

Usa esta Guía de conversación para prepararte antes de la cita con tu médico y consigue las respuestas que necesitas sobre el tratamiento diario con Pulmozyme.

- 1 ¿Qué dosis de Pulmozyme es adecuada para mí?
- 2 ¿Por qué Pulmozyme es una parte importante de mi tratamiento contra la fibrosis quística (FQ)?
- 3 ¿Qué nebulizadores puedo usar con Pulmozyme?
- 4 ¿Cómo integro mi tratamiento con Pulmozyme en mi rutina diaria?
- 5 ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Pulmozyme?
- 6 ¿Debería seguir usando Pulmozyme aunque no lo sienta?

(MÁS PREGUNTAS)

- 7 \_\_\_\_\_
- 8 \_\_\_\_\_
- 9 \_\_\_\_\_
- 10 \_\_\_\_\_
- 11 \_\_\_\_\_
- 12 \_\_\_\_\_

Consulta las Indicaciones y uso, y la Información de seguridad importante en la siguiente página, además de la [Información de prescripción](#) completa de Pulmozyme donde encontrarás más información de seguridad importante. donde encontrarás más información de seguridad importante.

## Indicaciones y uso

Pulmozyme (dornasa alfa) está indicado junto con tratamientos estándar para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos con fibrosis quística (FQ) para mejorar la función pulmonar.

También se ha demostrado que la administración diaria de Pulmozyme disminuye el riesgo de infecciones en las vías respiratorias que requieren la administración de antibióticos inyectables, en pacientes con fibrosis quística (FQ) con una capacidad vital forzada CVF  $\geq$  40% del valor esperado.

## Información de seguridad importante

Pulmozyme no debe ser utilizado en pacientes alérgicos a cualquiera de sus ingredientes.

Es posible que los pacientes experimenten lo siguiente al utilizar Pulmozyme: cambios o pérdida de la voz, molestias en la garganta, erupción cutánea, dolor de pecho, ojos rojos y llorosos, goteo nasal, disminución del funcionamiento pulmonar, fiebre, indigestión y dificultad para respirar. No se han reportado reacciones alérgicas graves causadas por la administración de Pulmozyme. Se han observado urticarias de leves a moderadas y erupciones cutáneas leves y temporales.

## Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de Pulmozyme junto con los tratamientos estándar para la fibrosis quística (FQ) en pacientes pediátricos. El uso de Pulmozyme en pacientes pediátricos de 5 a 17 años de edad está respaldado por los datos de un ensayo controlado aleatorizado. El uso de Pulmozyme en pacientes menores de 5 años está respaldado por los datos de eficacia del mismo ensayo controlado aleatorizado y por otros datos de seguridad de pacientes pediátricos de 3 meses a <5 años que recibieron Pulmozyme.

Lo alentamos a que informe sobre los efectos secundarios a Genentech y a la Administración de alimentos y fármacos (Food and Drug Administration, FDA). Puede reportar los efectos secundarios a la FDA al **1-800-FDA-1088** o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch). También puede reportar los efectos secundarios a Genentech llamando al **1-888-835-2555**.

**Consulte la [Información de prescripción](#) completa de Pulmozyme adjunta donde encontrará más Información de seguridad importante. Si tiene preguntas, converse sobre ello con su equipo de atención de la fibrosis quística (FQ).**



## ASPECTOS DESTACADOS SOBRE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar PULMOZYME segura y eficazmente. Consulte la información de prescripción completa de PULMOZYME.

**PULMOZYME® (dornase alfa) solución para inhalación, para el uso como inhalación**  
Aprobación inicial en EE.UU.: 1993

----- **CAMBIOS RECIENTES MÁS IMPORTANTES** -----  
Posología y administración (2.2) 07/2021

----- **INDICACIONES Y USO** -----  
PULMOZYME es una enzima DNasa recombinante indicada en conjunto con terapias estándar para el manejo de los pacientes con fibrosis quística (CF, por sus siglas en inglés) para mejorar la función pulmonar. (1)

----- **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN** -----  
• La dosis recomendada es una ampolla de uso único de 2.5 mg inhalada una vez al día usando un nebulizador recomendado. (2.1)  
• Algunos pacientes podrían beneficiarse con la administración dos veces diarias. (2.1)

----- **FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES** -----  
Solución para inhalación: 2.5 mg/2.5 ml de solución clara incolora en ampollas de dosis única (3)

----- **CONTRAINDICACIONES** -----  
PULMOZYME está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la dornasa alfa, productos de células de ovario de hámster chino, o cualquier componente del producto. (4)

----- **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** -----  
Ninguna.

----- **REACCIONES ADVERSAS** -----  
Las reacciones adversas más comunes (que ocurren en  $\geq 3\%$  de los pacientes tratados con PULMOZYME comparado con placebo) vistas en ensayos clínicos en pacientes con CF fueron: alteración de la voz, faringitis, erupción, laringitis, dolor torácico, conjuntivitis, rinitis, disminución en FVC (Capacidad vital forzada) de  $\geq 10\%$ , fiebre y disnea. (6.1)

Para reportar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Genentech al 1-888-835-2555 o la FDA al 1-800-FDA-1088 o [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)

Consulte el punto 17 para la INFORMACIÓN SOBRE EL ASESORAMIENTO AL PACIENTE y la información para el paciente aprobada por la FDA

Revisado: 07/2021

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE\*

- INDICACIONES Y USO
- POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
  - Dosis recomendada
  - Instrucciones de administración
- FORMAS Y CONCENTRACIONES DE LA DOSIS
- CONTRAINDICACIONES
- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
- REACCIONES ADVERSAS
  - Experiencia en ensayos clínicos
- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
  - Embarazo
  - Lactancia
  - Uso pediátrico
  - Uso geriátrico
- DESCRIPCIÓN
- FARMACOLOGÍA CLÍNICA
  - Mecanismo de acción
  - Farmacocinética
- TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
  - Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- ESTUDIOS CLÍNICOS
- PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO
- INFORMACIÓN SOBRE EL ASESORAMIENTO AL PACIENTE

\*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

PULMOZYME® se indica, junto con terapias estándar, para el manejo de pacientes pediátricos y adultos con fibrosis quística (CF) para mejorar la función pulmonar.

En los pacientes con CF con una FVC  $\geq 40\%$  de lo pronosticado, también se ha demostrado que la administración diaria de PULMOZYME reduce el riesgo de infecciones del tracto respiratorio que requieren antibióticos parenterales.

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada —en la mayoría de los pacientes con fibrosis quística— es una ampolla de dosis única de 2.5 mg inhalada una vez al día usando un nebulizador a chorro recomendado conectado a un sistema compresor de aire o al sistema de nebulización eRapid™.

Algunos pacientes podrían beneficiarse con la administración dos veces diarias [consulte Estudios clínicos (14)]

#### 2.2 Instrucciones de administración

##### Información del nebulizador

Administre PULMOZYME por medio del sistema de nebulización eRapid o por medio de un nebulizador a chorro conectado a un compresor de aire con un flujo aéreo adecuado y equipado con una boquilla o máscara facial apropiada (consulte la Tabla 1). Actualmente no se dispone de datos para apoyar la administración de PULMOZYME con otros sistemas nebulizadores.

Cuando se administra PULMOZYME con el Sistema de nebulización eRapid, aconseje a los pacientes a que reemplacen el dispositivo manual después de 90 usos, sin importar si se usa el ayudante de limpieza EasyCare. Debido a que no se dispone de datos de administración de PULMOZYME con el dispositivo manual eRapid después de 90 administraciones, la administración de la dosis terapéutica apropiada de PULMOZYME no puede asegurarse después de 90 administraciones. El Sistema de nebulización eRapid solo deben usarlo adultos y pacientes pediátricos que puedan usar una boquilla, no pacientes más pequeños que necesiten una máscara para usar PULMOZYME.

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

Para más información, consulte las Instrucciones de uso recomendadas por el fabricante del nebulizador.

Tabla 1. Nebulizadores a chorro recomendados y sistemas nebulizadores

Nebulizador a chorro <sup>1</sup>	Compresor
Hudson T Up-draft II®	Pulmo-Aide® o compresor comercializado legalmente de idéntica presión y caudal (máx. 30 psi, 12 LPM).
Marquest Acorn II®	
PARI LC® Plus	PARI PRONEB® o compresor comercializado legalmente de idéntica presión y caudal (máx. 24 psi, 9 LPM).
**PARI BABY™	
Durable Sidestream®	MOBILAIRE™, Porta-NEB® o compresor comercializado legalmente de idéntica presión y caudal (máx. 45 psi, 7 LPM).
<b>Sistema de nebulización</b>	
Sistema nebulizador eRapid™ *	

<sup>1</sup> Siga la Instrucciones de uso del fabricante

\*Consiste en el dispositivo manual del nebulizador eRapid™ con el controlador eBase™.

\*\*Los pacientes que no son capaces de inhalar o exhalar oralmente durante el período de nebulización entero usando el nebulizador PARI BABY™.

## Pulmozyme® (dornase alfa) solución para inhalación

### Información sobre PULMOZYME

Cada ampolla de PULMOZYME debe ser estrujada antes del uso con el fin de comprobar pérdidas. Deseche las ampollas si la solución está turbia o descolorida. Una vez abierta, el contenido entero de la ampolla debe usarse o desecharse.

No diluya ni mezcle PULMOZYME con otros medicamentos en el nebulizador. La mezcla de PULMOZYME con otros medicamentos podría llevar a cambios funcionales y/o fisicoquímicos adversos en PULMOZYME o en el compuesto incorporado.

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Solución para inhalación: 2.5 mg/2.5 ml de solución clara incolora en ampollas de dosis única.

### 4 CONTRAINDICACIONES

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

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Ninguna.

### 6 REACCIONES ADVERSAS

#### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a PULMOZYME en 902 pacientes, con exposiciones que varían desde 2 semanas de administración diaria hasta la administración una o dos veces por día durante seis meses. PULMOZYME fue estudiada tanto en ensayos controlados por placebo como no controlados (n=804 y n=98). La población de pacientes en los ensayos controlados por placebo fue con FVC  $\geq 40\%$  de lo pronosticado (n=643) o con enfermedad pulmonar más avanzada, FVC  $< 40\%$  de lo pronosticado (n=161). La población en el ensayo no controlado incluyó a 98 pacientes pediátricos con CF que variaban desde los 3 meses a 10 años de edad. Más de la mitad de los pacientes recibió PULMOZYME 2.5 mg por inhalación una vez al día (n=581), mientras que el resto de los pacientes (n=321) recibió PULMOZYME 2.5 mg por inhalación dos veces al día.

#### Ensayos controlados por placebo

**Ensayo 1:** El ensayo 1 fue un ensayo clínico controlado por placebo, aleatorizado, en pacientes con FVC  $\geq 40\%$  de lo pronosticado. En este ensayo, más de 600 pacientes recibieron PULMOZYME una a dos veces por día durante seis meses. La reacción adversa más común (diferencia en el riesgo de  $\geq 5\%$ ) fue la alteración de la voz. La proporción de eventos adversos más comunes fue similar en los pacientes con PULMOZYME y con placebo, probablemente reflejando las secuelas de la enfermedad pulmonar subyacente. En la mayoría de los casos las reacciones que aumentaron fueron leves, de naturaleza transitoria y no requirieron alteraciones en la posología. Pocos pacientes experimentaron reacciones adversas que resultaran en la suspensión permanente de PULMOZYME, y la proporción de suspensiones fue similar para el placebo (2%) y PULMOZYME (3%). En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas que ocurrieron en mayor proporción (mayor que 3% de pacientes tratados con PULMOZYME que en pacientes tratados con placebo).

**Ensayo 2:** El ensayo 2 fue un ensayo clínico controlado por placebo, aleatorizado, en pacientes con enfermedad pulmonar más avanzada (FVC  $< 40\%$  de lo pronosticado) que fueron tratados durante 12 semanas. En este ensayo, el perfil de seguridad de PULMOZYME fue similar al reportado en los pacientes con enfermedad pulmonar menos avanzada (FVC  $\geq 40\%$  de lo pronosticado). En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas que fueron reportadas en este ensayo con una mayor proporción (mayor que 3%) en los pacientes tratados con PULMOZYME.

Tabla 2. Reacciones adversas aumentadas 3% o más en los pacientes tratados con PULMOZYME comparado con placebo en ensayos clínicos de CF

Reacciones adversas (de cualquier severidad o seriedad)	Ensayo 1 Pacientes con CF con FVC $\geq 40\%$ de lo pronosticado tratados durante 24 semanas			Ensayo 2 Pacientes con CF con FVC $< 40\%$ de lo pronosticado tratados durante 12 semanas	
	Placebo n=325	Pulmozyme 1 vez/día n=322	Pulmozyme 2 veces/día n=321	Placebo n=159	Pulmozyme 1 vez/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 torácico	16%	18%	21%	23%	25%
Conjuntivitis	2%	4%	5%	0%	1%
Rinitis				24%	30%
Disminución de la FVC de $\geq 10\%$ de lo pronosticado <sup>o</sup>	Las diferencias fueron de menos del 3%			17%	22%
Fiebre				28%	32%
Dispepsia				0%	3%
Disnea (cuando se reporta como seria)	Las diferencias fueron de menos del 3%			12%†	17%†

<sup>o</sup> Una sola medición, no refleja los cambios de FVC en general.

† Los reportes totales de disnea (sin importar la severidad o la seriedad) tuvieron una diferencia de menos del 3% en el Ensayo 2.

Las tasas de mortalidad observadas en ensayos controlados fueron similares en los pacientes tratados con PULMOZYME y con placebo. Las causas de muerte fueron consistentes con la progresión de la fibrosis quística e incluyeron apnea, paro cardíaco, paro cardiopulmonar, cor pulmonale (corazón pulmonar), falla cardíaca, hemoptisis masiva, neumonía, neumotórax, y falla respiratoria.

#### Ensayo no controlado

**Ensayo 3:** Se estudió la seguridad de PULMOZYME, 2.5 mg por inhalación, con 2 semanas de administración diaria en 98 pacientes pediátricos con fibrosis quística entre los 3 meses y 10 años de edad (65 de 3 meses de edad a  $< 5$  años, 33 de 5 a  $\leq 10$  años de edad). El nebulizador reutilizable PARI BABY™ (que usa una máscara facial en lugar de una boquilla) se utilizó en pacientes que no pudieron demostrar la capacidad de inhalar o exhalar oralmente durante el período entero de tratamiento (54/65, 83% de los pacientes menores y 2/33, 6% de los pacientes mayores). En general, la naturaleza de las reacciones adversas fue similar a la vista en los ensayos controlados por placebo. El número de pacientes que reportó tos fue mayor en el grupo de menor edad comparado con el grupo de mayor edad (29/65, 45% comparado con 10/33, 30%) al igual que fue el número que reportó tos de moderada a severa (24/65, 37% comparada con 6/33, 18%). El número de pacientes que reportó rinitis fue mayor en el grupo de menor edad comparado con el grupo de mayor edad (23/65, 35% comparado con 9/33, 27%) al igual que fue el número que reportó erupción cutánea (4/65, 6% comparado con 0/33).

#### Reacciones alérgicas

No ha habido reportes de anafilaxia atribuidos a la administración de PULMOZYME. Se ha observado urticaria, de leve a moderada, y erupción leve de la piel y han sido transitorias. Dentro de todos los estudios, un pequeño porcentaje (promedio de 2-4%) de los pacientes tratados con PULMOZYME desarrolló anticuerpos séricos al PULMOZYME. Ninguno de estos pacientes desarrolló anafilaxia, y la significación clínica de los anticuerpos séricos al PULMOZYME es desconocida.

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los datos disponibles indican que no hay interacciones de medicamento a medicamento clínicamente importantes con PULMOZYME.

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

#### 8.1 Embarazo

##### Resumen del riesgo

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

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en la población con fibrosis quística. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de EE.UU. de defectos de nacimiento importantes es 2-4% y de aborto espontáneo es 15-20% de los embarazos reconocidos clínicamente.

#### Datos

##### Datos de animales

Se han realizado estudios reproductivos en ratas y conejos con dosis intravenosas de dornasa alfa de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 600 veces la MRHD en los adultos). En un estudio de desarrollo embrionofetal combinado y desarrollo pre y post natal, no se observó evidencia de toxicidad materna, embriotoxicidad, o teratogenicidad cuando se administró dornasa alfa a hembras durante la organogénesis (Días de gestación 6 a 17). Dornasa alfa no provocó efectos adversos en el crecimiento fetal o neonatal cuando se administró a hembras durante la mayor parte de la gestación y el parto (Días de gestación 6 a 25) y lactancia (Días de postparto 6 a 21).

## Pulmozyme® (dornasa alfa) solución para inhalación

Un estudio farmacocinético de monos Cynomolgus no encontró niveles detectables de dornasa alfa en sangre fetal o líquido amniótico en el día 150 de la gestación (final de la gestación) de madres a quienes se administró una dosis intravenosa en bolo (0.1 mg/kg) seguida por una dosis de infusión intravenosa (0.080 mg/kg) durante un período de 6 horas durante el embarazo.

### 8.2 Lactancia

#### Resumen del riesgo

No se sabe si PULMOZYME está presente en la leche humana. En un estudio farmacocinético de monos Cynomolgus, los niveles de dornasa alfa detectados en la leche fueron menos que 0.1% de la concentración sérica materna a las 24 horas después de la dosificación [dosis intravenosa en bolo (0.1 mg/kg) de dornasa alfa seguida por una infusión intravenosa (0.080 mg/kg/hr.) durante un período de 6 horas] el día 14 del postparto. Deben considerarse los beneficios de salud y desarrollo de amamantar junto con la necesidad clínica de PULMOZYME de la madre y cualquier efecto adverso potencial sobre el niño lactante de PULMOZYME o de la enfermedad materna subyacente.

### 8.4 Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de PULMOZYME junto con terapias estándar para la fibrosis quística ha sido establecida en pacientes pediátricos. El uso de PULMOZYME en pacientes pediátricos está respaldado por datos obtenidos en los siguientes grupos de edad:

- Pacientes de 5 a 17 años:** El uso de PULMOZYME en pacientes de 5 a 17 años está respaldado por los datos de un ensayo clínico controlado por placebo, aleatorizado, realizado en pacientes con fibrosis quística clínicamente estables de 5 a 17 años que recibieron PULMOZYME [consulte Estudios clínicos (14)].
- Pacientes menores de 5 años:** El uso de PULMOZYME en pacientes menores de 5 años está respaldado por la extrapolación de datos de eficacia en pacientes de 5 años de edad y mayores con datos de seguridad adicionales sobre 65 pacientes pediátricos de entre 3 meses y menos de 5 años que recibieron 2.5 mg de PULMOZYME diarios por medio de inhalación durante 2 semanas [consulte Reacciones adversas (6) y Estudios clínicos (14)].

### 8.5 Uso geriátrico

La fibrosis quística es principalmente una enfermedad de niños y adultos jóvenes. Los estudios clínicos de PULMOZYME no incluyeron el suficiente número de sujetos de 65 años de edad o mayores para determinar si responden de manera distinta que los sujetos más jóvenes.

## 11 DESCRIPCIÓN

Domasa alfa es una desoxirribonucleasa I (rhDNasa) humana recombinante, una enzima que divide selectivamente el DNA. La proteína está producida por células de ovario de hámster chino (CHO) creadas genéticamente que contienen codificación de DNA para la proteína humana nativa, desoxirribonucleasa I (DNasa). El producto se purifica por cromatografía de columna y filtración de flujo tangencial. La glicoproteína purificada contiene 260 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 37,000 Dalton. La secuencia de aminoácidos principal es idéntica a la de la enzima humana nativa.

La solución para inhalación PULMOZYME (dornasa alfa) se administra por inhalación de un rocío de aerosol producido por un nebulizador impulsado por aire comprimido o un sistema de nebulización aprobado [consulte Estudios clínicos (14) y Posología y administración (2)]. PULMOZYME es una solución estéril, transparente, incolora, altamente purificada en ampollas de dosis única. Cada ampolla entrega 2.5 ml de la solución al bol del nebulizador. Cada ml de solución acuosa contiene 1 mg de domasa alfa, dihidrato de cloruro de calcio (0.15 mg) y cloruro de sodio (8.77 mg). La solución no contiene conservantes. El pH nominal de la solución es 6.3.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

PULMOZYME es una desoxirribonucleasa I (rhDNasa) humana recombinante, una enzima que divide selectivamente el DNA. En estudios preclínicos *in vitro*, PULMOZYME hidroliza el DNA en el esputo de los pacientes con CF y reduce la viscoelasticidad del esputo. En los pacientes con CF, la retención de secreciones purulentas viscosas en las vías aéreas contribuye tanto a la función pulmonar reducida como a las exacerbaciones de infección. Las secreciones purulentas viscosas contienen muy altas concentraciones de DNA extracelular liberado por leucocitos en degeneración que se acumulan en respuesta a la infección.

### 12.3 Farmacocinética

Cuando se administraron 2.5 mg de PULMOZYME por inhalación a dieciocho pacientes con CF, las concentraciones medias del esputo de 3 µg/ml de DNasa fueron medibles dentro de los 15 minutos. Las concentraciones medias del esputo disminuyeron hasta un promedio de 0.6 µg/ml dos horas después de la inhalación. La inhalación de hasta 10 mg 2 veces/día de PULMOZYME en 4 pacientes con CF durante seis días consecutivos no resultó en una elevación significativa de concentraciones séricas de DNasa por encima de los niveles endógenos normales. Después de la administración de hasta 2.5 mg de PULMOZYME dos veces al día durante seis meses a 321 pacientes con CF, no se notó acumulación de DNasa sérica. Se espera que la domasa alfa sea metabolizada por proteasas presentes en líquidos biológicos. Un estudio de dosis intravenosa humana sugirió una eliminación de vida media de 3-4 horas para la domasa alfa.

PULMOZYME, 2.5 mg por inhalación, fue administrada diariamente a 98 pacientes desde los 3 meses a ≤ 10 años de edad, y se obtuvo líquido de lavado bronquioalveolar (BAL, por sus siglas en inglés) dentro de los 90 minutos de la primera dosis. Las concentraciones de DNasa del BAL fueron detectables en todos los pacientes pero mostraron un amplio rango: de 0.007 a 1.8 µg/ml. Durante un promedio de 14 días de exposición, las concentraciones de DNasa sérica (media ± d.e.) aumentaron en 1.1 ± 1.6 ng/ml en el grupo de edades de 3 meses a < 5 años de edad y en 0.8 ± 1.2 ng/ml en el grupo de edades de 5 a ≤ 10 años de edad. Se desconoce la relación entre la concentración de DNasa sérica o de BAL y las experiencias adversas y resultados clínicos.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

PULMOZYME no produjo aumentos relacionados con el tratamiento en la incidencia de tumores en un estudio de por vida en ratas Sprague Dawley a quienes se administró dosis inhaladas de hasta 0.246 mg/kg/día (aproximadamente 30 veces la MRHD en los adultos). No hubo aumento en el desarrollo de neoplasmas benignos o malignos y no se produjeron tipos de tumores inusuales en las ratas luego de una exposición de por vida.

PULMOZYME resultó negativa en los siguientes ensayos de genotoxicidad: el ensayo Ames *in vitro*, el ensayo de linfoma de ratón *in vitro*, y el ensayo de micronúcleo de médula ósea de ratón *in vivo*. No se observó evidencia de deterioro de la fertilidad en ratas machos y hembras que recibieron dosis intravenosas de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 600 veces la MRHD en los adultos).

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### Ensayo en pacientes con CF con FVC > 40% de lo pronosticado

PULMOZYME ha sido evaluado en un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, de pacientes con fibrosis quística clínicamente estable, de 5 años de edad y mayores, con capacidad vital forzada al inicio (FVC) mayor o igual que 40% de lo pronosticado y que recibían 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 administrado por medio de un nebulizador Hudson T Up-draft II® con un compresor Pulmo-Aide®.

Ambas dosis de PULMOZYME resultaron en reducciones significativas en el número de pacientes que experimentaron infecciones del tracto respiratorio que requerían el uso de antibióticos parenterales comparados con el grupo de placebo. La administración de PULMOZYME redujo el riesgo relativo de desarrollar una infección del tracto respiratorio en 27% y 29% para la dosis diaria de 2.5 mg y la dosis de dos veces al día de 2.5 mg, respectivamente (consulte la Tabla 3). Los datos sugieren que los efectos de PULMOZYME sobre las infecciones del tracto respiratorio en los pacientes mayores (> 21 años) pueden ser más pequeños que en los pacientes menores, y que la dosificación de dos veces al día puede ser necesaria en los pacientes mayores. Los pacientes con FVC > 85% al inicio también pueden beneficiarse con la dosificación de dos veces al día (consulte la Tabla 3). El riesgo reducido de infección respiratoria observado en los pacientes tratados con PULMOZYME no se correlacionó directamente con la mejoría en la FEV<sub>1</sub> durante las dos semanas iniciales de terapia.

Dentro de los 8 días del comienzo del tratamiento con PULMOZYME, la FEV<sub>1</sub> media aumentó 7.9% en aquellos tratados una vez al día y 9.0% en aquellos tratados dos veces al día comparados con los valores al inicio. La media de FEV<sub>1</sub> general durante la terapia a largo plazo aumentó 5.8% desde el inicio en el nivel de la dosis diaria de 2.5 mg y 5.6% desde el inicio en el nivel de la dosis de dos veces al día de 2.5 mg. Los receptores de placebo no mostraron cambios medios significativos en las pruebas de función pulmonar (ver la Figura 1).

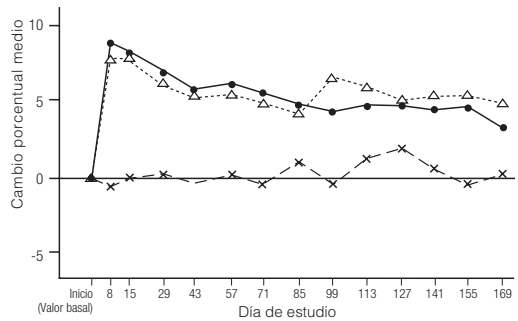
En los pacientes de 5 años de edad y mayores con FVC al inicio mayor o igual que 40%, la administración de PULMOZYME disminuyó la incidencia de la ocurrencia de la primera infección del tracto respiratorio que requiriera antibióticos parenterales, y mejoró la FEV<sub>1</sub> media, sin importar la edad o la FVC al inicio.

## Pulmozyme® (dornasa alfa) solución para inhalación

**Tabla 3. Incidencia de la primera infección del tracto respiratorio que requiriera antibióticos parenterales en los pacientes con FVC ≥ 40% de lo pronosticado**

	Placebo N=325	2.5 mg 1 vez/día N=322	2.5 mg 2 veces/día N=321
Porcentaje de pacientes infectados	43%	34%	33%
Riesgo relativo (vs. placebo)		0.73	0.71
Valor de p (vs. placebo)		0.015	0.007
Subgrupo por edad y FVC al inicio	Placebo % (N)	2.5 mg 1 vez/día % (N)	2.5 mg 2 veces/día % (N)
Edad			
5-20 años	42% (201)	25% (199)	28% (184)
21 años y mayores	44% (124)	48% (123)	39% (137)
FVC al inicio			
40-85% de lo pronosticado	54% (194)	41% (201)	44% (203)
> 85% de lo pronosticado	27% (131)	21% (121)	14% (118)

**Figura 1. Cambio porcentual medio desde FEV<sub>1</sub> al inicio en los pacientes con FVC ≥ 40% de lo pronosticado**



Tratamiento: x — Placebo    Δ ····· rhDNasa 2.5 mg 1 vez/día    ● — rhDNasa 2.5 mg 2 veces/día

### Ensayo en pacientes con CF con FVC < 40% de lo pronosticado

PULMOZYME también ha sido evaluado en un segundo ensayo controlado por placebo, aleatorizado, en pacientes clínicamente estables con FVC al inicio < 40% de lo pronosticado. Los pacientes se inscribieron y se trataron con placebo (162 pacientes) o PULMOZYME 2.5 mg 1 vez/día (158 pacientes) durante doce semanas. En los pacientes que recibieron PULMOZYME, hubo un aumento en el cambio medio (como porcentaje al inicio) comparado con placebo en la FEV<sub>1</sub> (9.4% vs. 2.1%, p < 0.001) y en FVC (12.4% vs. 7.3%, p < 0.01). PULMOZYME no redujo significativamente el riesgo de desarrollar una infección del tracto respiratorio que requiriera antibióticos parenterales (54% de los pacientes con PULMOZYME vs. 55% de los pacientes con placebo habían experimentado una infección del tracto respiratorio a las 12 semanas, riesgo relativo = 0.93, p = 0.62).

El efecto de PULMOZYME sobre la tolerancia al ejercicio no ha sido establecido en los pacientes adultos y pediátricos.

### Otros estudios

Los ensayos clínicos han indicado que la terapia con PULMOZYME puede ser continuada o iniciada durante una exacerbación respiratoria aguda.

Los estudios de rango de la dosis a corto plazo demostraron que las dosis en exceso de 2.5 mg 2 veces/día no proporcionaron mayor mejoría en la FEV<sub>1</sub>. Los pacientes que han recibido medicamento con un régimen cíclico (es decir, la administración de PULMOZYME 10 mg 2 veces/día durante 14 días, seguido por un período de lavado de 14 días) mostraron una mejoría rápida en la FEV<sub>1</sub> con la iniciación de cada ciclo y un regreso al inicio con cada retiro de PULMOZYME.

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

La solución para inhalación PULMOZYME (dornasa alfa) es una solución estéril, clara e incolora que se presenta en:

- Cajas de 30 unidades que contienen 5 bolsitas de aluminio con 6 ampollas de dosis única. Cada ampolla de 2.5 ml contiene 2.5 mg de domasa alfa (1 mg/ml); NDC 50242-100-40.

### Almacenamiento y manejo

Almacene PULMOZYME bajo refrigeración (2 °C a 8 °C/36 °F a 46 °F) en su papel de aluminio protector para protegerlo de la luz y el calor. No lo use pasada la fecha de expiración estampada en la ampolla. Almacene las ampollas no usadas en su bolsita de aluminio protector bajo refrigeración. Refrigere PULMOZYME durante el transporte y no lo exponga a temperaturas ambiente durante un tiempo total de 24 horas.

## 17 INFORMACIÓN SOBRE EL ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Aconseje a los pacientes a leer la información para el paciente aprobada por la FDA (instrucciones de uso)

### Información sobre almacenamiento y manejo

Instruya a los pacientes sobre las técnicas adecuadas para almacenar y manejar PULMOZYME. PULMOZYME debe almacenarse en el refrigerador de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) y protegido de la luz y el calor. Debe mantenerse refrigerado durante el transporte y no debe exponerse a temperaturas ambiente durante un tiempo total de 24 horas.

Aconseje a los pacientes que estrujen cada ampolla antes del uso con el fin de comprobar pérdidas. La solución debe desecharse si estuviera turbia o descolorida. Una vez abierta, el contenido entero de la ampolla debe usarse o desecharse.

Instruya a los pacientes sobre el uso y mantenimiento apropiados del nebulizador a chorro/sistema compresor o el Sistema de nebulización eRapid usado para administrar PULMOZYME.

Instruya a los pacientes a no diluir o mezclar PULMOZYME con otros medicamentos en el nebulizador. Mezclar PULMOZYME con otros medicamentos podría llevar a cambios funcionales y/o fisicoquímicos adversos en PULMOZYME o en el compuesto incorporado.

### Uso con el Sistema de nebulización eRapid

Instruya a los pacientes y cuidadores a leer y seguir las indicaciones tanto en las Instrucciones de uso de PULMOZYME como en el Folleto de instrucción del Sistema de nebulización eRapid del fabricante.

Instruya a los pacientes y cuidadores a limpiar el dispositivo manual, incluyendo el reservorio del medicamento, tapa del medicamento, cabeza del aerosol, y boquilla después de cada uso. Instruya a los pacientes y cuidadores a desinfectar el dispositivo manual, incluyendo el reservorio del medicamento, tapa del medicamento, cabeza del aerosol, y boquilla después de cada uso.

Instruya a los pacientes a reemplazar el dispositivo manual después de 90 usos, sin importar si se usa el ayudante de limpieza EasyCare. Debido a que no se dispone de datos de administración de PULMOZYME con el dispositivo manual eRapid después de 90 administraciones, la administración de la dosis terapéutica apropiada de PULMOZYME no puede asegurarse después de 90 administraciones.

## Pulmozyme® (dornasa alfa) Solución para inhalación

Fabricada por:

**Genentech, Inc.**

Miembro del Grupo Roche

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

Licencia de EE.UU. No. 1048

©2021 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados

©2021 Genentech, Inc.

Pulmozyme® es una marca registrada de Genentech, Inc.

M-US-00007759(v2.0)