

Pulmozyme[®]

(alfadornase)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Solução para inalação
1,0 mg/mL

Outros produtos para o aparelho respiratório

APRESENTAÇÃO

Pulmozyme® é uma solução para inalação, apresentado em caixa com 6ampolas de 2,5 mL de dose única.

VIA INALATÓRIA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: cada ampola contém 1,0 mg/mL de alfadornase.

Excipientes: água para injetáveis, cloreto de cálcio diidratado e cloreto de sódio, sem conservante.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

As informações disponíveis nesta bula aplicam-se exclusivamente a **Pulmozyme®**.

1. INDICAÇÕES

A administração diária de **Pulmozyme®**, juntamente com a terapêutica convencional, está indicada:

- para o tratamento de pacientes portadores de fibrose cística (FC) com capacidade vital forçada (CVF) acima de 40% do previsto, para reduzir a frequência das infecções respiratórias que requerem antibioticoterapia intravenosa e melhorar a função respiratória;
- para o tratamento de pacientes portadores de fibrose cística com idade inferior a 5 anos nos quais há potencial de benefício para a função pulmonar ou risco de ocorrência de infecção das vias respiratórias inferiores.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pulmozyme® foi avaliado em um amplo estudo clínico, randomizado, controlado com placebo, conduzido em pacientes portadores de fibrose cística clinicamente estáveis, com idades a partir de 5 anos, com capacidade vital forçada (CVF) basal maior ou igual a 40% do previsto e recebendo os tratamentos convencionais para fibrose cística. Os pacientes foram tratados com placebo (325 pacientes) 2,5 mg de **Pulmozyme®**, uma vez ao dia (322 pacientes), ou 2,5 mg de **Pulmozyme®**, duas vezes ao dia (321 pacientes), durante 6 meses, administrado através de um nebulizador Hudson T Up-draft II acoplado a um compressor de ar Pulmo-Aide. Ambas as doses de **Pulmozyme®** produziram reduções significativas, em comparação com o grupo placebo, nos pacientes que desenvolveram infecções do trato respiratório requerendo o uso de antibióticos parenterais.

A administração de **Pulmozyme®** reduziu o risco relativo de adquirir uma infecção do trato respiratório, em 27% e 29%, com a dose diária de 2,5 mg, uma vez ao dia e duas vezes ao dia, respectivamente (vide Tabela 1). Os dados sugerem que os efeitos de **Pulmozyme®** em infecções do trato respiratório em pacientes mais velhos (> 21 anos) podem ser menores que aqueles observados em pacientes mais jovens, podendo a posologia de duas vezes ao dia ser necessária para os pacientes mais velhos. Pacientes com uma CVF basal > 85% também podem se beneficiar com dose duas vezes ao dia (vide Tabela 1). A redução do risco de infecção respiratória, observada em pacientes tratados com **Pulmozyme®** persistiu durante todo o período de estudo de seis meses e não se correlaciona diretamente com a melhora do VEF₁ durante as duas semanas iniciais da terapia.

Após oito dias do início do tratamento com **Pulmozyme®**, o VEF₁ aumentou em 7,9% nos pacientes que receberam uma dose ao dia e 9,0% nos que receberam duas doses ao dia, em comparação com os valores basais. O VEF₁ médio observado durante o tratamento prolongado aumentou em 5,8% do estado basal no esquema de administração de 2,5 mg ao dia e 5,6% em relação ao valor basal no

esquema de administração de 2,5 mg, duas vezes ao dia. Os pacientes que receberam placebo não apresentaram modificações médias significativas nas provas de função pulmonar. Para pacientes com idade de 5 anos ou acima, com CVF basal igual ou superior a 40%, a administração de **Pulmozyme®** reduziu a incidência da ocorrência da primeira infecção respiratória requerendo antibióticos parenterais, além de melhorar o VEF₁ médio, independentemente da idade e da CVF basal.

Tabela 1 – Incidência da primeira infecção do trato respiratório com indicação de antibioticoterapia parenteral em um estudo controlado

	Placebo (n = 325)	2,5 mg, uma vez ao dia (n = 322)	2,5 mg, duas vezes ao dia (n = 321)
% de pacientes infectados	43%	34%	33%
Risco relativo (<i>versus</i> placebo)		0,73	0,71
Valor do p (<i>versus</i> placebo)		0,015	0,007
Subgrupo por idade e CVF basal	Placebo (n)	2,5 mg, uma vez ao dia (n)	2,5 mg, duas vezes ao dia (n)
Idade			
5 – 20 anos	42% (201)	25% (199)	28% (184)
21 anos ou mais	44% (124)	48% (123)	39% (137)
CVF Basal			
40 – 85% do previsto	54% (194)	41% (201)	44% (203)
> 85% do previsto	27% (131)	21% (121)	14% (118)

Outros estudos

Pulmozyme® não beneficiou a função pulmonar com o uso a curto prazo em pacientes com CVF inferior a 40% do previsto. Estão em andamento estudos para verificar o impacto do uso crônico sobre a função pulmonar e o risco de infecção nessa população. Os estudos clínicos indicaram que a terapia com **Pulmozyme®** pode continuar ou ser iniciada na vigência de uma infecção respiratória reagudizada. Estudos de curto prazo de estabelecimento de dose demonstraram que doses maiores que 2,5 mg, duas vezes ao dia, não proporcionaram melhora no VEF₁. Pacientes que receberam a medicação em um esquema cíclico (isto é, administração de **Pulmozyme®** 10 mg, duas vezes ao dia, durante 14 dias, seguido de período de 14 dias sem medicação) apresentaram rápida melhora no VEF₁ com o início de cada ciclo e retorno ao estado basal com cada retirada de **Pulmozyme®**.

Referências bibliográficas

1. Wagener JS et al. Aerosol delivery and safety of recombinant human deoxyribonuclease in young children with cystic fibrosis: a bronchoscopic study. J Pediatr; v. 133, p. 486-491, 1998. (CDS Vs 1.0)
2. Final Report Genentech Study No Z0644g. A phase II, multicenter, open-label pilot study to determine the safety and deposition of a single daily dose of aerosolized Pulmozyme (dornase alfa) in young cystic fibrosis patients. 25 February 1997. (CDS Vs 1.0)
3. Fuchs HJ et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med, v. 331, p. 637-642, 1994. (CDS Vs 1.0)
4. Final Report, Genentech Study No. Z0342g/Z0343g. A phase III, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the safety and efficacy of aerosolized recombinant human DNase I (rhDNase) inpatients with cystic fibrosis. February 10, 1993. (CDS Vs 1.0)
5. Quan JM et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. J Pediatr; v. 139, p. 813-820, 2001. (CDS Vs 1.0)

6. McCoy K et al. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. Chest; v. 110, p. 889-895, 1996. (CDS Vs 1.0)
7. Shah PI et al. Recombinant human DNase I in cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease: a short-term, double-blind study followed by six months open-label treatment. Eur Respir J; v. 8, p. 954-958, 1995. (CDS Vs 1.0)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Pulmozyme® contém proteína recombinante humana desoxirribonuclease I (rhDNase); essa enzima cliva seletivamente o DNA. A proteína é derivada de células de ovário de *hamster chinês* (CHO) que receberam, por intermédio de engenharia genética, o DNA codificador da proteína humana de ocorrência natural, desoxirribonuclease I (rhDNase). O produto é purificado por meio de cromatografia de coluna e filtração por fluxo tangencial. A proteína purificada contém 260 aminoácidos com peso molecular aproximado de 37.000 dáltons. A sequência primária de aminoácidos é idêntica à da enzima humana de ocorrência natural.

Pulmozyme® é administrado por meio da inalação de aerossol produzido por um sistema de nebulização de ar comprimido a jato (vide itens “Resultados de eficácia”, “Posologia e modo de usar”). Cada ampola, com uma única dose de **Pulmozyme®**, libera 2,5 mL de solução da câmara de nebulização. A solução aquosa contém 1,0 mg/mL de alfadornase, 0,15 mg/mL de cloreto de cálcio diidratado e 8,77 mg/mL de cloreto de sódio. A solução não contém conservante. O pH nominal da solução é de 6,3.

Em pacientes portadores de fibrose cística (FC), a retenção de secreções viscosas purulentas nas vias aéreas contribui para a redução da função pulmonar e também para a exacerbão de infecções. A secreção pulmonar purulenta contém concentrações muito elevadas de DNA extracelular eliminado pelos neutrófilos em degeneração que se acumulam em resposta à infecção. **Pulmozyme®**, *in vitro*, hidrolisa o DNA existente na expectoração dos portadores de FC, reduzindo a viscoelasticidade do escarro.

Farmacocinética

Absorção

Estudos de inalação, realizados em ratos e primatas não humanos, mostraram uma baixa porcentagem de absorção sistêmica de alfadornase (< 1,5% para ratos e < 2% para macacos). Coerentemente com esses resultados dos estudos em animais, a alfadornase administrada a pacientes sob a forma de aerossol por inalação apresentou baixa exposição sistêmica.

A absorção da alfadornase no trato gastrintestinal, após administração oral em ratos, foi desprezível. A DNase normalmente está presente no soro humano. A inalação de até 40 mg de alfadornase, por até seis dias, não resultou em elevação significativa da concentração sérica de DNase acima dos níveis endógenos normais. Não foi observado aumento na concentração sérica de DNase acima de 10 mg/mL. Após administração de 2,5 mg de alfadornase, duas vezes ao dia, por 24 semanas, as concentrações séricas médias da DNase não foram diferentes dos valores médios basais pré-tratamento de $3,5 \pm 0,1$ mg/mL, sugerindo baixa absorção sistêmica ou baixo acúmulo.

Distribuição

Estudos em ratos e macacos mostraram que, após administração intravenosa, a alfadornase foi rapidamente eliminada do soro. O volume inicial de distribuição foi semelhante ao volume sérico nesses estudos.

A inalação de 2,5 mg de alfadornase resulta em concentração média de, aproximadamente, 3 mcg/mL de alfadornase no escarro, dentro de 15 minutos, em pacientes com fibrose cística. As concentrações de alfadornase no escarro diminuem rapidamente após a inalação.

Eliminação

Estudos com administração intravenosa em humanos sugerem meia-vida de eliminação do soro de três a quatro horas. Estudos em ratos e macacos também têm demonstrado que, após a administração intravenosa, a DNase é eliminada rapidamente do soro.

Os estudos em ratos indicaram que, após administração do aerossol, a meia-vida de eliminação da alfadornase dos pulmões é de 11 horas.

Em humanos, os níveis de DNase no escarro diminuíram abaixo da metade daqueles detectados imediatamente após a administração dentro de duas horas, mas os efeitos na reologia do escarro persistiram por mais de 12 horas.

Farmacocinética em populações especiais

Pulmozyme® foi avaliado em estudo aberto de duas semanas, em 98 pacientes com fibrose cística entre 3 meses a 9 anos de idade, sendo administrado diariamente na dose de 2,5 mg por inalação (65 com idade entre 3 meses e <5 anos, 33 com idade entre 5 a <10 anos). O lavado broncoalveolar (LBA) foi coletado 90 minutos após a primeira dose. O nebulizador reutilizável PARI BABY (que usa uma máscara facial, em vez de dispositivo bucal) foi utilizado em pacientes incapazes de inalar ou exalar continuamente pela boca durante todo o período de tratamento (54/65, 83% dos pacientes mais jovens e 2/33, 6% dos pacientes mais velhos). As concentrações de DNase do LBA foram detectáveis em todos os pacientes, mas mostraram ampla faixa de variação, de 0,007 a 1,8 mcg/ml. Após uma média de 14 dias de exposição, as concentrações séricas de DNase (média±desvio padrão) aumentaram em 1,3±1,3 ng/ml para o grupo de pacientes de idade entre 3 meses e <5 anos e 0,8±1,2 ng/ml para o grupo de pacientes de idade entre 5 a <10 anos. A relação entre lavado broncoalveolar ou a concentração sérica de DNase e efeitos adversos ou resultados clínicos é desconhecida.

Não se dispõe de dados farmacológicos em animais muito jovens ou geriátricos.

Segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Está em andamento um estudo de dois anos sobre a toxicidade da inalação de **Pulmozyme®** em ratos para avaliar o potencial oncogenético.

Mutagenicidade

Provas de Ames que utilizaram seis diferentes cepas de bactérias de teste (4 de *S. typhimurium* e 2 de *E. coli*) em concentrações de até 5.000 mcg/placa, um ensaio citogenético que utilizou linfócitos humanos de sangue periférico em concentrações de até 2.000 mcg/placa e um ensaio de linfoma de camundongos em concentrações de até 1.000 mcg/placa, com e sem ativação metabólica, não revelaram nenhuma evidência de potencial mutagênico. **Pulmozyme®** foi submetido a um ensaio de micronúcleo (*in vivo*) para aferir seu potencial para produzir danos cromossômicos em células de medula óssea de camundongos após uma dose intravenosa em bolo de 10 mg/kg, durante dois dias consecutivos. Não foi observada nenhuma evidência de dano cromossômico.

Teratogenicidade

Os estudos da alfadornase em coelhos e roedores não evidenciaram teratogenicidade.

Prejuízo da fertilidade

Em estudos conduzidos em ratos medicados com até 10 mg/kg/dia, dose que representa exposição sistêmica 600 vezes maior que a dose recomendada para seres humanos, a fertilidade e o desempenho reprodutivo, em animais de ambos os sexos, não foram afetados.

Estudos reprodutivos foram conduzidos em coelhos e ratos com doses de até 10 mg/kg/dia, dose que representa exposição sistêmica 600 vezes maior que a esperada após a dose recomendada para seres humanos. Esses estudos não revelaram nenhuma evidência de prejuízo sobre a fertilidade, dano ao feto ou de efeitos sobre o desenvolvimento atribuído a **Pulmozyme®**. Contudo, não existem estudos adequados e bem controlados em gestantes. Como os estudos reprodutivos em animais nem sempre são preditivos da resposta em seres humanos, recomenda-se cautela quando este medicamento for prescrito a mulheres durante a gravidez.

Não há evidências de potencial oncogênico em estudo de administração por inalação em ratos durante dois anos.

Outros estudos

Em um estudo realizado em macacos *cynomolgus* fêmeas lactantes, recebendo doses elevadas de alfadornase por via intravenosa (100 mcg/kg em bolus seguidos de 80 mg/kg/hora durante seis horas), foram detectáveis baixas concentrações no leite materno (<0,1% das concentrações observadas no soro) de macacos *cynomolgus* fêmeas prenhas. Quando administrada em humanos, de acordo com as doses recomendadas, a absorção sistêmica de alfadornase é mínima; portanto, são esperadas concentrações de alfadornase não mensuráveis no leite humano.

Quando 2,5 mg de **Pulmozyme®** foram administrados, por inalação, a 18 pacientes portadores de FC, foram obtidas concentrações médias no escarro de 3 mcg/mL de DNase após 15 minutos. As concentrações médias no escarro declinaram para cerca de 0,6 mcg/mL, em média, duas horas após a inalação. A inalação de até 10 mg de **Pulmozyme®**, três vezes ao dia, por 4 pacientes portadores de FC, durante seis dias consecutivos, não resultou em elevação significativa das concentrações plasmáticas de DNase acima dos níveis endógenos normais. Após a administração de até 2,5 mg de **Pulmozyme®**, duas vezes ao dia, durante seis meses, em 321 pacientes portadores de FC, não foi observada acumulação de DNase no plasma.

Em um estudo de toxicidade por inalação, para o TRI de quatro semanas, em ratos jovens, iniciado 22 dias pós-parto com doses de 0, 51, 102 e 260 mcg/kg/dia, a alfadornase mostrou-se bem tolerada, e não foram encontradas lesões no trato respiratório.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pulmozyme® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade comprovada à alfadornase, a produtos originários de células de ovário de *hamster chinês* ou aos demais componentes do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial do produto administrado deve ser claramente registrado (ou declarado) no prontuário médico do paciente.

A substituição de **Pulmozyme®** por qualquer outro medicamento biológico exige o consentimento do médico prescritor.

Pulmozyme® deve ser utilizado juntamente com a terapêutica convencional para fibrose cística.

A mistura de **Pulmozyme®** a outros medicamentos pode determinar alterações físico-químicas e / ou funcionais adversas em **Pulmozyme®** ou no composto adicionado (vide item “Posologia”).

A maioria dos pacientes é beneficiada pelo uso diário regular de **Pulmozyme®**. Em estudos nos quais **Pulmozyme®** foi administrado de modo intermitente, a melhora na função pulmonar foi perdida ao cessar o tratamento. Os pacientes devem ser advertidos a usar o medicamento diariamente, sem interrupções.

Os pacientes devem continuar adotando os cuidados médicos habituais, incluindo o esquema padronizado de fisioterapia respiratória.

A eficácia e a segurança ainda não foram demonstradas em pacientes com capacidade vital forçada inferior a 40% do previsto.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram relatados efeitos de **Pulmozyme®** sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Uso em crianças

O uso de **Pulmozyme®** em pacientes com idade entre 6 e 14 anos está bem estabelecido. Entretanto, há pouca experiência no uso de **Pulmozyme®** em pacientes com idade inferior a cinco anos. Seu uso deve ser considerado em pacientes com idade inferior a cinco anos nos quais haja potencial de benefício para a função pulmonar e risco de ocorrência de infecção das vias respiratórias inferiores.

Até o momento, não há informações de que **Pulmozyme®** (alfadornase) possa causar *doping*.

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

A segurança da alfadornase não foi estabelecida em mulheres grávidas. Estudos com animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos com relação à gravidez ou ao desenvolvimento do embrião ou do feto. Recomenda-se cautela quando este medicamento for prescrito a mulheres durante a gravidez.

Quando a alfadornase é administrada em humanos, de acordo com a dosagem recomendada, a absorção sistêmica é mínima; portanto, não se espera encontrar concentrações mensuráveis de alfadornase no leite humano. Entretanto, recomenda-se cautela na sua administração a mulheres durante a lactação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pulmozyme® pode ser empregado, com eficácia e segurança, juntamente com o tratamento convencional fibrose cística, incluindo antibióticos e / ou broncodilatadores, pelas vias oral, inalatória ou parenteral; suplementação com enzimas e/ou vitaminas pela via oral, corticosteroides inalatórios e sistêmicos e analgésicos.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Pulmozyme® deve ser guardado sob refrigeração entre 2 a 8 °C e protegido contra luz intensa. Deve ser mantido sob refrigeração durante o transporte e não deve ser exposto à temperatura ambiente por período superior a 24 horas. As ampolas não utilizadas devem ser guardadas em seus compartimentos metálicos, sob refrigeração.

Cuidados de conservação depois de aberto: uma vez aberta, a ampola deve ser totalmente utilizada ou descartada.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Pulmozyme® é uma solução estéril, límpida, incolor a levemente amarelada, altamente purificada. A solução deve ser descartada caso apresente um aspecto turvo ou coloração alterada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Pulmozyme® deve ser usado por via inalatória. A dose recomendada para a maioria dos pacientes portadores de fibrose cística, inclusive para aqueles com idade inferior a 5 anos, é de uma ampola com dose unitária de 2,5 mg, uma vez ao dia, utilizando um sistema de nebulizador/compressor recomendado. Alguns pacientes com idade acima de 21 anos podem se beneficiar com a administração de 2,5 mg duas vezes ao dia.

Pulmozyme® não deve ser diluído ou misturado a outros medicamentos no nebulizador. A mistura de **Pulmozyme®** a outros medicamentos pode determinar alterações físico-químicas e / ou funcionais adversas em **Pulmozyme®** ou no composto adicionado.

- Os estudos clínicos foram conduzidos com os seguintes nebulizadores/compressores:
- nebulizador a jato descartável Hudson T Up-draft II/compressor Pulmo-Aide;
- nebulizador a jato descartável Marquest Acorn II/compressor Pulmo-Aide;
- nebulizador reutilizável PARI LC a jato/compressor PARI PRONEB;
- nebulizador PARI E-FLOW RAPID (nebulizador eletrônico com tecnologia de membrana vibratória).

Para os pacientes com idade inferior a 5 anos ou para aqueles incapazes de usar o dispositivo bucal dos nebulizadores acima referidos, está indicado o uso do nebulizador PARI BABY, que contém uma máscara firmemente ajustável à face do paciente.

A segurança e a eficácia foram demonstradas somente com o uso dos sistemas de nebulização recomendados. Não existem, até o momento, dados clínicos que deem suporte à eficácia e à segurança da administração de **Pulmozyme®** com outros sistemas nebulizadores.

O paciente deve seguir as instruções do fabricante sobre o uso e a manutenção do equipamento.

A administração pode ser mantida com segurança em pacientes que apresentam exacerbação de infecções do trato respiratório.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os dados sobre eventos adversos refletem a experiência dos estudos clínicos e pós-comercialização do emprego do **Pulmozyme®** no esquema posológico recomendado.

Na maioria dos casos, as reações adversas são de natureza leve e transitória e não requerem alterações na dosagem de **Pulmozyme®**.

As reações adversas atribuídas a **Pulmozyme®** são raras (< 1/ 1.000):

Distúrbios oculares: conjuntivite.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: disfonia, dispneia, faringite, laringite, rinite (todos não infecciosos).

Investigações: diminuição dos testes da função pulmonar.

Distúrbios gastrintestinais: dispepsia.

Distúrbios da pele e anexos: erupções cutâneas, urticária.

Distúrbios gerais: dor no peito (pleurítica/ não cardíaca), pirexia.

Os pacientes que apresentarem sinais e/ ou sintomas comuns à fibrose cística podem, de modo geral, continuar o tratamento com segurança, conforme se evidenciou pela alta porcentagem de pacientes que completaram os estudos clínicos com **Pulmozyme®**.

Os pacientes foram expostos a **Pulmozyme®** durante até 12 meses em estudos clínicos. Em um amplo estudo clínico randomizado, controlado com placebo, no qual 600 pacientes receberam **Pulmozyme®** na dose de 2,5 mg, uma ou duas vezes ao dia, durante seis meses, a maioria dos eventos adversos não foi mais comum com o **Pulmozyme®** que com o placebo e provavelmente representou as sequelas da patologia pulmonar de base. Na maioria dos casos em que os eventos estavam aumentados em pacientes tratados com rhDNase, eles foram, geralmente, de natureza leve e transitória, não requerendo alterações de dosagem.

Em estudos clínicos, poucos pacientes apresentaram eventos adversos que resultassem em descontinuação permanente de **Pulmozyme®**, sendo o índice de descontinuação similar para o placebo (2%) e para **Pulmozyme®** (3%).

No início do tratamento com alfadornase, assim como para muitos aerossóis, podem ocorrer diminuição da função pulmonar e aumento da expectoração.

Os eventos mais frequentes em pacientes tratados com **Pulmozyme®** em relação àqueles tratados com placebo estão relacionados na Tabela 2.

Os índices de mortalidade observados em estudos controlados foram similares para o placebo (1%) e para **Pulmozyme®** (1%). As causas das mortes foram consistentes com a evolução da fibrose cística e incluíram apneia, parada cardíaca, sequestro cardiopulmonar, cor pulmonale, insuficiência cardíaca, hemoptise maciça, pneumonia, pneumotórax e insuficiência respiratória.

Menos de 5% dos pacientes tratados com alfadornase desenvolveram anticorpos contra a alfadornase, e nenhum desses pacientes desenvolveu anticorpos IgE antialfadornase. Ocorreu melhora nos testes de função pulmonar, apesar do desenvolvimento de anticorpos contra a alfadornase.

A segurança de **Pulmozyme®**, 2,5 mg, por inalação, foi avaliada após duas semanas de administração diária em 65 pacientes com idade entre 3 meses e 5 anos e 33 pacientes com idade entre 5 e 10 anos (vide item “Farmacocinética em populações especiais”). O nebulizador reutilizável PARI BABY™ (que usa uma máscara facial em vez de dispositivo bucal) foi utilizado em pacientes incapazes de demonstrar habilidade para inalar e exalar continuamente pela boca durante todo o período de tratamento (54/65, 83% dos menores e 2/33, 6% dos pacientes mais velhos). O número de pacientes que relataram tosse como evento adverso foi mais alto no grupo com idade menor, quando comparado ao grupo mais velho (29/ 65, 45% comparado a 10/ 33, 30%), bem como o número de pacientes que relatou tosse moderada a grave (24/ 65, 37% comparado a 6/ 33, 18%). Outros eventos adversos tenderam a ser leves a moderados. O número de pacientes que relataram rinite foi mais alto no grupo com idade menor (23/ 65, 35%, comparado a 9/ 33, 27%), bem como o número de relatos de *rash* (4/ 65, 6%, comparado a 0/ 33). A natureza dos eventos adversos foi similar àquela vista nos grandes estudos de **Pulmozyme®**.

Tabela 2. Eventos adversos relatados em um estudo controlado

Evento adverso	Placebo	Pulmozyme® , uma vez por dia	Pulmozyme® , duas vezes por dia
	(n = 325)	(n = 322)	(n = 321)
Rouquidão	7%	12%	16%
Faringite	33%	36%	40%
Laringite	1%	3%	4%
<i>Rash</i> cutâneo	7%	10%	12%
Dor torácica	16%	18%	21%
Conjuntivite	2%	4%	5%

Reações alérgicas

Não foram relatadas reações alérgicas sérias ou anafilaxia atribuídas à administração de **Pulmozyme®**. Erupções cutâneas e urticária foram observadas raramente, tendo sido de natureza leve e transitória. Dentre todos os estudos conduzidos até o momento, pequena porcentagem (média de 2% – 4%) dos pacientes tratados com **Pulmozyme®** desenvolveu anticorpos contra **Pulmozyme®**. Nenhum desenvolveu anafilaxia, sendo desconhecida a significância clínica dos anticorpos séricos contra **Pulmozyme®**.

Eventos observados com índices similares em pacientes tratados com **Pulmozyme®** e com placebo

Organismo como um todo	Dor abdominal, astenia, febre, síndrome gripal, mal-estar, sepse.
Aparelho digestivo	Obstrução intestinal, patologia da vesícula biliar, patologia hepática, patologia pancreática.
Sistema metabólico/ nutricional	Diabetes <i>mellitus</i> , hipóxia, perda de peso.

Aparelho respiratório	Apneia, bronquiectasia, bronquite, alterações das características do esputo, aumento da tosse, dispneia, hemoptise, redução da função pulmonar, pólipos nasais, pneumonia, pneumotórax, rinite, sinusite, aumento do volume do escarro, sibilos.
-----------------------	--

Pós-comercialização

Relatos espontâneos pós-comercialização e dados de segurança coletados prospectivamente de estudos observacionais confirmam o perfil de segurança sendo como o descrito em estudos clínicos.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

O efeito da superdose de **Pulmozyme®** não foi estabelecido.

Pacientes portadores de fibrose cística inalaram até 20 mg de **Pulmozyme®**, duas vezes ao dia, por até seis dias, e 10 mg, duas vezes ao dia,间断地 (duas semanas com e duas semanas sem medicação), durante 168 dias. Todas essas doses foram bem toleradas. Estudos de dose única conduzidos em ratos e macacos com doses inalatórias até 180 vezes maiores que aquelas empregadas rotineiramente em estudos clínicos foram bem toleradas. A administração oral de doses únicas de **Pulmozyme®** de até 200 mg/kg também foram bem toleradas em ratos.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0100. 0532

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Diaz – CRF-RJ nº 6942

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, Suíça,
por Genentech Inc., São Francisco – EUA

Embalado por: F. Hoffmann- La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39



Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CDS 3.0_Prof

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)*	Apresentações relacionadas
12/04/2013	0281005/13-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não houve alterações.	Não aplicável.	Solução para inalação, em caixa com 6 ampolas de 2,5 mL de dose única.
09/08/2013	0658012/13-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS - SUPERDOSE	VP/VPS	Solução para inalação, em caixa com 6 ampolas de 2,5 mL de dose única.
21/03/2014	Não disponível.	Notificação de Alteração de Texto de Bula	18/2/2014	0129018/14-5	Alteração de Texto de Bula	24/2/2014	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Solução para inalação, em caixa com 6 ampolas de 2,5 mL de dose única.

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde