas (como máximo, 45 psi, 7 LPM).
Nebulizadores de malla vibrante¹	
Sistema nebulizador eRapid®*	
Innospire Go	
Nebulizador Pulmogine Vibrating Mesh	
Nebulizador AireHealth™	
Nebulizador de malla inteligente	

¹Siga el manual de instrucciones del fabricante del nebulizador seleccionado.

*Consta del nebulizador de mano eRapid® con controlador eBase™. Se debe evitar el uso en pacientes que necesitan una mascarilla para inhalar PULMOZYME.

**Los pacientes que no puedan inhalar o exhalar por la boca durante toda la nebulización pueden utilizar el nebulizador PARI BABY™.

Información de PULMOZYME®

- 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.
- 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.

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 especiales 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 en combinación con los tratamientos habituales para la fibrosis quística han sido establecidas en pacientes pediátricos. El uso de PULMOZYME en pacientes pediátricos está respaldado por los datos obtenidos en los siguientes grupos de edad:

- **Pacientes de 5 a 17 años de edad:** El uso de PULMOZYME en pacientes de 5 a 17 años de edad está respaldado por los datos de un ensayo clínico aleatorizado y comparativo con placebo realizado en 303 pacientes de 5 a 17 años de edad con fibrosis quística clínicamente estable que recibieron PULMOZYME (véase la sección 3.1).
- **Pacientes menores de 5 años:** El uso de PULMOZYME en pacientes menores de 5 años está respaldado por la extrapolación de los datos de eficacia en pacientes de 5 años de edad y mayores con datos de seguridad adicionales en 65 pacientes pediátricos de 3 meses a menores de 5 años que recibieron 2,5 mg diarios de PULMOZYME por inhalación durante 2 semanas (véase las secciones 2.8 y 3.1).

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 (n = 804) y no controlados (n = 98). La población de pacientes en los ensayos controlados con placebo estaba 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 cardíaca, hemoptisis masiva, neumonía, neumotórax e insuficiencia respiratoria.

Ensayo no controlado

Ensayo 3: La seguridad de PULMOZYME®, 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®. 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® desarrollaron anticuerpos séricos para PULMOZYME®. Ninguno de estos pacientes desarrolló anafilaxia, y se desconoce la importancia clínica de los anticuerpos séricos para PULMOZYME®.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Peru) S.A.: farmacovigilancia.peru@roche.com / Teléfono: 01-630-2930.

2.9 Sobredosis

No se dispone de información relacionada a la sobredosis con PULMOZYME®.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Mucolítico/ Sistema Respiratorio; código ATC: R05CB13

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.

Efectos farmacodinámicos

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 FEV1 durante las dos primeras semanas de la terapia.

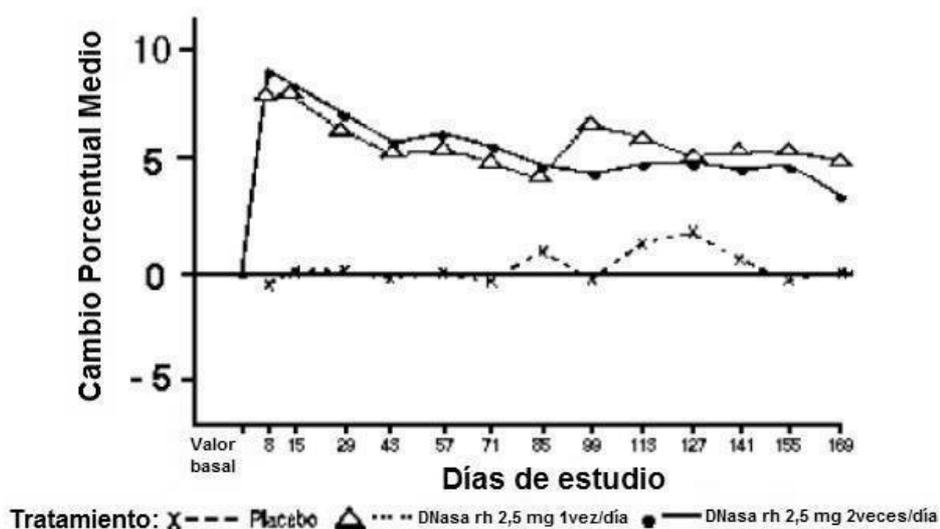
A los 8 días del inicio del tratamiento con PULMOZYME®, la media del FEV1 aumentó 7,9% en aquellos tratados una vez al día y 9,0% en los tratados dos veces al día en comparación con los valores basales. La media global del FEV1 durante la terapia a largo plazo aumentó 5,8% respecto al valor basal en 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 FEV1 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
Subgrupo por edad y valor basal CVF	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® 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® una vez al día (158 pacientes) durante doce semanas. En los pacientes que recibieron PULMOZYME®, hubo un aumento en el cambio medio (como porcentaje del valor basal) en comparación con el placebo en el FEV1 (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 FEV1. 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 FEV1 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 $1,1 \pm 1,6$ ng/mL para el grupo de 3 meses a < 5 años de edad y en $0,8 \pm 1,2$ 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 Datos preclínicos sobre seguridad

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 Periodo 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

Conserve las ampollas de PULMOZYME® a una temperatura refrigerada de entre 2°C y 8°C en el envase exterior original, en su sobre protector de aluminio para proteger de la luz y el calor. Una vez abierto el sobre protector de aluminio, las ampollas no utilizadas deben mantenerse refrigeradas en el sobre protector de aluminio para proteger de la luz y el calor. No utilice el producto después de la fecha de caducidad impresa en la ampolla. Durante el transporte, mantenga las ampollas refrigeradas en su sobre protector de aluminio para proteger de la luz y el calor. Refrigerar PULMOZYME® durante el transporte y no exponer a temperatura ambiente durante un tiempo total de 24 horas. Evitar el calor y la luz excesivos.

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

Preparación

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 (véase la sección 2.2).

Incompatibilidades medicamentosas

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 (véase la sección 2.2).

Almacenamiento

Indique a los pacientes las técnicas adecuadas para conservar y manipular PULMOZYME (véase la sección 4.4)

Manual de instrucciones del fabricante

Indique a los pacientes que lean y sigan el manual de instrucciones del fabricante para el uso y mantenimiento adecuados del sistema nebulizador a chorro/compresor, o el nebulizador de malla vibratoria utilizado en la administración de PULMOZYME.

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

Fecha de revisión: Febrero 2024

Producto biológico: Guárdese fuera del alcance de los niños