

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pulmozyme 2500 U/2,5 ml soluție de inhalat prin nebulizator

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare fiolă conține 2500 U (corespunzător la 2,5 mg) de alfa dornază* per 2,5 ml corespunzător cu 1000 U/ml sau 1 mg/ml**.

*dezoxiribonuclează I, proteină umană fosforilată glicozilată, obținută prin tehnologie ADN recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc CHO A14.16-1 MSB #757.

**1 unitate Genentech/ml = 1 μg/ml

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție de inhalat prin nebulizator.
Soluție clară, incoloră până la slab gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul fibrozei chistice la pacienții cu capacitate vitală forțată (CVF) peste 40% din valoarea teoretică și cu vârsta peste 5 ani, pentru ameliorarea funcției pulmonare.

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru substituirea Pulmozyme cu un alt medicament biologic similar, este necesar consimțământul medicului prescriptor.

Doza recomandată este de 2,5 mg (corespunzător la 2500 U) dezoxiribonuclează I prin inhalare, o dată pe zi.

Conținutul unei fiole (2,5 ml de soluție) se inhalează nediluat, utilizând un sistem recomandat de nebulizator (vezi pct. 6.6).

Unii pacienți cu vârsta peste 21 ani pot beneficia de administrarea a două prize zilnice.

Majoritatea pacienților obțin un beneficiu terapeutic optim prin administrarea zilnică, regulată a Pulmozyme. Studiile în care Pulmozyme a fost administrat intermitent au evidențiat că ameliorarea funcției pulmonare a dispărut la întreruperea terapiei. De aceea, pacienții trebuie instruiți să urmeze tratamentul zilnic, fără întreruperi.

Pacienții trebuie să continue tratamentele obișnuite, inclusiv programul standard de fizioterapie toracică.

Administrarea poate fi continuată în siguranță la pacienții care prezintă exacerbarea unui episod infecțios la nivelul aparatului respirator.

Siguranța și eficacitatea nu au fost demonstrate la pacienți cu vârsta sub 5 ani sau la pacienții cu capacitate vitală forțată sub 40% din valoarea teoretică.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială a medicamentului administrat trebuie înregistrată clar (sau menționată) în fișa pacientului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pulmozyme poate fi utilizat eficient și în siguranță în asocieri cu medicamentele standard utilizate în fibroza chistică, cum sunt antibiotice, bronhodilatatoare, enzime pancreatice, vitamine, corticosteroizi sistemici și sub formă de aerosoli și analgezice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu a fost stabilită siguranța administrării alfa dornazei la femeile gravide. Studiile efectuate la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii sau asupra dezvoltării embriofetale (vezi pct. 5.3). Se recomandă prudență în prescrierea alfa dornazei la gravide.

Alăptarea

Când alfa dornaza este administrată la oameni conform dozelor recomandate, absorbția sistemică este minimă; de aceea, detectarea unor concentrații măsurabile de alfa dornază în laptele matern nu este probabilă. Cu toate acestea, se recomandă prudență atunci când alfa dornaza este administrată la femeile care alăptează (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pulmozyme nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Evenimentele adverse de mai jos reflectă experiența din studiile clinice și după punerea pe piață a Pulmozyme la regimul de doze recomandate.

Reacțiile adverse atribuite Pulmozyme sunt rare (< 1/1000). În majoritatea cazurilor, reacțiile adverse sunt ușoare și tranzitorii și nu necesită modificarea dozelor de Pulmozyme.

Tulburări oculare:

Conjunctivită.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Disfonie, dispnee, faringită, laringită, rinită (toate non-infecțioase).

Tulburări gastrointestinale:

Dispepsie.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:
Erupții cutanate tranzitorii, urticarie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:
Dureri toracice (pleuritice/non-cardiace), febră.

Investigații diagnostice:
Valori scăzute ale testelor funcționale pulmonare.

Pacienții care au prezentat evenimente adverse comune fibrozei chistice pot, de obicei, continua tratamentul cu Pulmozyme în condiții de siguranță, așa cum s-a evidențiat din procentul mare de pacienți care au ajuns până la finalul studiilor clinice cu Pulmozyme.

În studiile clinice, câțiva pacienți au prezentat reacții adverse care au dus la întreruperea definitivă a tratamentului cu alfa dornază și rata de întrerupere a tratamentului a fost similară pentru alfa dornază (3%) și placebo (2%).

La inițierea tratamentului cu alfa dornază, similar cu orice aerosol, funcția pulmonară se poate deteriora puțin, iar expectorația de spută poate crește.

Mai puțin de 5% dintre pacienții tratați cu alfa dornază au dezvoltat anticorpi la alfa dornază și niciunul dintre cazuri nu a dezvoltat anticorpi IgE la alfa dornază. Ameliorarea testelor funcționale pulmonare s-a observat chiar și după dezvoltarea anticorpilor la alfa dornază.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Nu au fost stabilite efectele privind supradozajul cu Pulmozyme.

În studiile clinice, pacienții cu fibroză chistică au inhalat până la 20 mg Pulmozyme de 2 ori/zi (de 16 ori doza recomandată), timp de 6 zile și 10 mg de 2 ori/zi (de 8 ori doza recomandată) intermitent (2 săptămâni tratament/2 săptămâni pauză), timp de 168 zile. Șase pacienți adulți fără fibroză chistică au primit o doză unică intravenoasă de 125 μg/kg alfa dornază, urmată 7 zile mai târziu de 125 μg/kg administrate subcutanat pentru două perioade consecutive de 5 zile, fără a detecta vreo schimbare în ceea ce privește anticorpii neutralizanți de DN-ază sau anticorpii serici împotriva ADN dublu catenar. Toate aceste doze au fost bine tolerate.

Toxicitatea sistemică a Pulmozyme nu a fost observată și nu este probabilă datorită absorbției scăzute și a timpului de înjumătățire plasmatică scurt al alfa dornazei. De aceea, este puțin probabil să fie necesar tratamentul sistemic al supradozajului (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Expectorante, exclusiv combinații cu antitusive mucolitice, codul ATC: R05CB13.

DN-aza recombinantă umană este varianta produsă prin inginerie genetică a unei enzime umane naturale care clivează ADN extracelular.

Retenția de secreții vâscoase purulente în căile respiratorii contribuie atât la scăderea funcției pulmonare, cât și la exacerbarea infecțiilor. Secrețiile purulente conțin concentrații foarte mari de ADN extracelular, un polianion vâscos eliberat de leucocitele degenerate, care se acumulează ca răspuns la infecție. *In vitro*, alfa dornaza hidrolizează ADN din spută și scade semnificativ vâscoelasticitatea sputei în fibroza chistică.

Rezultatele din studii clinice

Eficacitatea și siguranța au fost stabilite în studii dublu orb, controlate placebo (Z0342/Z0343) în care pacienții cu vârsta peste 5 ani și cu CVF peste 40% din valoarea teoretică au primit 2,5 mg Pulmozyme o dată sau de două ori pe zi, pentru o perioadă de 24 de săptămâni. În total, 968 de pacienți (cu vârsta medie de 19 ani) cu CVF mediu la momentul inițial de 78% au fost randomizați în aceste studii.

Un alt studiu dublu orb, controlat placebo (Z0713) a evaluat efectul Pulmozyme (2,5 mg o dată pe zi, pentru o perioadă de 2 ani) asupra funcției pulmonare la pacienții tineri (cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani) cu semne minime de boală pulmonară, după cum indică o valoare CVF $\geq 85\%$ din valoarea teoretică. În total, 474 de pacienți (cu vârsta medie de 8,4 ani) cu CVF mediu la momentul inițial de 102,3% au fost randomizați în acest studiu.

Rezultatele principalelor obiective sunt prezentate în următoarele tabele. O creștere semnificativă a VEMS a fost observată la începutul tratamentului cu Pulmozyme care însă a scăzut în timp, în special după primul an de tratament; cu toate acestea, diferența față de placebo a rămas semnificativă statistic. Pulmozyme a diminuat cu aproximativ 30% riscul relativ al exacerbărilor tractului respirator, care necesită administrarea parenterală de antibiotice; această diminuare nu a fost corelată cu îmbunătățirea VEMS măsurat în cursul primelor săptămâni de tratament.

Studiile Z0342/Z0343		Placebo N = 325	2,5 mg o dată pe zi N = 322	2,5 mg de două ori pe zi N = 321
VEMS (% teoretic)	Modificarea medie față de momentul inițial	%		
	Ziua 8	- 0,5%	7,9%	9,0%
	Săptămâna 24	0,1%	5,1%	3,6%
	Global	0,0%	5,8%	5,6%
			p < 0,001	p < 0,001
% pacienți cu exacerbări	în decurs de 24 săptămâni	43%	34%	33%
	Riscul relativ (95% ÎI)		0,73 (0,57 – 0,94)	0,71 (0,55 – 0,91)
			p = 0,015	p = 0,007

Studiul Z0713		Placebo N = 235	2,5 mg o dată pe zi N = 237
Spirometrie	Modificarea medie față de momentul inițial (la săptămâna 96)		
VEMS (% teoretic)		- 3,10	0,03
			p = 0,008
CVF (% teoretic)		- 2,88	- 2,23
			p = 0,54

DEF ₂₅₋₇₅ (% teoretic)	- 4,05	3,83 p = 0,0008
% pacienți cu exacerbări	în decurs de 96 săptămâni Riscul relativ (95% ÎI)	24% 17% 0,66 (0,44 – 0,996) p = 0,048

Analiza post-hoc a datelor sugerează că efectele Pulmozyme asupra exacerbărilor tractului respirator la pacienții mai mari ca vârstă (>21 ani) pot fi mai mici decât la pacienții mai tineri și că poate fi necesară administrarea de două ori pe zi la pacienții mai mari ca vârstă. Procentul acestei categorii de pacienți la care apar exacerbări în decurs de 24 săptămâni a fost de 44% în grupul tratat placebo, 48% și respectiv 39% în grupurile tratate cu Pulmozyme 2,5 mg o dată pe zi, respectiv de două ori pe zi.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Studiile inhalatorii efectuate la șobolani și la primat au evidențiat un procent mic de absorbție sistemică de alfa dornază, < 15% la șobolani și < 2% la maimuțe. În concordanță cu rezultatele din studiile efectuate la animale, alfa dornaza administrată la pacienți pe cale inhalatorie sub formă de aerosoli a demonstrat o expunere sistemică mică.

După administrare orală la șobolan, absorbția alfa dornazei din tractul gastro-intestinal este neglijabilă.

DN-aza este prezentă în mod normal în serul uman. Inhalarea a până la 40 mg alfa dornază, timp de până la 6 zile, nu a determinat o creștere semnificativă a concentrației plasmatică a DN-azei peste valorile endogene normale. Nu au fost observate creșteri ale concentrației plasmatică a DN-azei mai mari de 10 ng/ml. După administrarea a 2500 U (2,5 mg) alfa dornază de două ori pe zi, timp de 24 săptămâni, concentrațiile plasmatică medii ale DN-azei nu au fost diferite de valorile medii de la începutul tratamentului de $3,5 \pm 0,1$ ng/ml; aceasta sugerează o absorbție sau o acumulare sistemică scăzută.

Distribuție

Studiile efectuate la șobolani și maimuțe au evidențiat că, după administrarea intravenoasă, alfa dornaza a fost rapid eliminată din sânge. În aceste studii, volumul inițial de distribuție a fost similar cu volumul plasmatic.

Inhalarea a 2500 U (2,5 mg) alfa dornază a determinat la pacienții cu fibroză chistică, după 15 minute, o concentrație medie în spută de aproximativ 3 μg/ml alfa dornază. Concentrațiile de alfa dornază în spută au scăzut rapid după inhalare.

Metabolizare

Este de așteptat ca alfa dornaza să fie metabolizată de proteazele prezente în fluidele biologice.

Eliminare

Studiile efectuate la șobolani și maimuțe au evidențiat că, în urma administrării intravenoase, DN-aza recombinantă umană este eliminată rapid din sânge. Studiile privind administrarea intravenoasă la om sugerează un timp de înjumătățire la eliminarea din sânge de 3-4 ore.

Studiile efectuate la șobolani au evidențiat că, în urma administrării prin aerosoli, timpul de înjumătățire la eliminarea din plămâni a alfa dornazei este de 11 ore. La oameni, valorile DN-azei din spută au scăzut în decurs de 2 ore la mai puțin de jumătate din cele detectate imediat după administrare, însă efectele asupra reologiei sputei au persistat mai mult de 12 ore.

Copii și adolescenți

Pulmozyme în doză de 2,5 mg a fost administrat prin inhalare, zilnic, timp de 2 săptămâni, la 98 pacienți cu vârste cuprinse între 3 luni și 9 ani (65 pacienți cu vârste cuprinse între 3 luni și sub

5 ani, 33 pacienți cu vârste cuprinse între 5 și 9 ani) și lichidul ce rezultă în urma lavajului bronhoalveolar a fost colectat în decurs de 90 minute de la prima doză. Nebulizatorul reutilizabil Pari Baby (care folosește o mască de față în locul piesei pentru gură) a fost folosit la pacienții care nu au avut capacitatea de a inspira sau expira pe cale orală întreaga perioadă de tratament (54/65, 83% din pacienții cu vârstă mai mică și 2/33, 6% din pacienții cu vârstă mai mare). Concentrațiile DN-azei din lichidul ce rezultă în urma lavajului bronhoalveolar au fost detectabile la toți pacienții, însă acestea s-au încadrat într-un interval larg de valori, de la 0,007 la 1,8 μg/ml. În urma unei expuneri medii de 14 zile, concentrațiile DN-azei serice (concentrații medii ± deviația standard) au crescut cu $1,1 \pm 1,6$ ng/ml pentru grupul pacienților cu vârste cuprinse între 3 luni și sub 5 ani și cu $0,8 \pm 1,2$ ng/ml pentru grupul pacienților cu vârste cuprinse între 5 și 9 ani. Incidența febrei a fost mai mare la grupul de pacienți cu vârste mai mici decât la cei cu vârste mai mari (41% vs. 24%, respectiv); febra este o complicație cunoscută a bronhoscopiei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice bazate pe studii standard de farmacologie privind siguranța, toxicitatea dozelor repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogen, toxicitatea asupra reproducerii, nu indică un risc specific pentru siguranță la oameni.

Într-un studiu realizat la maimuțe cynomolgus, aflate în perioada de alăptare și la care s-au administrat pe cale intravenoasă doze mari de alfa dornază (o doză de 100 μg/kg în bolus, urmată de 80 μg/kg și oră timp de 6 ore), în laptele matern au fost detectate concentrații mici (< 0,1% din concentrațiile plasmatice observate la maimuța cynomolgus).

Într-un studiu de toxicitate prin inhalare cu durata de 4 săptămâni, efectuat la șobolani tineri, s-a început dozarea la 22 de zile de la naștere după administrarea unor doze de 0, 51, 102 și 260 μg/kg și zi la nivelul tractului respirator inferior. Alfa dornaza a fost bine tolerată și nu au fost detectate leziuni la nivelul tractului respirator.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Clorură de calciu dihidrat
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Pulmozyme este o soluție apoasă, netamponată și nu trebuie diluată sau amestecată cu alte medicamente sau soluții în nebulizator. Amestecul acestor soluții poate duce la modificări structurale și/sau funcționale ale Pulmozyme sau ale celorlalte substanțe din amestec.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).
A se păstra fiolele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.
O singură expunere pentru o perioadă scurtă de timp la temperaturi ridicate (o perioadă nu mai mare de 24 ore, la temperaturi de până la 30°C) nu afectează stabilitatea produsului.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 6 fiole unidoză, monobloc, din PE a câte 2,5 ml soluție de inhalat prin nebulizator, introduse într-o pungă din Al.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Conținutul unei fiole de unică folosință de Pulmozyme 2,5 mg (2500 U) soluție sterilă de inhalat prin nebulizator trebuie inhalat o dată pe zi, utilizând un nebulizator recomandat.

- Pulmozyme nu trebuie amestecat în nebulizator cu alte soluții sau medicamente (vezi pct. 6.2).
- Conținutul complet al unei singure fiole trebuie adăugat într-un sistem de nebulizator cum ar fi Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, Respigard/Pulmo-Aide, sau AcornII/Pulmo-Aide. Pulmozyme poate fi deasemenea utilizat împreună cu:
 - Un sistem de nebulizator reutilizabil de tipul Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy sau Master, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50 sau MobilAire sau Porta-Neb.
 - Nebulizatorul Pari eRapid, un nebulizator electronic de uz general, care utilizează tehnologia cu membrane vibrante.
- Pacienții care nu au capacitatea de a inspira sau expira pe cale orală întreaga perioadă de nebulizare pot utiliza nebulizatorul Pari Baby cu o mască de față strâns legată.
- Nebulizatoarele ultrasonice pot fi inadecvate pentru administrarea Pulmozyme deoarece pot inactiva Pulmozyme sau pot elibera aerosoli cu caracteristici inacceptabile.
- Trebuie urmărite instrucțiunile de utilizare și întreținere ale nebulizatorului sau sistemului de comprimare.
- Nu este necesară izolarea aerosolului.
- Fiolele de Pulmozyme sunt pentru o unică administrare. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ROCHE ROMÂNIA S.R.L.
Piața Presei Libere, Nr. 3-5
Clădirea City Gate-Turnul de Sud, Etajele 4A, 5 și 6
Sector 1, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6524/2014/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2017