

PRODUKTRESUMÉ

for

Pulmozyme, inhalationsvæske til nebulisator, opløsning

0. D.Sp.Nr.
8970

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Pulmozyme

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ampul indeholder 2500 E (svarende til 2,5 mg) dornase alfa* pr. 2,5 ml svarende til 1000 E/ml eller 1 mg/ml**

* phosphoryleret glycosyleret rekombinant protein human deoxyribonuclease 1 fremstillet i kinesisk hamster ovarie cellelinje CHO A14.16-1 MSB #757 ved rekombinant DNA teknologi.

** 1 Genentech enhed / ml = 1 µg/ml

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Inhalationsvæske til nebulisator, opløsning.

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Pulmozyme er indiceret til forbedring af lungefunktionen hos patienter med cystisk fibrose, som har en FVC-værdi større end 40% af den forventede værdi, og som er over 5 år gamle.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Den anbefalede dosis er 2,5 mg (svarende til 2500 E) deoxyribonuclease 1 ved inhalation 1 gang daglig. Indholdet af 1 ampul på 2,5 ml ufortyndet inhalationsvæske inhaleres ved hjælp af en anbefalet jet nebulisator/kompressor system (Se afsnit 6.6 Instruktioner vedrørende håndtering og destruktion).

Nogle patienter på over 21 år kan have fordel af to gange daglig dosis.

De fleste patienter får optimal effekt ved daglig anvendelse af Pulmozyme. Undersøgelser, i hvilke en intermitterende behandling med dornase alfa anvendtes, viste at den opnåede for-

bedring af lungefunktionen svandt efter seponering. Derfor bør patienterne instrueres i at tage deres medicin hver dag uden afbrydelser.

Patienterne skal fortsat være under regelmæssig lægekontrol, herunder deres standard behandling i lungefysioterapi.

Patienter, som er i Pulmozyme behandling, og som oplever forværrelse af luftvejsinfektioner, kan roligt fortsætte med at anvende Pulmozyme.

Sikkerhed og effekt hos patienter på under 5 år eller med en FVC på mindre end 40% af den forventede værdi er endnu ikke vist.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor det aktive indholdsstof eller overfor hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ingen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Pulmozyme kan uden problemer anvendes samtidig med standard behandlinger ved cystisk fibrose med f.eks. antibiotika, bronchodilatorer, fordøjelsesfremmende midler, vitaminer, kortikosteroider til såvel inhalation som systemisk anvendelse samt analgetika.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Sikkerheden af dornase alfa er ikke undersøgt hos gravide kvinder. Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet eller udvikling af fosteret (se afsnit 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata). Der bør udvises forsigtighed når dornase alfa udskrives til gravide.

Amning

Da det ikke vides, om dornase alfa udskilles i modermælken, bør der udvises forsigtighed når Pulmozyme administreres til ammende kvinder (se afsnit 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ingen mærkning.

Der er ikke rapporteret nogen effekt på patienters evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Data om bivirkninger afspejler erfaringerne fra de kliniske studier og fra post marketing ved anvendelse af Pulmozyme i de anbefalede doser.

Bivirkninger, som kan henføres til Pulmozyme er sjældne (< 1/1000). I de fleste tilfælde er bivirkningerne lette og forbigående og kræver ikke ændringer af Pulmozyme dosis.

<i>Hele kroppen :</i>	Brystsmerter (pleurale / non-kardiale), feber
<i>Lidelser i øjne:</i>	Conjunctivitis
<i>Gastrointestinale lidelser:</i>	Dyspepsi
<i>Respiratoriske lidelser:</i>	Stemmeændringer (hæshed), pharyngitis (halsbetændelse),

	dyspnø, laryngitis, rhinitis, nedsat lungefunktion
<i>Dermatologiske lidelser:</i>	Udslæt, urticaria

Der er en høj procentdel af patienterne, som har fuldført de kliniske studier med Pulmozyme. De kliniske studier tyder på, at patienter, der får bivirkninger, som er almindelige for cystisk fibrose, normalt kan fortsætte sikkert med administration af Pulmozyme.

I de kliniske studier var der kun få patienter, som fik bivirkninger, der resulterede i permanent seponering af dornase alfa. Der var ingen forskel i seponeringsgraden mellem placebo (2 %) og dornase alfa (3 %).

Som for andre aerosoler, kan lungefunktionen nedsættes efter påbegyndelse af behandling med dornase alfa og ekspektoratmængden kan tiltage.

Mindre end 5 % af de patienter, som blev behandlet med dornase alfa, udviklede antistoffer overfor dornase alfa, og ingen af patienterne udviklede IgE-antistoffer overfor dornase alfa. Der er indtrådt bedring i lungefunktionstests, selv efter udvikling af antistoffer overfor dornase alfa.

4.9 Overdosering

Overdosering af Pulmozyme er ikke fastlagt. Undersøgelser på rotter og aber med enkelt dosis inhalation på op til 180 gange højere end de doser, der anvendes rutinemæssigt i kliniske undersøgelser tolereredes godt. Oral administration af dornase alfa i doser på op til 200 mg/kg tolereredes også godt af rotter.

I kliniske undersøgelser har cystisk fibrose patienter fået op til 20 mg dornase alfa 2 gange daglig i op til 6 dage og 10 mg 2 gange daglig intermitterende (2 uger på præparatet / 2 uger uden behandling) i 168 dage. Begge doseringsregier tolereredes godt.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Farmakoterapeutisk klassifikation: Respirationsorganer, ATC kode: R O5 CB 13

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Rekombinant human DNase er en genetisk udviklet version af et naturligt forekommende humant enzym, som spalter ekstracellulær DNA.

Ophobning af viskøst purulent sekret i luftvejene medfører både nedsat lungefunktion og forværring af infektioner. Purulent sekret indeholder meget store koncentrationer af ekstracellulært DNA, en viskøs polyanion, som stammer fra degenererede leukocytter, og som akkumuleres som følge af infektion. In vitro hydrolyserer dornase alfa DNA i sekretet og reducerer i høj grad viskoelasticiteten af sekretet fra cystisk fibrose.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Inhalationsstudier udført på rotter og aber viser, at en lille procentdel af dornase alfa absorberes systemisk, < 15% for rotter og < 2% for aber. I overensstemmelse med resultaterne af disse dyrestudier viser dornase alfa, indgivet til patienter ved inhalation, lav systemisk absorption.

Absorptionen af dornase alfa fra mave-tarmkanalen er ubetydelig efter oral administration til rotter.

DNase er normalt til stede i humant serum. Serum koncentrationen af DNase var ikke specielt forhøjet over normale endogene niveauer efter inhalation af op til 40 mg dornase alfa dagligt i op til 6 dage. Ingen forhøjelse af serum koncentrationen over 10 ng/ml blev observeret. Efter indgift af 2500 E (2,5 mg) dornase alfa to gange dagligt i 24 uger var middel serum koncentrationerne af DNase ikke ændret i forhold til middelværdierne ved baseline på $3,5 \pm 0,1$ ng/ml før behandling. Dette indikerer en lav systemisk absorption eller akkumulering.

Distribution

Undersøgelser på rotter og aber har vist, at efter intravenøs indgift blev dornase alfa hurtigt fjernet fra serum. Det initiale distributionsvolumen var lig serumvolumenet i disse studier.

Inhalation af 2500 E (2,5 mg) dornase alfa resulterer inden for 15 minutter i en middel sputum koncentration på ca. 3 µg/ml hos patienter med cystisk fibrose. Koncentrationen af dornase alfa i sputum falder hurtigt efter inhalation.

Elimination

Studier på rotter indikerer, at efter aerosol indgift er halveringstiden for dornase alfa fra lungerne 11 timer.

Der foreligger ingen farmakokinetiske data vedrørende meget unge eller gamle dyr.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Studier af dornase alfa hos kaniner og gnavere har ikke vist tegn på nedsat fertilitet, teratogenicitet eller udviklingsdefekter.

I et studie udført hos lakterende cynomolgus aber, som fik høje intravenøse doser af dornase alfa, blev der målt lave koncentrationer i den maternale mælk (< 0,1 % af koncentrationerne i serum hos drægtige cynomolgus aber). Når dornase alfa gives til mennesker i de anbefalede doser, er der minimal systemisk absorption. Der forventes derfor ingen målelige koncentrationer af dornase alfa i modermælk.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid
Calciumchloriddihydrat
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Pulmozyme er en ikke-bufferet vandig opløsning og bør ikke fortyndes eller blandes med andre lægemidler i nebulisatorbeholderen. Blanding af denne opløsning med andet kan føre til strukturelle og/eller funktionelle ændringer i Pulmozyme eller det iblandede lægemiddel.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C -8°C).

Opbevar ampullen i det ydre karton for at beskytte mod lys.

Kortvarig opbevaring ved forhøjede temperaturer (mindre end eller lig med 24 timer ved op til 30°C) har ingen indvirkning på præparatets holdbarhed.

6.5 Emballage

2,5 ml inhalationsvæske til nebulisator, opløsning i en ampul (af low density polyethylen).

Pakningsstørrelser på 6 og 30 ampuller.

Det er ikke alle pakningsstørrelser, som er markedsført.

6.6 Instruktioner vedrørende håndtering og destruktion

Indholdet i én 2,5 mg (2500 E) éngangsampul Pulmozyme steril inhalationsvæske bør inhaleres én gang om dagen ved hjælp af en anbefalet nebulisator.

- Pulmozyme må ikke blandes med andre lægemidler eller opløsninger i nebulisatoren (se afsnit 6.2 Uforlideligheder).
- Hele indholdet af en éngangsampul bør hældes i nebulisator kammeret på en jet nebulisator/et kompressor system, såsom Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, tilpasset Respirgard/Pulmo-Aide eller AcornII/Pulmo-Aide.
- Pulmozyme kan også anvendes sammen med en genanvendelig jet nebulisator/et kompressor system såsom Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy eller Master, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50 eller MobilAire eller Porta-Neb.
- Ultralydsnebulisatorer kan være uegnede til at frigive Pulmozyme, fordi de muligvis inaktiverer Pulmozyme eller har uacceptable aerosolegenskaber.
- Fabrikantens brugsanvisninger for anvendelse og vedligeholdelse af nebulisator og kompressor skal følges.
- Afskærmning af nebulisatoren er ikke nødvendig.
- Pulmozyme ampuller er kun til engangsadministration

- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
Roche a/s
Industriholmen 59
2650 Hvidovre
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**
15462
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
23. februar 1994
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
29. april 2005