

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 ovariecellelinje CHO A14.16-1 MSB #757 ved rekombinant DNA teknologi.

**1 Genentech enhed/ml = 1 µg/ml

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Inhalationsvæske til nebulisator, opløsning.

Klar, farveløs til let gullig 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
Dosering
2,5 mg (svarende til 2500 E) deoxyribonuclease 1 ved inhalation én gang daglig.

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 Pulmozyme anvendtes, viste at den opnåede forbedring 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 standardbehandling i lungefysioterapi.

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

Sikkerhed og virkning hos patienter med en FVC på mindre end 40% af den forventede værdi er endnu ikke fastlagt.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning hos børn under 5 år er endnu ikke fastlagt.

Administration

Indholdet af en ampul (2,5 ml opløsning) skal inhaleres ufortyndet ved hjælp af en anbefalet nebulisator (se pkt. 6.6.).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive indholdsstof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed af Pulmozyme: For at sikre sporbarheden af Pulmozyme skal handelsnavn af den administrerede dornase alfa og batch nummeret tydeligt registreres i patentjournalen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Pulmozyme kan uden problemer anvendes samtidig med standardbehandlinger ved cystisk fibrose som 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 pkt. 5.3). Der bør udvises forsigtighed når dornase alfa udskrives til gravide.

Amning

Når dornase alfa er administreret til mennesker i henhold til den anbefalede dosis, er der minimal systemisk absorption. Der forventes derfor ikke målbare koncentrationer af dornase alfa i human modermælk. Ikke desto mindre, bør der udvises forsigtighed, når dornase alfa administreres til ammende kvinder (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ingen mærkning.

Pulmozyme påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og 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 Pulmozymedosis.

Øjne:
Konjunktivitis.

Luftveje, thorax og mediastinum:
Dysfoni, dyspnø, pharyngitis, laryngitis, rhinitis (alle ikke-smitsomme).

Mave-tarmkanalen:
Dyspepsi.

Hud og subkutane væv:
Udslæt, urticaria.

Almene symptomer:
Brystsmerter (pleuritiske/ikke-kardiale), feber.

Undersøgelser:
Nedsættelse i lungefunktionstest.

Der er en høj procentdel af patienterne, som har fuldført de kliniske studier med Pulmozyme, som 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 lungefunktionstest selv efter udvikling af antistoffer overfor dornase alfa.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma.dk

4.9 Overdosering

Virksomheden af overdosering af Pulmozyme er ikke fastlagt.

I kliniske studier har patienter med cystisk fibrose inhaleret op til 20 mg Pulmozyme to gange daglig (16 gange den anbefalede daglige dosis) i op til 6 dage og 10 mg to gange daglig (8 gange den anbefalede daglige dosis) med afbrydelser (2 uger på præparatet/2 uger uden behandling) i 168 dage. Seks voksne, som ikke var cystisk fibrose patienter, fik en enkelt intravenøs dosis på 125 µg/kg dornase alfa, efterfulgt 7 dage senere af 125 µg/kg subkutant i to på hinanden følgende 5-dages perioder, uden at hverken neutraliserende antistoffer mod DNase eller nogen ændring i serum antistoffer mod dobbeltstrenget DNA blev detekteret. Alle disse doser var veltolereret.

Systemisk toksicitet af Pulmozyme er ikke observeret og er ikke forventet på grund af den ringe absorption og korte halveringstid af dornase alfa i serum. Det er derfor usandsynligt, at systemisk behandling af overdosis vil være nødvendig (se pkt. 5.2)

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Farmakoterapeutisk klassifikation: Respirationsorganer, ATC kode: R05CB13

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

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.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virksomheden og sikkerhed blev fastslået i dobbeltblindede, placebo-kontrollerede studier (Z0342/Z0343), hvor patienter over 5 år og med FVC over 40 % af forventet fik 2,5 mg Pulmozyme en eller to gange dagligt over en 24-ugers periode. Ialt blev 968 patienter (gennemsnitsalder på 19 år) med en gennemsnitlig baseline for FVC på 78 % randomiseret i disse studie.

Et andet placebo-kontrolleret dobbeltblindet forsøg (Z0713) vurderede virkningen af Pulmozyme (2,5 mg en gang dagligt i 2 år) på lungefunktionen hos unge patienter (6-11 år gamle) med minimale tegn på lungesygdom defineret ved FVC \geq 85 % af forventet. Ialt blev 474 patienter (gennemsnitsalder på 8,4 år) med gennemsnitlig baseline for FVC på 102,3 % randomiseret i dette studie.

Resultater af de vigtigste endepunkter er vist i følgende tabeller. En signifikant forøgelse i FEV₁ blev observeret i begyndelsen af behandlingen med Pulmozyme og aftog over tid, især efter det første års behandling, dog forblev forskellen med placebo statistisk signifikant. Pulmozyme reducerede den relative risiko for luftvejseksacerbation, som kræver parenteral antibiotika med 30 %, denne reduktion korrelerede ikke med den forbedring i FEV₁, som blev målt under de første uger af behandlingen.

Studier Z0342/Z0343		Placebo	2,5mg en gang dagligt	2,5mg to gange dagligt
		N = 325	N = 322	N = 321
FEV ₁ (% af forventet)	Gennemsnitlig ændring i % fra baseline			
	Dag 8	- 0,5 %	7,9 %	9,0 %
	Uge 24	0,1 %	5,1 %	3,6 %
	Ialt	0,0 %	5,8 %	5,6 %
			p < 0,001	p < 0,001
% patienter med eksacerbationer	over 24 uger	43 %	34 %	33 %
	Relativ risiko (95 % konfidensinterval)		0,73 (0,57 – 0,94) p = 0,015	0,71 (0,55 – 0,91) p = 0,007

Studie Z0713		Placebo	2,5mg en gang dagligt
		N = 235	N = 237
Spirometri	Gennemsnitlig ændring fra baseline (ved uge 96)		
	FEV ₁ (% af forventet)	- 3,10	0,03 p = 0,008
	FVC (% af forventet)	- 2,88	- 2,23 p = 0,54
	FEF ₂₅₋₇₅ (% af forventet)	- 4,05	3,83 p = 0,0008
% patienter med eksacerbationer	over 96 uger	24 %	17 %
	Relativ risiko (95 % konfidensinterval)		0,66 (0,44 – 0,96) p = 0,048

Post-hocanalyse af data antyder, at Pulmozymes virkninger på luftvejseksacerbationer hos ældre patienter (>21 år) kan være mindre end hos yngre patienter, samt at dosering to gange dagligt kan være nødvendig hos de ældre patienter. Procentdelen af ældre patienter, som udviklede eksacerbationer over 24 uger, var 44 % for placebo, 48 % og 39 % for Pulmozyme 2,5 mg henholdsvis en gang dagligt og to gange dagligt.

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. Koncentrationen af DNase i serum var ikke signifikant forhøjet over normale endogene niveauer efter inhalation af op til 40 mg dornase alfa dagligt i op til 6 dage. Ingen forhøjelse af koncentrationen af DNase i serum over 10 ng/ml blev observeret. Efter indgift af 2500 E (2,5 mg) dornase alfa to gange dagligt i 24 uger var middel-serumkoncentrationerne 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.

Fordeling

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 middelsputumkoncentration på ca. 3 µg/ml hos patienter med cystisk fibrose. Koncentrationen af dornase alfa i sputum falder hurtigt efter inhalation.

Metabolism

Dornase alfa formodes at være metaboliseret af proteaser fra biologiske væsker.

Elimination

Studier på rotter og aber har vist, at rhDNase elimineres hurtigt fra serum efter intravenøs indgift. Humane intravenøse studier antydede en eliminationshalveringstid fra serum på 3-4 timer.

Studier på rotter indikerer, at halveringstiden for dornase alfa fra lungerne er 11 timer efter aerosol indgift. Inden for 2 timer faldt sputum DNase-niveauerne hos mennesker til under halvdelen af de detekterede niveauer umiddelbart efter administration, men virkninger på sputum rheologi varede mere end 12 timer.

Pædiatrisk population

Pulmozyme 2,5 mg blev ved inhalation administreret dagligt i 2 uger til 98 patienter i alderen 3 måneder til 9 år (65 i alderen 3 måneder til <5 år, 33 i alderen 5 til 9 år), og væske fra bronchoalveolær skylning (BAL) blev opsamlet inden for 90 minutter efter første dosis. Den genanvendelige Pari Baby nebulisator (som anvendes med en ansigtsmaske i stedet for et mundstykke) blev anvendt hos patienter, som ikke var i stand til at inhalere eller udånde oralt, gennem hele behandlingsperioden (54/65, 83 % af de yngre, og 2/33, 6 % af de ældre patienter). BAL DNase-koncentrationer kunne detekteres hos alle patienter men viste et bredt interval fra 0,007 til 1,8 µg/ml. Over en gennemsnitlig 14-dages eksponering steg serum DNase-koncentrationer (gennemsnit ± standardafvigelse) med $1,1 \pm 1,6$ ng/ml hos aldersgruppen 3 måneder til <5 år og med $0,8 \pm 1,2$ ng/ml hos aldersgruppen 5 til 9 år. Incidensen af feber var hyppigere i den yngre end i den ældre aldersgruppe (henholdsvis 41 % og 24 %); feber er en kendt komplikation ved bronchoskopi.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data baseret på standardstudier af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosis toksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet, reproduktionstoksicitet indikerer ikke en specifik sikkerhedsrisiko for mennesker.

I et studie udført på lakterende cynomolgusaber, som fik høje intravenøse doser af dornase alfa (100 µg/kg bolus efterfulgt af 80 µg/kg/time i 6 timer), blev der målt lave koncentrationer i den maternale mælk (< 0,1 % af koncentrationerne i det maternale serum hos cynomolgusaber).

Et fire ugers inhalationstoksicitetsstudie i unge rotter påbegyndte dosering 22 dage efter fødslen med doser for LRT på 0, 51, 102 og 260 µg/kg/døgn. Dornase alfa var veltolereret, og der blev ikke fundet nogen læsioner i luftvejene.

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

3 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 temperaturer på 30 °C) har ingen indvirkning på præparatets holdbarhed.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

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 Regler for destruktion og anden håndtering

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

- Pulmozyme må ikke blandes med andre lægemidler eller opløsninger i nebulisatoren (se pkt. 6.2).
- Pulmozyme kan anvendes sammen med en jet nebulisator/kompressor system, såsom Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, tilpasset Respigard/Pulmo-Aide eller AcornII/Pulmo-Aide.

- Pulmozyme kan også anvendes sammen med en genanvendelig jet nebulisator/kompressor system såsom Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy eller Master, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50 eller MobilAire eller Porta-Neb.
- Pari eFlow Rapid nebulisator, en generel anvendelig elektronisk nebulisator, som anvender en vibrerende membranteknologi, kan anvendes. Ligheden mellem eFlow Rapid, elektronisk nebulisator og LC Plus jet nebulisator er vist *in vitro* og *in vivo*. Den gennemsnitlige dråbestørrelsesdistribution af aerosol med eFlow Rapid nebulisator sammenlignet med LC Plus jet nebulisator er vist herunder. Der blev anvendt en vejrtrækningssimulatorprofil fra voksne. Den mediane masse af den aerodynamiske diameter (MAAD) var $4,8 \pm 0,4 \mu\text{m}$ (n=16) for eFlow Rapid og $4,6 \pm 0,4 \mu\text{m}$ (n=12) for LC Plus. Den geometriske standardafvigelse var $1,80 \pm 0,11$ for eFlow Rapid og $2,14 \pm 0,04$ for LC Plus. Hastigheden af lægemiddeltilførslen var $380 \pm 60 \mu\text{g}/\text{min}$ for eFlow Rapid og $93 \pm 16 \mu\text{g}/\text{min}$ (n=40) for LC Plus. Den totale lægemiddeltilførsel var $567 \pm 62 \mu\text{g}$ for eFlow Rapid og $570 \pm 80 \mu\text{g}$ for LC Plus. Pari eFlow Rapid nebulisator skal anvendes med Pari Easy Care rengøringstilbehør og rensning skal udføres efter hver 7. nebuliseringscyklus (cyklus defineres som nebulisering (forstøvning) af en enkel ampul af Pulmozyme efterfulgt af rensning og desinfektion i henhold til brugsvejledningen for Pari eFlow Rapid nebulisator). Anvendelse af eFlow Rapid nebulisator uden Easy Care rengøringstilbehør kan føre til lavere og mere varierende dosistilførsel.
- 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. Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

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

25. april 2017