

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 6 ampolas 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, 0,15 mg/mL de cloreto de cálcio diidratado e 8,77 mg/mL de cloreto de sódio.

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 pacientes com fibrose cística de várias idades e com diferentes níveis de gravidade da doença pulmonar. A maioria dos estudos foi duplo-cego e controlado por placebo, e todos os pacientes receberam concomitantemente tratamentos considerados necessários pelo seu médico.

Pacientes a partir de 5 anos de idade com CVF acima de 40% do previsto

Pulmozyme® 2,5 mg uma vez ou duas vezes ao dia, administrado através de nebulizador a jato descartável Hudson T Up-draft II acoplado a um compressor Pulmo Aide, reduziu a incidência da primeira exacerbação no trato respiratório (infecção respiratória que requer antibióticos parenterais), além de melhorar o VEF₁ médio quando comparado ao placebo, independentemente da idade e da CVF basal^{3,4}.

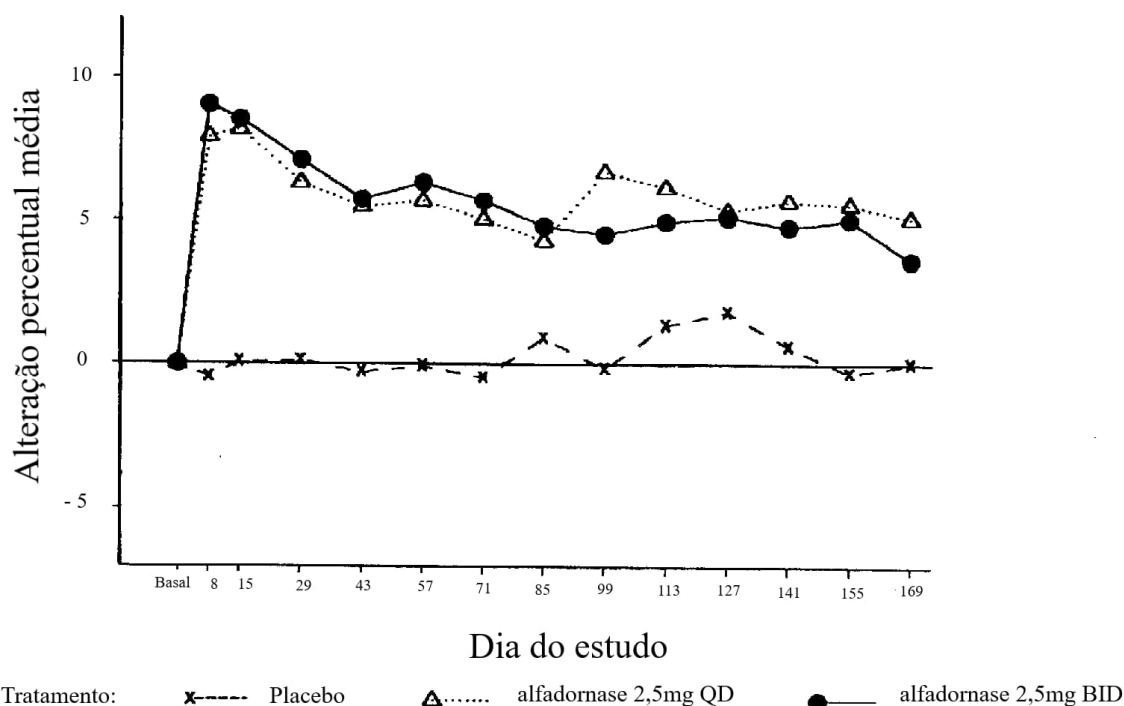
A administração de **Pulmozyme®** reduziu o risco relativo de adquirir uma infecção do trato respiratório, em 27% e 29%, com a dose diária de 2,5 mg, uma vez ao dia e duas vezes ao dia, respectivamente (vide **Tabela 1**). Os dados sugerem que os efeitos de **Pulmozyme®** em exacerbações do trato respiratório 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 exacerbação 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.

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)

No período de oito dias do início do tratamento com **Pulmozyme®**, o VEF₁ médio 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 seis meses de tratamento 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.

Figura 1 – Alteração percentual média de VEF₁ em pacientes com idade > 5 anos e com CVF > 40% do previsto, em comparação com o valor basal

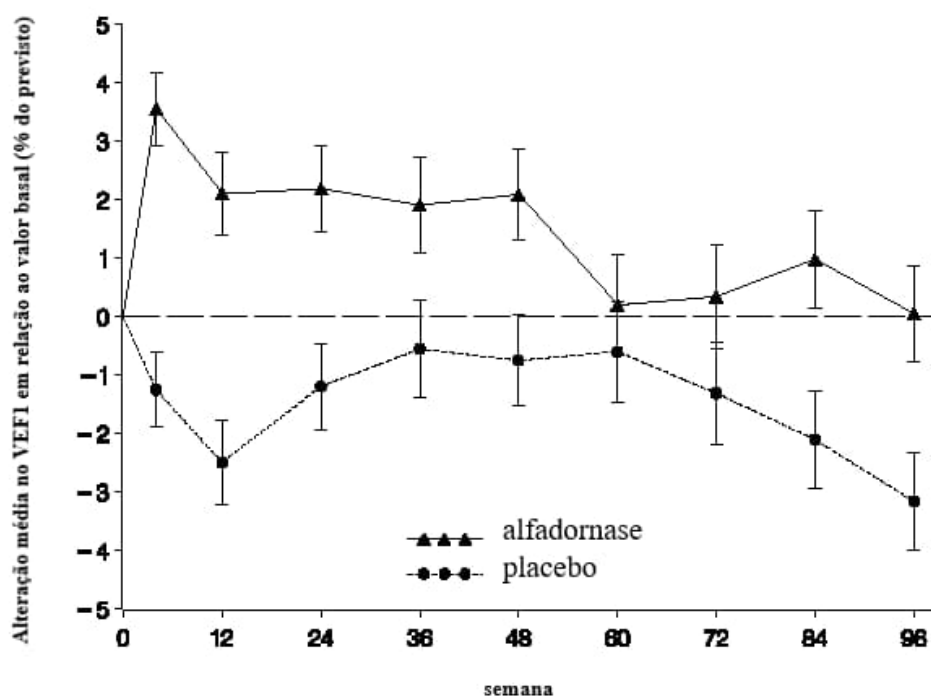


Pulmozyme® também melhorou a qualidade de vida quando avaliada pela alteração do escore dos sintomas relacionados à FC, dias de internação, escore de dispneia (uma vez por dia), escore de variação de bem-estar (uma vez por dia) e os dias em casa devido a doença (uma vez por dia)³.

Pacientes com idade entre 6-10 anos com CVF acima de 85% do previsto

Após dois anos de tratamento com **Pulmozyme®** 2,5 mg uma vez por dia, administrado através de um nebulizador Durable SideStream acoplado a um compressor PortaNeb, o benefício do tratamento observado para o VEF₁ nos pacientes tratados com **Pulmozyme®** foi de $3,2 \pm 1,2\%$ do previsto ($p = 0,006$) quando comparado com placebo⁵. Observou-se um aumento do VEF₁ até 48 semanas de tratamento. Aos 2 anos de tratamento, os pacientes que receberam **Pulmozyme®** mantiveram o VEF₁ no valor basal, enquanto os pacientes no grupo controle apresentaram redução média do VEF₁ em comparação com o valor basal (vide Figura 2).

Figura 2 – Alteração absoluta média de VEF₁ em pacientes com idade entre 6 - 10 anos com CVF acima de 85% do previsto, em comparação com o valor basal



Nessa população, um benefício maior em FEF₂₅₋₇₅ ($7,9 \pm 2,3$; $p = 0,008$) foi relatado em pacientes tratados com **Pulmozyme**[®] versus placebo, enquanto que a diferença nos valores de CVF ($0,7 \pm 1,0$; $p = 0,51$) não foi significativa. O risco de exacerbações do trato respiratório diminuiu em 34% nos pacientes tratados com **Pulmozyme**[®] ($p = 0,048$). A análise dos dados não detectou nenhuma correlação entre esta resposta e a alteração no VEF₁ em 4 semanas⁵.

Pacientes com idade inferior a 5 anos

Não foram realizados estudos clínicos de eficácia em pacientes com idade inferior a 5 anos.

Os resultados farmacocinéticos indicam que a administração de **Pulmozyme**[®] 2,5 mg através do nebulizador PARI BABY reutilizável acoplado ao compressor Proneb (= PariBoy) proporciona concentrações de DNase aos pulmões de pacientes com idade inferior a 5 anos semelhantes às concentrações atingidas com o nebulizador Pari LC Plus, com o mesmo compressor, aos pulmões das crianças mais velhas que têm mostrado responder a **Pulmozyme**[®] (vide item “Farmacocinética”)^{1,2}.

A segurança nesta população é abordada no item “Reações Adversas a Medicamentos”.

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)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Pulmozyme® contém proteína recombinante humana desoxirribonuclease I (rhDNase), que é uma versão geneticamente modificada da enzima que ocorre naturalmente em humanos que cliva o DNA extracelular.

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”). 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 exacerbação de infecções. A secreção pulmonar purulenta contém concentrações muito elevadas de DNA extracelular, um polímero viscoso eliminado pelos leucócitos 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 (< 15% 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 gastrointestinal, 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 ng/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 $3,5 \pm 0,1$ ng/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.

Metabolização

Espera-se que a alfadornase seja metabolizada por proteases presentes nos fluidos biológicos.

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 1,1±1,6 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

Grupos de 60 ratos por sexo receberam alfadornase a 51, 101 ou 246 mcg/kg/dia para o trato respiratório inferior (TRI) por até dois anos. Dois grupos controle de mesmo tamanho receberam ar e veículo, respectivamente. A alfadornase foi bem tolerada, e não houve tipos incomuns de tumor ou aumento da incidência de tumores atribuíveis à oncogenicidade do produto em estudo no trato respiratório, outros órgãos ou tecidos no rato.

Mutagenicidade

Nenhuma evidência de potencial genotóxico foi encontrada na Prova de Ames, no teste do linfoma do camundongo, no teste de aberração cromossômica em linfócitos do sangue periférico humano cultivados e no teste de micronúcleo do camundongo.

Teratogenicidade

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

Prejuízo da fertilidade

Os estudos da alfadornase em ratos não evidenciaram danos à fertilidade.

Outros estudos

Em um estudo realizado em macacos *cynomolgus* fêmeas lactantes, que receberam 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).

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 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.

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.

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.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pulmozyme[®] pode ser empregado, com eficácia e segurança, juntamente com o tratamento convencional para fibrose cística, incluindo antibióticos, broncodilatadores, enzimas pancreáticas, vitaminas, 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 a 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 36 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, sem conservante e com pH nominal de 6,3. 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.

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

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.

Os pacientes foram expostos a **Pulmozyme®** durante e até 12 meses em estudos clínicos.

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®**.

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 quaisquer aerossóis, podem ocorrer diminuição da função pulmonar e aumento da expectoração.

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.

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.

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 alfadornase, eles foram, geralmente, de natureza leve e transitória, não requerendo alterações de dosagem.

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

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)
Disfonia (rouquidão)	7%	12%	16%
Faringite	33%	36%	40%
Laringite	1%	3%	4%
Rash cutâneo	7%	10%	12%
Dor torácica	16%	18%	21%
Conjuntivite	2%	4%	5%

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 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®**.

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®**.

Tabela 3 - 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 casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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 (dezesseis vezes a dose diária recomendada), por até seis dias, e 10 mg, duas vezes ao dia (oito vezes a dose recomendada), intermitentemente (duas semanas com e duas semanas sem medicação), durante 168 dias. Seis pacientes adultos sem fibrose cística receberam uma dose intravenosa única de 125 mcg/kg de alfadornase, seguida sete dias depois por uma dose de 125 mcg/kg, administrada por via subcutânea, por dois períodos consecutivos de cinco dias, sem nenhum anticorpo neutralizante para DNase ou nenhuma alteração nos níveis séricos de anticorpos contra DNA de dupla-fita sendo detectada. Todas essas doses foram bem toleradas.

A toxicidade sistêmica de **Pulmozyme®** não foi observada e não é esperada por causa da má absorção e curta meia-vida sérica da alfadornase. Portanto, é pouco provável que o tratamento sistêmico da superdose seja necessário (vide item “Farmacocinética”).

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

Registro: 1.0100. 0532

Produzido por: Woodstock Sterile Solutions Inc., Woodstock, EUA

Importado e registrado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 CEP 04730-903 – São Paulo – SP

CNPJ: 33.009.945/0001-23



Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



CDS 3.0I_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	0210306/14-1	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.
28/09/2018	0942778/18-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	24/03/2017	0055259/18-3	10408 PRODUTO BIOLÓGICO - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DO PRODUTO TERMINADO	24/09/2018	- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Solução para inalação, em caixa com 6 ampolas de 2,5 mL de dose única.
30/08/2019	2078619/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2019	2078619/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2019	<u>Bula do profissional da saúde:</u> - Advertências e precauções <u>Bula do paciente:</u>	VP/VPS	Solução para inalação, em caixa com 6 ampolas de 2,5 mL de dose única.

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
							- O que devo saber antes de usar este medicamento?		
06/05/2020	1412219/20-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/10/2019	2381328/19-8	11343 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Texto de Bula relacionada a Dados Clínicos	22/04/2020	<u>Bula do profissional da saúde:</u> - Composição - Resultados de Eficácia - Características Farmacológicas - Contraindicações - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Cuidados de Armazenamento do Medicamento - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas - Superdose <u>Bula do paciente:</u> - Composição - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - O que devo fazer	VP/VPS	Solução para inalação, em caixa com 6 ampolas de 2,5 mL de dose única.

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
							quando eu me esquecer de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?		
09/04/2021	<u>1359904/21-6</u>	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/04/2021	1359904/21-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/04/2021	- <u>Reações Adversas</u>	VPS	Solução para inalação, em caixa com 6 ampolas de 2,5 mL de dose única.
16/12/2021	7268974/21-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	22/12/2020	4567618/20-6	1921 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel	22/11/2021	Bula do profissional da saúde: Dizeres legais Bula do paciente: Dizeres legais	VP/VPS	Solução para inalação, em caixa com 6 ampolas de 2,5 mL de dose única.
31/03/2022	1468529/22-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	31/03/2022	1468529/22-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	31/03/2022	Bula do profissional da saúde: Dizeres legais Bula do paciente: Dizeres legais	VP/VPS	Solução para inalação, em caixa com 6 ampolas de 2,5 mL de dose única.

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
24/01/2024	0090687/24-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	15/01/2024	0047933/24-1	11979 – PRODUTOS BIOLÓGICOS – 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado – Menor (*)	15/01/2024	<u>Bula do profissional da saúde:</u> - Dizeres legais <u>Bula do paciente:</u> - Dizeres legais	VP/VPS	Solução para inalação, em caixa com 6 ampolas de 2,5 mL de dose única.
23/06/2025	Não Disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	23/06/2025	Não Disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	23/06/2025	<u>Bula do profissional da saúde:</u> - Advertências e Precauções - Dizeres legais <u>Bula do paciente:</u> - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Dizeres legais	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