

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pulmozyme 2.500 U/2,5 ml solución para inhalación por nebulizador

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla contiene 2.500 U (equivalente a 2,5 mg) de dornasa alfa* en 2,5 ml de solución que equivalen a 1.000 U/ml o 1 mg/ml**.

*proteína humana glucosilada y fosforilada desoxirribonucleasa 1 producida mediante tecnología de DNA recombinante en células de Ovario de Hámster Chino CHO A14.16-1 MSB #757.

**1 unidad Genentech/ml=1µg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inhalación por nebulizador
Solución transparente, de incolora a ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes mayores de 5 años de edad con fibrosis quística (FQ) que tengan una capacidad vital forzada (CVF) mayor del 40% de la teórica, para mejorar su función pulmonar.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Inhalar una vez al día la dosis de 2,5 mg (equivalente a 2.500 U) de desoxirribonucleasa 1.

Algunos pacientes mayores de 21 años pueden obtener mejores resultados con dos dosis diarias.

La mayoría de los pacientes obtienen un beneficio óptimo del uso diario continuado de Pulmozyme. De hecho, los estudios en los que dornasa alfa fue administrada en régimen intermitente indican que la mejora en la función pulmonar decae durante los días posteriores al tratamiento. Por tanto, debe indicarse a los pacientes la conveniencia de tomar la medicación cada día sin hacer ninguna pausa.

Los pacientes deben continuar recibiendo atención médica regular, incluyendo su régimen estándar de fisioterapia torácica.

El tratamiento puede mantenerse, con seguridad, en pacientes que padezcan exacerbaciones de la infección del tracto respiratorio.

No se ha establecido aún la seguridad y la eficacia en pacientes con una capacidad vital forzada menor del 40% del valor predicho.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Pulmozyme en niños menores de 5 años..

Forma de administración

Inhalar el contenido de una ampolla (2,5ml de solución) sin diluir utilizando un sistema de nebulizador recomendado (ver sección 6.6).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad de PULMOZYME: Para mejorar la trazabilidad de Pulmozyme, el nombre comercial de la dornasa alfa administrada y el número de lote deben ser registrados con claridad en el historial del paciente.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los tratamientos estándar para la fibrosis quística, tales como antibióticos, broncodilatadores, enzimas pancreáticas, vitaminas, corticosteroides por vía sistémica o inhalatoria y analgésicos pueden ser administrados, con seguridad y eficacia, junto con Pulmozyme.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de dornasa alfa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo o el desarrollo embrional/fetal (ver sección 5.3). Debería prestarse atención en la prescripción de dornasa alfa a mujeres embarazadas.

Lactancia

Hay una mínima absorción sistémica de dornasa alfa cuando se administra en humanos la dosis recomendada, por lo que no es previsible que aparezca en la leche materna. No obstante, la administración de dornasa alfa a mujeres en periodo de lactancia exige precaución (ver sección 5.3).

Fertilidad

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Pulmozyme sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

El perfil de reacciones adversas de Pulmozyme refleja tanto la experiencia de los ensayos clínicos como la experiencia post-comercialización del uso del medicamento a las dosis recomendadas.

Las reacciones adversas asociadas a Pulmozyme son raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). En la mayoría de los casos, estas reacciones adversas son leves, de naturaleza transitoria y no requieren el ajuste de la dosis.

Trastornos oculares:

Conjuntivitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Disfonía, disnea, faringitis, laringitis, rinitis (todas no infecciosas).

Trastornos gastrointestinales:

Dispepsia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Erupción, urticaria.

Trastornos generales:

Dolor torácico (pleurítico/no cardíaco), pirexia.

Exploraciones complementarias:

Determinaciones de la función pulmonar disminuida.

Los pacientes que experimenten reacciones adversas relacionadas con la fibrosis quística pueden, en general continuar con seguridad el tratamiento con Pulmozyme, como se demuestra por el alto número de pacientes que han finalizado los ensayos clínicos realizados con Pulmozyme.

En los ensayos clínicos, pocos pacientes han experimentado acontecimientos adversos cuyo resultado fuera la retirada definitiva del tratamiento con dornasa alfa, siendo similar la tasa de retirada observada para el placebo (2%) y para dornasa alfa (3%).

Con el comienzo del tratamiento con dornasa alfa, como con cualquier aerosol, la función pulmonar puede disminuir, así como aumentar la expectoración de esputo.

Menos de un 5% de los pacientes tratados con dornasa alfa han desarrollado anticuerpos frente a dornasa alfa, y ninguno de estos pacientes ha desarrollado anticuerpos IgE frente a dornasa alfa. Se produjo mejoría en las pruebas de función pulmonar incluso después del desarrollo de anticuerpos a la dornasa alfa.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano:

www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

El efecto de la sobredosis de Pulmozyme no ha sido establecido.

En ensayos clínicos, pacientes con fibrosis quística inhalaban hasta 20 mg de Pulmozyme dos veces al día (16 veces la dosis diaria recomendada), durante 6 días y 10 mg dos veces al día (8 veces la dosis recomendada) de forma intermitente (dos semanas con tratamiento y dos semanas sin él) durante 168 días. Seis pacientes adultos con fibrosis no-quística recibieron una dosis intravenosa única de 125 µg/kg de dornasa alfa, seguida 7 días más tarde por 125 µg/kg por vía subcutánea durante 2 periodos consecutivos de 5 días, sin que ningún anticuerpo neutralizante de la DNasa o cualquier cambio en el suero de anticuerpos contra el ADN de doble cadena se detectara. Se observó que estos regímenes fueron bien tolerados.

No se ha observado toxicidad sistémica de Pulmozyme y tampoco se espera, debido a la baja absorción y corta semivida del suero de dornasa alfa. Por lo tanto es poco probable que el tratamiento sistémico de la sobredosis sea necesario (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Aparato respiratorio, código ATC: R05CB13.

Mecanismo de acción

La DNasa recombinante humana es una versión, obtenida por ingeniería genética, de la enzima humana que lisa el DNA extracelular.

La retención en las vías aéreas de secreciones purulentas viscosas contribuye a reducir la función pulmonar y a exacerbar las infecciones. Las secreciones purulentas contienen concentraciones elevadas de DNA extracelular, polianión viscoso liberado por la degeneración de los leucocitos que se acumulan en respuesta a una infección. En estudios in vitro, la dornasa alfa rompe el DNA extracelular presente en el esputo y reduce en gran medida las propiedades viscoelásticas del esputo presente en la fibrosis quística.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad se estableció en estudios doble ciego, controlados con placebo (Z0342/Z0343) en pacientes de 5 años con CVF por encima de 40% predicho, que recibieron 2,5 mg de Pulmozyme una o dos veces al día durante un periodo de 24 semanas. En total, 968 pacientes (con una edad media de 19 años) con un valor basal medio de CVF de 78% fueron randomizados en estos ensayos.

Otro estudio doble ciego controlado con placebo (Z0713) evaluó el efecto de Pulmozyme (2.5 mg una vez al día durante 2 años) sobre la función pulmonar en pacientes jóvenes (6-11 años) con una evidencia mínima de enfermedad pulmonar definida por CVF \geq 85% predicho. En total, 474 pacientes (con una media de edad de 8,4 años) con un valor basal medio de CVF de 102.3% fueron randomizados en este ensayo.

Los resultados de las variables principales se muestran en las siguientes tablas. Se observó un incremento significativo en el Volumen Espiratorio Forzado (VEF1) al comienzo del tratamiento con Pulmozyme que disminuyó con el tiempo, especialmente después del primer año de tratamiento; sin embargo, la diferencia con placebo se mantuvo estadísticamente significativa.

Pulmozyme redujo el riesgo relativo de las exacerbaciones del tracto respiratorio que requirieron antibióticos por vía parenteral alrededor de un 30%; esta reducción no se correlaciona con la mejoría en la medida del VEF1 durante la primeras semanas de tratamiento.

Estudios		2.5mg una vez al día			2.5mg dos veces al día		
Z0342/Z0343		Placebo	día	día	al día	al día	al día
		N = 325	N = 322	N = 322	N = 321	N = 321	N = 321
	% medio de cambio respecto al basal						
VEF ₁ (% pronosticado)	Día 8	- 0.5%	7.9%	7.9%	9.0%	9.0%	9.0%
	Semana 24	0.1%	5.1%	5.1%	3.6%	3.6%	3.6%
	Total	0.0%	5.8%	5.8%	5.6%	5.6%	5.6%
			p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001

% pacientes con exacerbaciones	Durante 24 semanas	43%	34%	33%
	Riesgo relativo (95% IC)		0.73 (0.57 - 0.94) p = 0.015	0.71 (0.55 - 0.91) p = 0.007

Estudio Z0713		Placebo N = 235	2.5mg una vez al día N = 237
Espirometría	Cambio medio respecto al basal (a la semana 96)		
VEF ₁ (% predicho)		- 3.10	0.03 p = 0.008
CVF (% predicho)		- 2.88	- 2.23 p = 0.54
FEF ₂₅₋₇₅ (% predicho)		- 4.05	3.83 p = 0.0008
% pacientes con exacerbaciones	Más de 96 semanas Riesgo relativo (95% IC)	24%	17% 0.66 (0.44 - 0.996) p = 0.048

Subanálisis post-hoc de los datos sugieren que los efectos de Pulmozyme sobre las exacerbaciones del tracto respiratorio en pacientes mayores (> 21 años) pueden ser menores que en pacientes más jóvenes, y la dosis dos veces al día puede ser necesaria en los pacientes más mayores. El porcentaje de pacientes más mayores que desarrollan exacerbaciones sobre la semana 24 fue de 44% con placebo, y 48% y 39 % con Pulmozyme 2,5 mg diario y dos veces al día, respectivamente.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Estudios de inhalación realizados en ratas y primates no humanos muestran un bajo porcentaje de absorción sistémica de dornasa alfa, < 15% en ratas y < 2% en monos. En concordancia con los resultados de estos estudios en animales, la dornasa alfa administrada a pacientes en forma de aerosol por vía inhalatoria ha manifestado una baja absorción sistémica.

Después de la administración de dornasa alfa por vía oral a ratas, la absorción en el tracto gastrointestinal fue insignificante.

La DNasa está normalmente presente en el suero humano. Las concentraciones séricas de DNasa no se elevaron sustancialmente con respecto a los niveles endógenos normales tras la inhalación de hasta 40 mg de dornasa alfa durante 6 días. No se ha observado un incremento mayor de 10 ng/ml de la concentración sérica de DNasa. Tras la administración de 2.500 U (2,5 mg) de dornasa alfa dos veces al día durante 24 semanas, las concentraciones séricas medias de DNasa no variaron respecto a los niveles basales de 3,5±0,1 ng/ml, medidos antes del tratamiento, lo que sugiere una baja absorción sistémica o acumulación.

Distribución

Los estudios en ratas y monos han demostrado que, tras la administración intravenosa, la dornasa alfa se elimina rápidamente del suero. En estos estudios, el volumen inicial de distribución fue similar al volumen sérico.

En los pacientes con FQ, la inhalación de 2.500 U (2,5 mg) de dornasa alfa conlleva que la concentración media de este medicamento en el esputo sea de aproximadamente 3 µg/ml tras 15 minutos. Las concentraciones de dornasa alfa en el esputo disminuyen rápidamente tras la inhalación.

Metabolismo o Biotransformación

Se espera que la dornasa alfa sea metabolizada por las proteasas presentes en los fluidos biológicos.

Eliminación

Los estudios en ratas y monos han mostrado que, tras la administración intravenosa, la rhDNasa es eliminada rápidamente del suero. Estudios de administración intravenosa en humanos sugieren una semivida de eliminación desde el suero de 3-4 horas.

Los estudios en ratas indican que tras la administración en forma de aerosol, la semivida de eliminación de dornasa alfa de los pulmones es 11 horas. En humanos, los niveles de DNasa en esputos disminuyeron a las 2 horas de la administración por debajo de la mitad de los detectados inmediatamente tras la administración, pero los efectos reológicos en el esputo persistieron más de 12 horas.

Población pediátrica

Pulmozyme 2,5 mg por inhalación, se administró diariamente durante 2 semanas, a 98 pacientes de edades comprendidas entre 3 meses y 9 años (65 pacientes de 3 meses a <5 años, 33 pacientes de 5 a 9 años), y se obtuvo líquido de lavado broncoalveolar (LBA) a los 90 minutos de la primera dosis. Se utilizó el nebulizador reutilizable Pari Baby (con mascarilla en lugar de boquilla) en aquellos pacientes que no pudieron demostrar su capacidad para inhalar o exhalar oralmente a lo largo de todo el periodo de tratamiento (54/65, el 83% de los más pequeños, y 2/33, el 6% de los más mayores). Se detectaron concentraciones de DNasa en el LBA en todos los pacientes, pero mostraron un amplio rango, desde 0,007 a 1,8 µg/ml. Durante una exposición media de 14 días, las concentraciones de DNasa en suero (media ± d.s) se incrementaron en un $1,1 \pm 1,6$ µg/ml para los pacientes en el grupo de edad de 3 meses a < 5 años y en un $0,8 \pm 1,2$ µg/ml para el grupo de edad de 5 a 9 años. La fiebre fue más frecuente en el grupo de edad de los más jóvenes que en el de los mayores (41% vs 24%, respectivamente); la fiebre es una complicación conocida de la broncoscopia.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En un estudio realizado con primates que recibieron altas dosis de dornasa alfa por vía intravenosa (inyección intravenosa rápida de 100 µg/kg seguido de 80 µg/kg/hora durante 6 horas) durante el periodo de lactancia, se detectaron bajas concentraciones en la leche materna (<0,1 % de las concentraciones observadas en el suero materno de primates).

Dornasa alfa fue bien tolerada, y no se encontraron lesiones en el tracto respiratorio en crías de ratas en un estudio de toxicidad por inhalación durante cuatro semanas, que comenzó con la dosificación 22 días después del parto con dosis en el tracto respiratorio inferior de 0, 51, 102 y 260 µg/kg/día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Cloruro de sodio
- Cloruro de calcio dihidratado
- Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Pulmozyme es una solución acuosa no tamponada, y no se debe diluir o mezclar con otros medicamentos en el recipiente del nebulizador. La mezcla de esta solución puede conducir a cambios estructurales y/o funcionales no deseables en el Pulmozyme o en el compuesto añadido.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservar la ampolla en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

La exposición aislada y breve a temperaturas elevadas (menos de o igual a 24 horas, hasta 30°C) no modifica la estabilidad de Pulmozyme.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de plástico de polietileno de baja densidad que contienen 2,5 ml de solución para inhalación por nebulizador.

Disponible en envases de 6 y 30 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La dosis recomendada es de 2,5 mg (2.500 U), es decir, una ampolla de solución estéril de Pulmozyme, de un sólo uso, inhalada una vez al día, utilizando un nebulizador recomendado.

Pulmozyme no debe mezclarse con otros fármacos o soluciones en el nebulizador (ver sección 6.2).

- Pulmozyme se puede utilizar conjuntamente con un nebulizador jet/sistema compresor, como el Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, el Airlife Misty/Pulmo-Aide, el Respigard/Pulmo-Aide personalizado o el AcornII/Pulmo-Aide.
- Pulmozyme se puede utilizar también conjuntamente con un nebulizador jet/sistema compresor reutilizable como el Pari LL/Inhalierboy, el Pari LC/Inhalierboy o Master, Aiolos/2Aiolos, el Side Stream/CR50 o MobilAire o Porta-Neb.

Se puede utilizar el nebulizador Pari eFlow Rapid, un nebulizador electrónico de uso general que utiliza tecnología de membrana vibratoria. La equivalencia entre el nebulizador electrónico eFlow Rapid y el nebulizador LC Plus jet ha sido demostrada in vitro e in vivo. El promedio de la distribución del

tamaño de las gotas del aerosol generado por el nebulizador eFlow Rapid comparado con el generado por el nebulizador LC Plus jet utilizando un simulador del perfil respiratorio de un adulto, se muestra a continuación. El diámetro aerodinámico de la mediana de la masa (DAMM) fue $4,8 \pm 0,4 \mu\text{m}$ (n=16) para eFlow Rapid y $4,6 \pm 0,4 \mu\text{m}$ (n=12) para LC Plus. La desviación geométrica típica (DGT) fue $1,80 \pm 0,11$ para eFlow Rapid y $2,14 \pm 0,04$ para LC Plus. La tasa de dispensación del medicamento fue $380 \pm 60 \mu\text{g}/\text{min}$ (n=88) para eFlow Rapid y $93 \pm 16 \mu\text{g}/\text{min}$ (n=40) para LC Plus. El total de medicamento dispensado fue $567 \pm 62 \mu\text{g}$ para eFlow Rapid y $570 \pm 80 \mu\text{g}$ para LC Plus. El nebulizador Pari eFlow Rapid debe ser usado con el accesorio de limpieza Pari EasyCare. La limpieza se debe realizar cada siete ciclos de nebulización (definiendo un ciclo como la nebulización de una única ampolla de Pulmozyme seguida por la limpieza y desinfección acorde con las instrucciones de uso del sistema de nebulización PARI eFlow Rapid). La utilización del nebulizador eFlow Rapid sin el accesorio de limpieza EasyCare puede conducir a una disminución y más variabilidad en la dispensación de la dosis.

- Los datos actuales indican que la mayoría de los nebulizadores ultrasónicos no son adecuados para la dispensación de Pulmozyme, ya que pueden inactivarlo o proporcionar un aerosol con características inaceptables.
- Se deben seguir las instrucciones de los fabricantes para el uso y mantenimiento del nebulizador y compresor.
- No hay que adoptar medidas especiales para desechar el aerosol. Las ampollas de Pulmozyme están destinadas para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Farma, S.A.
C/Ribera del Loira, nº 50
28042 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60.326

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera Autorización: Mayo 1994
Fecha de la Renovación de la Autorización: 11 de Marzo de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2015