

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pulmozyme 2500 U/2,5 ml, soluzione per nebulizzatore

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene 2500 U (corrispondenti a 2,5 mg) di dornase alfa* per 2,5 ml, corrispondenti a 1000 U/ml o 1 mg/ml**.

*proteina fosforilata e glicosilata deossiribonucleasi 1 umana, prodotta nella linea cellulare di ovario di criceto cinese CHO A14.16-1 MSB #757 attraverso la tecnica del DNA ricombinante.

**1 unità Genentech/ml = 1 µg/ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per nebulizzatore.

Soluzione trasparente, da incolore a leggermente giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pulmozyme è indicato nel trattamento di pazienti affetti da fibrosi cistica con una capacità vitale forzata (CVF) superiore al 40% di quella prevista e con un'età maggiore di 5 anni per migliorare la funzionalità polmonare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

2,5 mg (corrispondenti a 2500 U) di deossiribonucleasi 1, per inalazione una volta al giorno.

Alcuni pazienti di età superiore ai 21 anni possono trarre beneficio dalla somministrazione per due volte al giorno.

La maggior parte dei pazienti ottiene i migliori risultati da un uso quotidiano regolare di Pulmozyme. In alcuni studi nei quali Pulmozyme è stato somministrato secondo uno schema non continuativo si è osservato che il miglioramento della funzionalità polmonare regredisce alla sospensione della terapia. Per questo motivo i pazienti devono essere istruiti sulla necessità di assumere il medicinale ogni giorno, senza interruzioni.

I pazienti devono continuare a sottoporsi alle normali cure mediche, compresa la fisioterapia respiratoria standard prescritta.

Nei pazienti che presentano una riacutizzazione delle infezioni dell'apparato respiratorio, la somministrazione del medicinale può essere continuata senza pericolo.

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti con capacità vitale forzata inferiore al 40% di quella prevista non sono state ancora stabilite.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti di età inferiore ai 5 anni non sono ancora state dimostrate.

Modo di somministrazione

Inalare il contenuto delle fiale (2.5 ml di soluzione) non diluita, utilizzando un sistema di nebulizzazione raccomandato (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità di PULMOZYME: al fine di migliorare la tracciabilità di Pulmozyme, la denominazione commerciale di dornase alfa somministrato e il numero di lotto devono essere chiaramente registrati nella cartella clinica del paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Pulmozyme può essere utilizzato efficacemente e senza pericolo in associazione a terapie standard della fibrosi cistica, come antibiotici, broncodilatatori, enzimi pancreatici, vitamine, corticosteroidi inalatori e sistemici e analgesici.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non è stata determinata la sicurezza di dornase alfa nelle donne in gravidanza. Studi condotti sugli animali non evidenziano effetti dannosi, diretti o indiretti, sulla gravidanza o sullo sviluppo embriofetale (vedere paragrafo 5.3). Dornase alfa deve essere prescritto con cautela alle donne in gravidanza.

Allattamento

Quando dornase alfa è somministrato nell'uomo secondo il dosaggio raccomandato, l'assorbimento sistemico è minimo; pertanto non si attendono concentrazioni rilevabili di dornase alfa nel latte materno. Occorre tuttavia cautela quando dornase alfa viene somministrato a donne che allattano (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pulmozyme non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I dati sugli eventi avversi rispecchiano quanto osservato negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing con l'uso di Pulmozyme al dosaggio consigliato.

Le reazioni avverse attribuite a Pulmozyme sono rare (< 1/1000). Nella maggior parte dei casi, le reazioni avverse sono di media entità e di natura transitoria e non richiedono alcuna modifica del dosaggio di Pulmozyme.

Patologie dell'occhio:

Congiuntivite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Disfonia, dispnea, faringite, laringite, rinite (tutte non infettive)

Patologie gastrointestinali:

Dispepsia

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Rash, orticaria

Patologie sistemiche:
Dolore toracico (pleurítico/non cardiaco), febbre

Esami diagnostici:
Riduzione del test di funzionalità polmonare.

I pazienti che manifestano eventi avversi riferibili alla fibrosi cistica di solito possono continuare ad assumere Pulmozyme senza pericolo, come mostrato dall'alta percentuale di pazienti che hanno completato gli studi clinici con Pulmozyme.

Negli studi clinici, solo pochi pazienti hanno riferito eventi avversi tali da portare alla sospensione permanente della somministrazione di dornase alfa, con una percentuale d'interruzione che è stata simile per placebo (2%) e dornase alfa (3%).

All'inizio della terapia con dornase alfa, come con qualsiasi aerosol, la funzionalità polmonare può diminuire e può invece aumentare l'espettorazione.

Meno del 5% dei pazienti trattati con dornase alfa ha sviluppato anticorpi verso dornase alfa e in nessuno di questi è stata evidenziata una produzione di anticorpi del tipo IgE verso dornase alfa. Sono comunque stati registrati miglioramenti nei test di funzionalità polmonare anche in seguito alla comparsa di anticorpi verso dornase alfa.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

L'effetto del sovradosaggio di Pulmozyme non è stato determinato.

In studi clinici, pazienti con fibrosi cistica hanno inalato fino a 20 mg di Pulmozyme due volte al giorno (pari a 16 volte la dose giornaliera raccomandata) per un massimo di 6 giorni e 10 mg due volte al giorno (pari a 8 volte la dose raccomandata) in modo intermittente (2 settimane sì e 2 no) per 168 giorni. Sei pazienti adulti non affetti da fibrosi cistica hanno ricevuto una singola dose per via endovenosa da 125 µg/kg di dornase alfa, seguita 7 giorni più tardi da 125 µg/kg per via sottocutanea per due periodi consecutivi di 5 giorni, senza che fossero rilevati anticorpi neutralizzanti diretti contro la DNasi, o qualsiasi cambiamento negli anticorpi sierici diretti contro il DNA a doppio filamento. Tutte queste dosi sono state ben tollerate.

Non è stata osservata alcuna tossicità sistemica di Pulmozyme, né si prevede di osservarla in considerazione dello scarso assorbimento e della breve emivita di dornase alfa. È pertanto improbabile che si renda necessario un trattamento sistemico del sovradosaggio (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sistema respiratorio, codice ATC: R05CB13.

Meccanismo d'azione

La DNasi umana ricombinante è un analogo, prodotto mediante ingegneria genetica, dell'enzima umano presente in natura ed in grado di indurre la frammentazione del DNA extracellulare.

La ritenzione di secrezioni viscoso purulente nelle vie respiratorie contribuisce sia a ridurre la funzionalità polmonare che ad esacerbare le infezioni. Le secrezioni purulente contengono elevatissime concentrazioni di DNA extracellulare, un polianione viscoso liberato nel processo di degenerazione dei leucociti che si accumulano in risposta all'infezione. *In vitro*, la dornase alfa idrolizza il DNA presente nell'escreato dei pazienti con fibrosi cistica e ne riduce in modo consistente la viscoelasticità.

Efficacia clinica e sicurezza

L'efficacia e la sicurezza sono state determinate in studi in doppio cieco confrontati con placebo (Z0342/Z0343), nei quali pazienti sopra i 5 anni di età con capacità vitale forzata (CVF) superiore del 40% rispetto a quella prevista hanno ricevuto 2,5 mg di Pulmozyme una o due volte al giorno per un periodo di 24 settimane. Complessivamente, in questi studi sono stati randomizzati 968 pazienti (età media di 19 anni) con un valore basale medio di CFV del 78%.

Un altro studio in doppio cieco confrontato con placebo (Z0713) ha valutato l'effetto di Pulmozyme (2,5 mg una volta al giorno per 2 anni) sulla funzionalità polmonare in pazienti giovani (età 6-11 anni) con evidenza minima di malattia polmonare definita da un valore di CFV \geq 85% del previsto. Complessivamente in questo studio sono stati randomizzati 474 pazienti (età media di 8,4 anni) con un valore basale medio di CFV del 102,3%.

Nelle tabelle seguenti sono riportati i risultati degli endpoint principali. Nella fase iniziale del trattamento con Pulmozyme è stato osservato un aumento significativo del FEV₁ che si è abbassato nel corso del tempo, specialmente dopo il primo anno di trattamento; tuttavia, la differenza rispetto al placebo è rimasta statisticamente significativa. Pulmozyme ha ridotto del 30% circa il rischio relativo di riacutizzazione delle infezioni dell'apparato respiratorio che richiedono antibiotici per via parenterale; tale riduzione non è risultata correlata con il miglioramento nel FEV₁ misurato durante le prime settimane di terapia.

Studi Z0342/Z0343		Placebo N = 325	2,5 mg QD N = 322	2,5 mg BID N = 321
FEV ₁ (% del previsto)	Variazione % media dal basale			
	Giorno 8	- 0,5%	7,9%	9,0%
	Settimana 24	0,1%	5,1%	3,6%
	Complessivamente	0,0%	5,8%	5,6%
			p < 0,001	p < 0,001
% di pazienti con riacutizzazioni delle infezioni	Durante 24 settimane	43%	34%	33%
	Rischio relativo (IC 95%)		0,73 (0,57 - 0,94)	0,71 (0,55 - 0,91)
			p = 0,015	p = 0,007

Studio Z0713		Placebo N = 235	2,5 mg QD N = 237
Spirometria	Variazione media dal basale (alla settimana 96)		
	FEV ₁ (% del previsto)	- 3,10	0,03
	CFV (% del previsto)	- 2,88	- 2,23
	FEF ₂₅₋₇₅ (% del previsto)	- 4,05	3,83
			p = 0,008
% di pazienti con riacutizzazioni delle infezioni	Durante 96 settimane	24%	17%
	Rischio relativo (IC 95%)		0,66 (0,44 - 0,996)
			p = 0,048

L'analisi *post-hoc* dei dati suggerisce che gli effetti di Pulmozyme sulla riacutizzazione di infezioni dell'apparato respiratorio in pazienti più anziani (> 21 anni) possono essere più contenuti che nei pazienti più giovani, e che nei pazienti più anziani può essere necessaria la somministrazione due volte al giorno. La percentuale di pazienti più anziani che hanno sviluppato riacutizzazioni delle infezioni nel corso delle 24 settimane è stata del 44% con il placebo, del 48% e del 39% rispettivamente con Pulmozyme 2,5 mg una volta al giorno e due volte al giorno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Studi per via inalatoria condotti nei ratti e in primati non umani hanno mostrato una bassa percentuale di assorbimento sistemico di dornase alfa, inferiore al 15% nei ratti e al 2% nelle scimmie. Coerentemente con i risultati di questi studi negli animali, dornase alfa somministrata ai pazienti per aerosol mostra un basso assorbimento sistemico.

Nei ratti, l'assorbimento della dornase alfa attraverso il tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale è insignificante.

La DNasi è normalmente presente nel siero umano. L'inalazione di quantità di dornase alfa fino a 40 mg per un massimo di 6 giorni non ha prodotto un aumento significativo della concentrazione sierica di DNasi al di sopra dei normali livelli endogeni. Non sono stati riscontrati aumenti della concentrazione sierica di DNasi oltre i 10 ng/ml. Dopo somministrazione di 2500 U (2,5 mg) di dornase alfa due volte al giorno per 24 settimane, le concentrazioni sieriche medie di DNasi non sono risultate differenti dal valore medio basale di $3,5 \pm 0,1$ ng/ml, precedente il trattamento, il che lascia ipotizzare un basso assorbimento o accumulo sistemico.

Distribuzione

Studi nei ratti e nelle scimmie indicano che, dopo somministrazione endovenosa, dornase alfa viene eliminata rapidamente dal siero. In questi studi il volume iniziale di distribuzione è risultato simile al volume del siero.

L'inalazione di 2500 U (2,5 mg) di dornase alfa produce nei pazienti con fibrosi cistica una concentrazione media di dornase alfa nell'espettorato di circa 3 µg/ml entro 15 minuti. Le concentrazioni di dornase alfa nell'escreato decrescono rapidamente dopo l'inalazione.

Metabolismo

Si prevede che dornase alfa sia metabolizzata da proteasi presenti nei fluidi biologici.

Eliminazione

Studi nei ratti e nelle scimmie hanno indicato che, dopo somministrazione endovenosa, la rhDNasi viene eliminata rapidamente dal siero. Studi sulla somministrazione endovenosa nell'uomo hanno suggerito che l'emivita di eliminazione sierica è di 3-4 ore.

Studi nei ratti indicano che, dopo somministrazione per aerosol, l'emivita di eliminazione della dornase alfa dai polmoni è di 11 ore. Nell'uomo i livelli di DNasi nell'espettorato si sono ridotti nell'arco di 2 ore a meno della metà dei valori rilevati immediatamente dopo la somministrazione, ma gli effetti sulla reologia dell'espettorato sono perdurati per più di 12 ore.

Popolazione pediatrica

Pulmozyme 2,5 mg per inalazione è stato somministrato una volta al giorno per 2 settimane a 98 pazienti di età compresa tra i 3 mesi e i 9 anni (65 di età compresa tra 3 mesi e < 5 anni, 33 tra i 5 e i 9 anni), ed il fluido del lavaggio broncoalveolare (BAL) è stato ottenuto entro 90 minuti dalla prima dose. Nei pazienti non in grado di inspirare o espirare con la bocca per tutto il periodo di trattamento è stato utilizzato il nebulizzatore riutilizzabile Pari Baby (che utilizza una mascherina facciale al posto di un boccaglio) (54/65, 83% dei pazienti più giovani e 2/33, 6% di quelli più anziani). Concentrazioni di DNasi nel BAL erano rilevabili in tutti i pazienti, pur con uno spettro ampio, da 0,007 a 1,8 µg/ml. Nel corso di una media di 14 giorni di esposizione, le concentrazioni sieriche di DNasi (media \pm d.s.) sono aumentate di $1,1 \pm 1,6$ ng/ml nel gruppo di età compresa tra 3 mesi e < 5 anni e di $0,8 \pm 1,2$ ng/ml nel gruppo di età compresa tra 5 e 9 anni. L'incidenza di febbre

è stata più frequente nel gruppo di pazienti più giovani che in quello dei pazienti più anziani (41% contro 24% rispettivamente); la febbre è una nota complicanza della broncoscopia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non-clinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità sulla riproduzione non indicano uno specifico rischio di sicurezza per l'uomo.

In uno studio eseguito nelle scimmie cynomolgus che allattavano, somministrando per via endovenosa alte dosi di dornase alfa (100 µg/kg in bolo, seguiti da 80 µg/kg/ora per 6 ore), nel latte materno erano rilevabili basse concentrazioni (< 0,1% della concentrazione osservata nel siero materno della scimmia cynomolgus).

In uno studio sulla tossicità dell'inalazione della durata di quattro settimane in ratti giovani, si è cominciata la somministrazione 22 giorni dopo la nascita a dosi per le vie aeree inferiori pari a 0,51, 102 e 260 µg/kg/die. Dornase alfa è stata ben tollerata e non sono state rilevate lesioni nell'apparato respiratorio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Calcio cloruro diidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Pulmozyme è una soluzione acquosa non stabilizzata e non deve essere diluito o miscelato con altri medicinali o soluzioni nella camera del nebulizzatore. La miscelazione di questa soluzione può portare ad alterazioni dannose di tipo strutturale e/o funzionale sia di Pulmozyme che del composto miscelato.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Tenere la fiala nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Una singola breve esposizione a temperature elevate (per non più di 24 ore e fino a 30°C) non influisce sulla stabilità del prodotto.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2,5 ml di soluzione per nebulizzatore in fiala (polietilene a bassa densità).

Confezione da 6.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il contenuto di una fiala monouso da 2,5 mg (2500 U) di Pulmozyme soluzione sterile per inalazione è da inalarsi una volta al giorno usando un apposito nebulizzatore.

Pulmozyme non deve essere miscelato con altri medicinali o soluzioni nel nebulizzatore (vedere paragrafo 6.2).

- Pulmozyme deve essere usato con un sistema nebulizzatore/compressore quale: Hudson T Updraft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, Respirgard adattato/Pulmo-Aide o AcornII/Pulmo-Aide.
- Pulmozyme può anche essere utilizzato insieme ad un sistema nebulizzatore/compressore riutilizzabile, come Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy o Master, Aiolos/2Aiolos, Side Stream/CR50 o MobilAire o Porta-Neb.
- Può essere utilizzato il nebulizzatore Pari eFlow, un generico nebulizzatore elettronico che utilizza la tecnologia a membrana vibrante. L'equivalenza fra il nebulizzatore elettronico eFlow Rapid ed il nebulizzatore LC Plus è stata dimostrata in vitro e in vivo. La dimensione media delle gocce distribuita dall'aerosol generata dal nebulizzatore eFlow Rapid rispetto al nebulizzatore LC Plus è mostrata di seguito, usando un profilo simulato di respirazione di un adulto. Il diametro aerodinamico mediano di massa (MMAD) era $4,8 \pm 0,4$ micron (n = 16) per eFlow Rapid e $4,6 \pm 0,4$ micron (n = 12) per LC Plus. La deviazione standard geometrica (DSG) era $1,80 \pm 0,11$ per eFlow Rapid e $2,14 \pm 0,04$ per LC plus. La velocità di erogazione del medicinale è stata di 380 ± 60 mcg / min (n = 88) per eFlow Rapid e di 93 ± 16 mcg/ min (N = 40) per LC Plus. La quantità totale di medicinale erogata è stata 567 ± 62 mcg per eFlow Rapid e 570 ± 80 mcg per LC Plus. Il nebulizzatore Pari eFlow Rapid deve essere usato con il dispositivo di pulizia Pari EasyCare e la pulizia deve essere eseguita ad ogni settimo ciclo di nebulizzazione (un ciclo viene definito come la nebulizzazione di una singola fiala di Pulmozyme seguita dalla pulizia e dalla disinfezione come indicato nell'istruzione per l'uso del nebulizzatore Pari eFlow Rapid. Utilizzare il nebulizzatore eFlow Rapid senza il dispositivo di pulizia EasyCare può portare ad una riduzione e ad una maggiore variabilità della dose inalata.
- I nebulizzatori ad ultrasuoni non sono adatti alla somministrazione di Pulmozyme, perché possono inattivare Pulmozyme o perché possiedono caratteristiche aerosoliche inadeguate.

Si devono seguire le istruzioni fornite dai produttori sull'uso e la manutenzione del nebulizzatore e del compressore.

L'isolamento dell'aerosol non è necessario.

Le fiale di Pulmozyme sono utilizzabili solamente per una singola somministrazione. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche S.p.A. - Piazza Durante 11 - 20131 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“2500 U/2,5 ml, soluzione per nebulizzatore” 6 fiale da 2,5 ml AIC n°029352010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: marzo 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco