

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pulmozyme, 1 mg/ml, roztwór do nebulizacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Dornasum alfa

Każda ampułka zawiera 2 500 U (2,5 mg) dornazy alfa (rh DNaza) w 2,5 ml roztworu, co odpowiada stężeniu 1 000 U/ml (1 mg/ml; 1 jednostka Genentech/ml = 1 µg/ml).

Dornaza alfa jest to fosforylowane i glikozylowane, rekombinowane białko ludzkiej dezoksyrybonukleazy 1.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do nebulizacji.

Jałowy, klarowny i bezbarwny lub lekko żółty roztwór wodny o pH 6,3.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Pulmozyme jest wskazany w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z wartościami FVC (ang. forced vital capacity - natężona pojemność życiowa) powyżej 40% normy w celu poprawy czynności płuc.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 2 500 U (2,5 mg) dezoksyrybonukleazy 1 w postaci inhalacji, raz na dobę. Inhalacje nierozcieńczonej zawartości jednej ampułki (2,5 ml roztworu) należy wykonywać przy użyciu zalecanego nebulizatora (patrz punkt 6.6).

U niektórych pacjentów w wieku powyżej 21 lat lepsze rezultaty osiągnęto podczas stosowania produktu leczniczego dwa razy na dobę.

U większości pacjentów uzyskuje się najlepsze działanie podczas regularnego, codziennego stosowania produktu leczniczego Pulmozyme. Badania, w których dornaza alfa była podawana w sposób przerywany wykazały, że uzyskana poprawa czynności płuc szybko zanika po odstawieniu produktu leczniczego. Z tego powodu pacjenci powinni przyjmować produkt leczniczy codziennie.

Pacjenci powinni znajdować się pod regularną opieką lekarską, obejmującą standardową fizykoterapię.

U pacjentów, u których doszło do zaostrzenia zakażenia układu oddechowego, podawanie produktu leczniczego Pulmozyme może być kontynuowane.

Dotychczas nie ustalono profilu bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów, u których FVC wynosi 40% poniżej normy.

Stosowanie u dzieci

Ilość danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Pulmozyme u dzieci w wieku poniżej 5 lat jest ograniczona.

Decyzja o włączeniu do leczenia produktu leczniczego Pulmozyme u dzieci poniżej 5 lat powinna być podjęta przez ośrodek wyspecjalizowany w leczeniu mukowiscydozy, a terapia prowadzona pod ścisłym nadzorem.

Sposób podawania

Należy zainhalować nierozcieńczoną zawartość jednej ampułki (2,5 ml roztworu) przy użyciu zalecanego inhalatora (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu poprawy identyfikacji stosowania biologicznych produktów leczniczych należy jednoznacznie zapisać nazwę handlową oraz numer serii stosowanego leku w dokumentacji medycznej pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pulmozyme może być stosowany w skojarzeniu ze standardowymi lekami podawanymi w mukowiscydozie, takimi jak antybiotyki, leki rozszerzające oskrzela, enzymy trzustkowe, witaminy, kortykosteroidy podawane wziewnie lub ogólnie oraz leki przeciwbólne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dornazy alfa u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży oraz rozwój zarodka i płodu (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu leczniczego kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

W przypadku stosowania dornazy alfa u ludzi, zgodnie z zaleconym dawkowaniem, lek wchłania się jedynie w minimalnym stopniu. Dlatego nie należy się spodziewać mierzalnych stężeń dornazy alfa w mleku matki. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania dornazy alfa u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 5.2 i punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pulmozyme nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Dane dotyczące działań niepożądanych obejmują zarówno te, które wystąpiły w trakcie badań klinicznych, jak i po wprowadzeniu produktu leczniczego Pulmozyme do obrotu, stosowanego w zalecanych dawkach.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Pulmozyme występują rzadko (<1/1000). W większości przypadków są one łagodne i przemijające oraz nie wymagają zmian w schemacie dawkowania produktu leczniczego Pulmozyme.

Zaburzenia oka:

Zapalenie spojówek.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Dysfonia, duszność, zapalenie gardła, zapalenie krtani, zapalenie błony śluzowej nosa (wszystkie pochodzenia nieinfekcyjnego).

Badania diagnostyczne:

Pogorszenie wyników testów oceniających czynność płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Niestrawność.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Wysypka, pokrzywka.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Ból w klatce piersiowej (pochodzenia opłucnowego, pochodzenia niesercowego), gorączka.

Pacjenci, u których po zastosowaniu leku Pulmozyme wystąpiły działania niepożądane podobne do objawów występujących w przebiegu mukowiscydozy, mogą z reguły kontynuować stosowanie produktu leczniczego Pulmozyme, na co wskazuje wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badania kliniczne z produktem leczniczym Pulmozyme.

W czasie prowadzenia badań klinicznych, u nielicznych pacjentów wystąpiły działania niepożądane, które doprowadziły do całkowitego przerwania podawania dornazy alfa, a wskaźnik przerywania leczenia był zbliżony dla placebo (2%) i dla dornazy alfa (3%).

W początkowym okresie leczenia dornazą alfa, podobnie jak w przypadku stosowania innych aerozoli, czynność płuc może pogorszyć się i ilość płwociny może się zwiększyć.

U mniej niż 5% pacjentów leczonych dornazą alfa dochodziło do wytwarzania przeciwciał przeciwko niej przeciwciał, ale u żadnego z pacjentów nie stwierdzono przeciwciał IgE przeciwko dornazie alfa. Poprawa w testach czynności płuc występowała nawet po pojawieniu się przeciwciał przeciwko dornazie alfa.

Porównywano bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Pulmozyme w codziennej inhalacji przez 2 tygodnie w grupie 65 pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 5 lat i 33 pacjentów w wieku od 5 do 10 lat. Liczba pacjentów zgłaszających kaszel jako działanie niepożądane była wyższa w młodszej grupie wiekowej w porównaniu do starszej grupy wiekowej (29/65, 45% w porównaniu do 10/33, 30%), podobnie jak liczba pacjentów zgłaszających kaszel o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (24/65, 37% w porównaniu do 6/33, 18%). Inne działania niepożądane miały zazwyczaj nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Liczba pacjentów zgłaszających zapalenie błony śluzowej nosa była również wyższa w młodszej grupie wiekowej (23/65, 35% w porównaniu do 9/33, 27%), tak jak i liczba pacjentów zgłaszających wysypkę (4/65, 6% w porównaniu do 0/33). Rodzaj działań niepożądanych był podobny do stwierdzanego w badaniach z produktem leczniczym Pulmozyme, w których brała udział większa liczba pacjentów.

Spontaniczne zgłoszenia z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i prospektywnie zbierane dane dotyczące bezpieczeństwa z badań obserwacyjnych potwierdzają parametry bezpieczeństwa produktu leczniczego opisywane w badaniach klinicznych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ustalono, jakie są skutki przedawkowania produktu leczniczego Pulmozyme.

W badaniach klinicznych pacjenci z mukowiscydozą otrzymywali w inhalacjach do 20 mg produktu leczniczego Pulmozyme dwa razy na dobę (16 razy więcej niż zalecana dawka dobową) przez maksymalnie 6 dni i 10 mg dwa razy na dobę (8 razy więcej niż zalecana dawka) z przerwami (2 tygodnie podawania produktu leczniczego/2 tygodnie przerwy) przez 168 dni. Sześciu dorosłych pacjentów, którzy nie byli chorzy na mukowiscydozę, otrzymało pojedynczą dawkę dożylną dornazy alfa 125 µg/kg mc., a po upływie 7 dni 125 µg/kg mc. podskórnie przez dwa kolejne okresy trwające po 5 dni i nie wykryto u nich przeciwciał neutralizujących przeciw DNazie ani żadnej zmiany przeciwciał surowiczych przeciw podwójnej nici DNA. Wszystkie te dawki były dobrze tolerowane.

Nie obserwowano toksyczności ogólnoustrojowej produktu leczniczego Pulmozyme — nie powinna ona występować ze względu na mały stopień wchłaniania i krótki okres półtrwania dornazy alfa w surowicy. Z tego powodu w przypadku przedawkowania produktu leczniczego raczej nie powinno być konieczne leczenie ogólne (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki mukolityczne, kod ATC: R05 CB13

Mechanizm działania

Rekombinowana ludzka dezoksyrybonukleaza, wytwarzana przy użyciu metod inżynierii genetycznej, jest odpowiednikiem ludzkiego enzymu, który rozcina pozakomórkowe DNA.

Zaleganie lepkiej, ropnej wydzieliny w drogach oddechowych powoduje pogorszenie czynności płuc oraz zaostrzenie zakażenia. Wydzielina ropna zawiera bardzo duże stężenie pozakomórkowego DNA, w postaci włóknistych polianionów uwalnianych przez rozpadające się leukocyty, które gromadzą się w odpowiedzi na zakażenie. *In vitro* dornaza alfa hydrolizuje DNA zawarte w płwocinie i znacznie zmniejsza lepkość płwociny w mukowiscydozie.

Dane kliniczne

Oceniano stosowanie produktu leczniczego Pulmozyme u pacjentów z mukowiscydozą w różnym wieku, o różnej ciężkości zakażenia płuc. Większość badań było prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanych placebo, przy czym wszyscy pacjenci otrzymywali równocześnie inne leki uznane za konieczne przez lekarza.

Wyniki badań klinicznych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ustalono w podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach (Z0342/Z0343), w których pacjenci w wieku powyżej 5 lat z FVC ponad 40% wartości należnej otrzymywali produkt leczniczy Pulmozyme w dawce 2,5 mg raz lub dwa razy na dobę przez 24 tygodnie. Łącznie do tych badań przydzielono losowo 968 pacjentów (średnia wieku 19 lat) ze średnim początkowym FVC wynoszącym 78%.

W innym kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym badaniu (Z0713) oceniano wpływ produktu leczniczego Pulmozyme (2,5 mg raz na dobę przez 2 lata) na czynność płuc u młodych pacjentów (w wieku 6–11 lat) z minimalnymi objawami choroby płuc zdefiniowanej jako $FVC \geq 85\%$ wartości należnej. Do badania przydzielono losowo 474 pacjentów (średni wiek 8,4 lat) ze średnim początkowym FVC wynoszącym 102,3%.

Wyniki dotyczące głównych punktów końcowych przedstawiono w poniższych tabelach. W początkowym okresie leczenia produktem leczniczym Pulmozyme obserwowano istotne zwiększenie FEV_1 , które zmniejszało się w czasie, szczególnie po pierwszym roku leczenia, jednak różnica w porównaniu do placebo pozostała statystycznie istotna. Produkt leczniczy Pulmozyme zmniejszył o około 30% względne ryzyko zaostrzeń ze strony dróg oddechowych, wymagających pozajelitowego podawania antybiotyków. Zmniejszenie to nie korelowało z poprawą FEV_1 mierzonych w pierwszych tygodniach leczenia.

Badania Z0342/Z0343		Placebo N = 325	2,5 mg 1x/dobę N = 322	2,5 mg 2x/dobę N = 321
FEV ₁ (% wartości należnej)	Średnia zmiana % w stosunku do wartości początkowych			
	Dzień 8	- 0,5%	7,9%	9,0%
	Tydzień 24	0,1%	5,1%	3,6%
	Sumarycznie	0,0%	5,8%	5,6%
		p < 0,001		p < 0,001
% pacjentów z zaostrzeniami	powyżej 24 tygodni	43%	34%	33%
	Ryzyko względne (95% CI)		0,73 (0,57 – 0,94) p = 0,015	0,71 (0,55 – 0,91) p = 0,007

Badanie Z0713		Placebo N = 235	2,5 mg 1x/dobę N = 237
Spirometria	Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych (w Tygodniu 96)		
	FEV ₁ (% wartości należnej)	- 3,10	0,03 p = 0,008
	FVC (% wartości należnej)	- 2,88	- 2,23 p = 0,54
	FEF ₂₅₋₇₅ (% wartości należnej)	- 4,05	3,83 p = 0,0008
% pacjentów z zaostrzeniami	powyżej 96 tygodni	24%	17%
	Ryzyko względne (95% CI)		0,66 (0,44 - 0,996) p = 0,048

Podawanie produktu Pulmozyme w dawce 2,5 mg raz lub dwa razy na dobę za pomocą nebulizatora Hudson T Up-draft II z kompresorem Pulmo-Aide powodowało zmniejszenie częstości występowania pierwszego zaostrzenia ze strony dróg oddechowych (zakażenia wymagającego podawania pozajelitowych antybiotyków) i poprawę średniej FEV₁ w porównaniu do placebo, niezależnie od wieku lub wyjściowej wartości FVC.

Wyniki analizy danych post-hoc sugerują, że wpływ produktu leczniczego Pulmozyme na zaostrzenia ze strony dróg oddechowych u starszych pacjentów (>21 lat) może być mniejszy niż u młodszych pacjentów i że u starszych pacjentów może być wymagane dawkowanie dwa razy na dobę.

Odsetek starszych pacjentów, u których dochodzi do zaostrzenia po 24 tygodniach wynosił 44% dla placebo oraz 48% i 39% dla produktu leczniczego Pulmozyme 2,5 mg podawanego, odpowiednio, raz i dwa razy na dobę.

Również pacjenci z początkowym FVC > 85% mogą odnieść korzyści z dawkowania dwa razy na dobę (patrz tabela poniżej).

Częstość występowania pierwszego zakażenia dróg oddechowych wymagającego zastosowania pozajelitowych antybiotyków w kontrolowanym badaniu

	Placebo n = 325	2,5 mg 1x/dobę n = 322	2,5 mg 2x/dobę n = 321
Podgrupy według wieku i wyjściowej FVC	Placebo (n)	2,5 mg 1 x/dobę (n)	2,5 mg 2 x/dobę (n)
Wiek			
5-20 lat	42% (201)	25% (199)	28% (184)
21 lat i więcej	44% (124)	48% (123)	39% (137)
Wyjściowa FVC			
40%–85% wartości należnej	54% (194)	41% (201)	44% (203)
>85% wartości należnej	27% (131)	21% (121)	14% (118)

Stosowanie produktu powodowało również poprawę jakości życia ocenianą na podstawie zmiany punktacji objawów związanych z mukowiscydozą, liczby dni spędzonych w szpitalu, punktacji oceny duszności (raz na dobę), zmiany punktacji oceny samopoczucia (raz na dobę) i dni spędzonych w domu z powodu choroby (raz na dobę).

Pacjenci z FVC poniżej 40% wartości należnej

W podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu wykazano, że leczenie produktem Pulmozyme w dawce 2,5 mg raz na dobę przez 12 tygodni powodowało istotną poprawę FEV₁ i FVC w tej populacji pacjentów. Względne zwiększenie FEV₁ i FVC w porównaniu do wartości wyjściowej wynosiło odpowiednio 9,4% i 12,4% w grupie otrzymującej produkt Pulmozyme wobec 2,1% i 7,3% w grupie placebo (p < 0,01). W trakcie drugiego, podwójnie ślepego, kontrolowanego placebo badania trwającego 14 dni nie stwierdzono różnicy pomiędzy poszczególnymi rodzajami leczenia, jednak obserwowano ciągłą poprawę FEV₁ i FVC w trakcie sześciomiesięcznego okresu otwartego przedłużenia tego badania, gdy wszyscy pacjenci otrzymywali produkt Pulmozyme w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę.

W tej populacji nie wykryto zmiany ryzyka zaostrzeń ze strony płuc, a moc statystyczną wykrycia w podwójnie ślepy badaniu trwającym 12 tygodni jakiegokolwiek różnicy tego parametru oszacowano retrospektywnie na jedynie 40%.

Pacjenci w wieku poniżej 5 lat

Dane farmakokinetyczne wskazują na to, że podanie 2,5 mg produktu Pulmozyme za pomocą nebulizatora wielokrotnego użycia Pari Baby przy użyciu kompresora Proneb (= Pari Boy) powoduje dostarczenie DNazy w podobnym stężeniu do płuc pacjentów w wieku poniżej 5 lat, jak podanie go za pomocą nebulizatora Pari LC Plus z użyciem tego samego kompresora do płuc starszych dzieci z udowodnioną reakcją na podanie produktu Pulmozyme.

Bezpieczeństwo stosowania leku w tej populacji omówiono w punkcie 4.8. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących skuteczności leczenia u pacjentów w wieku poniżej 5 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Badania przeprowadzone u szczurów i naczelnych wykazały niewielki odsetek wchłaniania ogólnoustrojowego dornazy alfa po podaniu wziewnym, poniżej 15% u szczurów i poniżej 2% u naczelnych. Zgodnie z wynikami badań na zwierzętach, dornaza alfa podawana pacjentom w postaci aerozolu inhalacyjnego wykazuje niewielką ekspozycję ogólnoustrojową.

Wchłanianie dornazy alfa z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym u szczurów jest minimalne.

W warunkach fizjologicznych dezoksyrybonukleaza występuje w surowicy ludzkiej. Inhalacje do 40 mg dornazy alfa przez okres do 6 dni nie powodują znaczącego zwiększenia aktywności dezoksyrybonukleazy w surowicy powyżej fizjologicznych, endogennych wartości. Nie obserwowano stężeń dornazy alfa w surowicy większych niż 10 ng/ml. Po podaniu 2,5 mg dornazy alfa dwa razy na dobę przez 24 tygodnie, średnie stężenie dezoksyrybonukleazy w surowicy nie różniło się od średniego stężenia przed leczeniem wynoszącego $3,5 \pm 0,1$ ng/ml. Sugeruje to niewielkie wchłanianie ogólnoustrojowe czy nagromadzenie się w organizmie.

Dystrybucja

Badania przeprowadzone na szczurach i małpach wykazały, że po podaniu dożylnym dornaza alfa była szybko usuwana z surowicy. W tych badaniach początkowa objętość dystrybucji była zbliżona do objętości surowicy.

Po inhalacji 2,5 mg dornazy alfa u pacjentów z mukowiscydozą średnie stężenie dornazy alfa w płwocinie wynosiło około 3 $\mu\text{g/ml}$ w ciągu 15 minut od podania. Stężenie dornazy alfa w płwocinie szybko zmniejsza się po inhalacji.

Metabolizm

Przypuszcza się, że dornaza alfa jest metabolizowana przez proteazy obecne w płynach biologicznych.

Wydalanie

Badania na szczurach i małpach wykazały, że po podaniu dożylnym rhDNaza ulega szybkiemu usunięciu z surowicy. Badania przeprowadzone u ludzi dotyczące podawania leku dożylnie sugerują, że okres półtrwania w fazie eliminacji z surowicy wynosi 3–4 godziny.

Badania na szczurach wykazały, że po podaniu dornazy alfa w postaci inhalacji okres połowicznego rozpadu w płucach wynosił 11 godzin. U ludzi stężenie DNazy w płwocinie zmniejszało się do mniej niż połowy wartości stężeń wykrywanych bezpośrednio po podaniu leku w ciągu 2 godzin, jednak wpływ leku na właściwości reologiczne płwociny utrzymywał się przez ponad 12 godzin.

Populacja dzieci

Produkt leczniczy Pulmozyme był podawany w inhalacji, codziennie przez dwa tygodnie w dawce 2,5 mg 98 pacjentom w wieku od 3 miesięcy do 9 lat (65 pacjentów w wieku od 3 miesięcy do <5 lat, 33 pacjentów w wieku od 5 do 9 lat). W ciągu 90 minut po podaniu pierwszej dawki pobierano płyn z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (ang. bronchoalveolar lavage, BAL). U pacjentów, którzy nie byli w stanie wykazać, że są zdolni do wdychania lub wydychania przez usta w trakcie całego okresu leczenia, używano nebulizatora wielokrotnego użytku Pari Baby (w którym stosuje się maseczkę na twarz zamiast ustnika; 54/65, 83% młodszych i 2/33, 6% starszych pacjentów). Stężenia DNazy w BAL były wykrywalne u wszystkich pacjentów, jednak w szerokim zakresie, od 0,007 do 1,8 $\mu\text{g/ml}$. W ciągu średnio 14 dni leczenia stężenia DNazy w surowicy (średnia \pm standardowe odchylenie) zwiększyły się o $1,1 \pm 1,6$ ng/ml w grupie wiekowej od 3 miesięcy do <5 lat i o $0,8 \pm 1,2$ ng/ml w grupie wiekowej od 5 do 9 lat.

Gorączka występowała znacznie częściej w młodszej grupie wiekowej niż w starszej (odpowiednio 41% w porównaniu do 24%); gorączka jest znanym powikłaniem bronchoskopii.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnej rakotwórczości i toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniu przeprowadzonym na karmiących małpach cynomolgus, otrzymujących dożylnie duże dawki dornazy alfa (100 µg/kg w bolusie, następnie 80 µg/kg/godzinę przez 6 godzin), wykryto jej małe stężenia w mleku matki (<0,1% stężenia obserwowanego w surowicy małp cynomolgus).

W czterotygodniowym badaniu toksyczności podawania leku drogą wziewną u młodych szczurów podawanie leku rozpoczynano po 22 dniach od porodu, w dawkach 0, 51, 102 i 260 µg/kg/dobę do dolnych dróg oddechowych. Dornaza alfa była dobrze tolerowana i nie stwierdzano zmian w drogach oddechowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Wapnia chlorek dwuwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Pulmozyme jest niebuforowanym roztworem wodnym i nie należy go rozcieńczać ani mieszać z innymi lekami albo roztworami w komorze nebulizatora. Mieszanie produktu leczniczego Pulmozyme z innymi lekami lub roztworami może prowadzić do niepożądanych zmian strukturalnych i (lub) zmian czynnościowych w produkcie leczniczym Pulmozyme, albo w podawanych jednocześnie składnikach.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze 2°C–8°C (w lodówce).

Ampułki przechowywać w torebkach z folii, w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Jednorazowa, krótkotrwała ekspozycja na podwyższoną temperaturę (do 24 godzin w temperaturze nie wyższej niż 30°C) nie wpływa na trwałość produktu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z LDPE (w torbie aluminiowej po 6 szt.) w tekturowym pudełku.
Każda ampłka zawiera 2,5 ml roztworu do nebulizacji.

Wielkość opakowania: 30 ampulek po 2,5 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zawartość jednej ampułki (2,5 mg, czyli 2500 U) do jednorazowego podania, zawierającej jałowy roztwór produktu leczniczego Pulmozyme do inhalacji, należy wdychać raz na dobę z zastosowaniem odpowiedniego typu nebulizatora.

- Produktu leczniczego Pulmozyme nie należy mieszać z innymi lekami ani z roztworami w komorze nebulizatora (patrz punkt 6.2).
- Całą zawartość pojedynczej ampułki należy umieścić w komorze nebulizatora, takiego jak: Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, Respirgard/Pulmo-Aide lub Acorn II/Pulmo-Aide.
- Pulmozyme może być stosowany także w nebulizatorze do wielokrotnego użycia, np. Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy lub Master, Pari Baby, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50 lub MobilAire lub Porta-Neb.
- Można zastosować nebulizator Pari eRAPID – elektroniczny nebulizator powszechnego użytku, w którym zastosowano technologię wibrującej membrany.
- Pacjenci, którzy nie mogą wdychać lub wydychać przez usta w trakcie całego okresu nebulizacji, mogą stosować lek za pomocą nebulizatora Pari Baby ze ściśle dopasowaną maseczką na twarz.
- Nebulizatory ultradźwiękowe mogą być nieodpowiednie do inhalacji produktu leczniczego Pulmozyme, ponieważ mogą inaktywować lek lub wytwarzać aerozol o nieprawidłowych właściwościach.
- Należy stosować się do zaleceń producenta nebulizatorów i kompresorów dotyczących stosowania i konserwacji tych urządzeń.
- Zabezpieczenie aerozolu nie jest konieczne.
- Ampułki z produktem leczniczym Pulmozyme przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 28
02-672 Warszawa, Polska
Tel. +48 22 345 1888
Fax +48 22 345 1874

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3758

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 grudnia 1995 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 grudnia 2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1 stycznia 2023

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pulmozyme, 1 mg/ml, roztwór do nebulizacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Dornasum alfa

Każda ampułka zawiera 2 500 U (2,5 mg) dornazy alfa (rh DNaza) w 2,5 ml roztworu, co odpowiada stężeniu 1 000 U/ml (1 mg/ml; 1 jednostka Genentech/ml = 1 µg/ml).

Dornaza alfa jest to fosforylowane i glikozylowane, rekombinowane białko ludzkiej dezoksyrybonukleazy 1.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do nebulizacji.

Jałowy, klarowny i bezbarwny lub lekko żółty roztwór wodny o pH 6,3.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Pulmozyme jest wskazany w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z wartościami FVC (ang. forced vital capacity - natężona pojemność życiowa) powyżej 40% normy w celu poprawy czynności płuc.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 2 500 U (2,5 mg) dezoksyrybonukleazy 1 w postaci inhalacji, raz na dobę. Inhalacje nierozcieńczonej zawartości jednej ampułki (2,5 ml roztworu) należy wykonywać przy użyciu zalecanego nebulizatora (patrz punkt 6.6).

U niektórych pacjentów w wieku powyżej 21 lat lepsze rezultaty osiągnęto podczas stosowania produktu leczniczego dwa razy na dobę.

U większości pacjentów uzyskuje się najlepsze działanie podczas regularnego, codziennego stosowania produktu leczniczego Pulmozyme. Badania, w których dornaza alfa była podawana w sposób przerywany wykazały, że uzyskana poprawa czynności płuc szybko zanika po odstawieniu produktu leczniczego. Z tego powodu pacjenci powinni przyjmować produkt leczniczy codziennie.

Pacjenci powinni znajdować się pod regularną opieką lekarską, obejmującą standardową fizykoterapię.

U pacjentów, u których doszło do zaostrzenia zakażenia układu oddechowego, podawanie produktu leczniczego Pulmozyme może być kontynuowane.

Dotychczas nie ustalono profilu bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów, u których FVC wynosi 40% poniżej normy.

Stosowanie u dzieci

Ilość danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Pulmozyme u dzieci w wieku poniżej 5 lat jest ograniczona.

Decyzja o włączeniu do leczenia produktu leczniczego Pulmozyme u dzieci poniżej 5 lat powinna być podjęta przez ośrodek wyspecjalizowany w leczeniu mukowiscydozy, a terapia prowadzona pod ścisłym nadzorem.

Sposób podawania

Należy zainhalować nierozcieńczoną zawartość jednej ampułki (2,5 ml roztworu) przy użyciu zalecanego inhalatora (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu poprawy identyfikacji stosowania biologicznych produktów leczniczych należy jednoznacznie zapisać nazwę handlową oraz numer serii stosowanego leku w dokumentacji medycznej pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pulmozyme może być stosowany w skojarzeniu ze standardowymi lekami podawanymi w mukowiscydozie, takimi jak antybiotyki, leki rozszerzające oskrzela, enzymy trzustkowe, witaminy, kortykosteroidy podawane wziewnie lub ogólnie oraz leki przeciwbólne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dornazy alfa u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży oraz rozwój zarodka i płodu (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu leczniczego kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

W przypadku stosowania dornazy alfa u ludzi, zgodnie z zaleconym dawkowaniem, lek wchłania się jedynie w minimalnym stopniu. Dlatego nie należy się spodziewać mierzalnych stężeń dornazy alfa w mleku matki. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania dornazy alfa u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 5.2 i punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pulmozyme nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Dane dotyczące działań niepożądanych obejmują zarówno te, które wystąpiły w trakcie badań klinicznych, jak i po wprowadzeniu produktu leczniczego Pulmozyme do obrotu, stosowanego w zalecanych dawkach.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Pulmozyme występują rzadko (<1/1000). W większości przypadków są one łagodne i przemijające oraz nie wymagają zmian w schemacie dawkowania produktu leczniczego Pulmozyme.

Zaburzenia oka:

Zapalenie spojówek.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Dysfonia, duszność, zapalenie gardła, zapalenie krtani, zapalenie błony śluzowej nosa (wszystkie pochodzenia nieinfekcyjnego).

Badania diagnostyczne:

Pogorszenie wyników testów oceniających czynność płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Niestrawność.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Wysypka, pokrzywka.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Ból w klatce piersiowej (pochodzenia opłucnowego, pochodzenia niesercowego), gorączka.

Pacjenci, u których po zastosowaniu leku Pulmozyme wystąpiły działania niepożądane podobne do objawów występujących w przebiegu mukowiscydozy, mogą z reguły kontynuować stosowanie produktu leczniczego Pulmozyme, na co wskazuje wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badania kliniczne z produktem leczniczym Pulmozyme.

W czasie prowadzenia badań klinicznych, u nielicznych pacjentów wystąpiły działania niepożądane, które doprowadziły do całkowitego przerwania podawania dornazy alfa, a wskaźnik przerywania leczenia był zbliżony dla placebo (2%) i dla dornazy alfa (3%).

W początkowym okresie leczenia dornazą alfa, podobnie jak w przypadku stosowania innych aerozoli, czynność płuc może pogorszyć się i ilość płwociny może się zwiększyć.

U mniej niż 5% pacjentów leczonych dornazą alfa dochodziło do wytwarzania przeciwciał przeciwko niej, ale u żadnego z pacjentów nie stwierdzono przeciwciał IgE przeciwko dornazie alfa. Poprawa w testach czynności płuc występowała nawet po pojawieniu się przeciwciał przeciwko dornazie alfa.

Porównywano bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Pulmozyme w codziennej inhalacji przez 2 tygodnie w grupie 65 pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 5 lat i 33 pacjentów w wieku od 5 do 10 lat. Liczba pacjentów zgłaszających kaszel jako działanie niepożądane była wyższa w młodszej grupie wiekowej w porównaniu do starszej grupy wiekowej (29/65, 45% w porównaniu do 10/33, 30%), podobnie jak liczba pacjentów zgłaszających kaszel o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (24/65, 37% w porównaniu do 6/33, 18%). Inne działania niepożądane miały zazwyczaj nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Liczba pacjentów zgłaszających zapalenie błony śluzowej nosa była również wyższa w młodszej grupie wiekowej (23/65, 35% w porównaniu do 9/33, 27%), tak jak i liczba pacjentów zgłaszających wysypkę (4/65, 6% w porównaniu do 0/33). Rodzaj działań niepożądanych był podobny do stwierdzanego w badaniach z produktem leczniczym Pulmozyme, w których brała udział większa liczba pacjentów.

Spontaniczne zgłoszenia z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i prospektywnie zbierane dane dotyczące bezpieczeństwa z badań obserwacyjnych potwierdzają parametry bezpieczeństwa produktu leczniczego opisywane w badaniach klinicznych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ustalono, jakie są skutki przedawkowania produktu leczniczego Pulmozyme.

W badaniach klinicznych pacjenci z mukowiscydozą otrzymywali w inhalacjach do 20 mg produktu leczniczego Pulmozyme dwa razy na dobę (16 razy więcej niż zalecana dawka dobową) przez maksymalnie 6 dni i 10 mg dwa razy na dobę (8 razy więcej niż zalecana dawka) z przerwami (2 tygodnie podawania produktu leczniczego/2 tygodnie przerwy) przez 168 dni. Sześciu dorosłych pacjentów, którzy nie byli chorzy na mukowiscydozę, otrzymało pojedynczą dawkę dożylną dornazy alfa 125 µg/kg mc., a po upływie 7 dni 125 µg/kg mc. podskórnie przez dwa kolejne okresy trwające po 5 dni i nie wykryto u nich przeciwciał neutralizujących przeciw DNazie ani żadnej zmiany przeciwciał surowiczych przeciw podwójnej nici DNA. Wszystkie te dawki były dobrze tolerowane.

Nie obserwowano toksyczności ogólnoustrojowej produktu leczniczego Pulmozyme — nie powinna ona występować ze względu na mały stopień wchłaniania i krótki okres półtrwania dornazy alfa w surowicy. Z tego powodu w przypadku przedawkowania produktu leczniczego raczej nie powinno być konieczne leczenie ogólne (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki mukolityczne, kod ATC: R05 CB13

Mechanizm działania

Rekombinowana ludzka dezoksyrybonukleaza, wytwarzana przy użyciu metod inżynierii genetycznej, jest odpowiednikiem ludzkiego enzymu, który rozcina pozakomórkowe DNA.

Zaleganie lepkiej, ropnej wydzieliny w drogach oddechowych powoduje pogorszenie czynności płuc oraz zaostrzenie zakażenia. Wydzielina ropna zawiera bardzo duże stężenie pozakomórkowego DNA, w postaci włóknistych polianionów uwalnianych przez rozpadające się leukocyty, które gromadzą się w odpowiedzi na zakażenie. *In vitro* dornaza alfa hydrolizuje DNA zawarte w płwocinie i znacznie zmniejsza lepkość płwociny w mukowiscydozie.

Dane kliniczne

Oceniano stosowanie produktu leczniczego Pulmozyme u pacjentów z mukowiscydozą w różnym wieku, o różnej ciężkości zakażenia płuc. Większość badań było prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanych placebo, przy czym wszyscy pacjenci otrzymywali równocześnie inne leki uznane za konieczne przez lekarza.

Wyniki badań klinicznych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ustalono w podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach (Z0342/Z0343), w których pacjenci w wieku powyżej 5 lat z FVC ponad 40% wartości należnej otrzymywali produkt leczniczy Pulmozyme w dawce 2,5 mg raz lub dwa razy na dobę przez 24 tygodnie. Łącznie do tych badań przydzielono losowo 968 pacjentów (średnia wieku 19 lat) ze średnim początkowym FVC wynoszącym 78%.

W innym kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym badaniu (Z0713) oceniano wpływ produktu leczniczego Pulmozyme (2,5 mg raz na dobę przez 2 lata) na czynność płuc u młodych pacjentów (w wieku 6–11 lat) z minimalnymi objawami choroby płuc zdefiniowanej jako $FVC \geq 85\%$ wartości należnej. Do badania przydzielono losowo 474 pacjentów (średni wiek 8,4 lat) ze średnim początkowym FVC wynoszącym 102,3%.

Wyniki dotyczące głównych punktów końcowych przedstawiono w poniższych tabelach. W początkowym okresie leczenia produktem leczniczym Pulmozyme obserwowano istotne zwiększenie FEV_1 , które zmniejszało się w czasie, szczególnie po pierwszym roku leczenia, jednak różnica w porównaniu do placebo pozostała statystycznie istotna. Produkt leczniczy Pulmozyme zmniejszył o około 30% względne ryzyko zaostrzeń ze strony dróg oddechowych, wymagających pozajelitowego podawania antybiotyków. Zmniejszenie to nie korelowało z poprawą FEV_1 mierzonych w pierwszych tygodniach leczenia.

Badania Z0342/Z0343		Placebo N = 325	2,5 mg 1x/dobę N = 322	2,5 mg 2x/dobę N = 321
FEV ₁ (% wartości należnej)	Średnia zmiana % w stosunku do wartości początkowych			
	Dzień 8	- 0,5%	7,9%	9,0%
	Tydzień 24	0,1%	5,1%	3,6%
	Sumarycznie	0,0%	5,8%	5,6%
		p < 0,001		p < 0,001
% pacjentów z zaostrzeniami	powyżej 24 tygodni	43%	34%	33%
	Ryzyko względne (95% CI)		0,73 (0,57 – 0,94) p = 0,015	0,71 (0,55 – 0,91) p = 0,007

Badanie Z0713		Placebo N = 235	2,5 mg 1x/dobę N = 237
Spirometria	Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych (w Tygodniu 96)		
	FEV ₁ (% wartości należnej)	- 3,10	0,03 p = 0,008
	FVC (% wartości należnej)	- 2,88	- 2,23 p = 0,54
	FEF ₂₅₋₇₅ (% wartości należnej)	- 4,05	3,83 p = 0,0008
% pacjentów z zaostrzeniami	powyżej 96 tygodni	24%	17%
	Ryzyko względne (95% CI)		0,66 (0,44 - 0,996) p = 0,048

Podawanie produktu Pulmozyme w dawce 2,5 mg raz lub dwa razy na dobę za pomocą nebulizatora Hudson T Up-draft II z kompresorem Pulmo-Aide powodowało zmniejszenie częstości występowania pierwszego zaostrzenia ze strony dróg oddechowych (zakażenia wymagającego podawania pozajelitowych antybiotyków) i poprawę średniej FEV₁ w porównaniu do placebo, niezależnie od wieku lub wyjściowej wartości FVC.

Wyniki analizy danych post-hoc sugerują, że wpływ produktu leczniczego Pulmozyme na zaostrzenia ze strony dróg oddechowych u starszych pacjentów (>21 lat) może być mniejszy niż u młodszych pacjentów i że u starszych pacjentów może być wymagane dawkowanie dwa razy na dobę.

Odsetek starszych pacjentów, u których dochodzi do zaostrzenia po 24 tygodniach wynosił 44% dla placebo oraz 48% i 39% dla produktu leczniczego Pulmozyme 2,5 mg podawanego, odpowiednio, raz i dwa razy na dobę.

Również pacjenci z początkowym FVC > 85% mogą odnieść korzyści z dawkowania dwa razy na dobę (patrz tabela poniżej).

Częstość występowania pierwszego zakażenia dróg oddechowych wymagającego zastosowania pozajelitowych antybiotyków w kontrolowanym badaniu

	Placebo n = 325	2,5 mg 1x/dobę n = 322	2,5 mg 2x/dobę n = 321
Podgrupy według wieku i wyjściowej FVC	Placebo (n)	2,5 mg 1 x/dobę (n)	2,5 mg 2 x/dobę (n)
Wiek			
5-20 lat	42% (201)	25% (199)	28% (184)
21 lat i więcej	44% (124)	48% (123)	39% (137)
Wyjściowa FVC			
40%–85% wartości należnej	54% (194)	41% (201)	44% (203)
>85% wartości należnej	27% (131)	21% (121)	14% (118)

Stosowanie produktu powodowało również poprawę jakości życia ocenianą na podstawie zmiany punktacji objawów związanych z mukowiscydozą, liczby dni spędzonych w szpitalu, punktacji oceny duszności (raz na dobę), zmiany punktacji oceny samopoczucia (raz na dobę) i dni spędzonych w domu z powodu choroby (raz na dobę).

Pacjenci z FVC poniżej 40% wartości należnej

W podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu wykazano, że leczenie produktem Pulmozyme w dawce 2,5 mg raz na dobę przez 12 tygodni powodowało istotną poprawę FEV₁ i FVC w tej populacji pacjentów. Względne zwiększenie FEV₁ i FVC w porównaniu do wartości wyjściowej wynosiło odpowiednio 9,4% i 12,4% w grupie otrzymującej produkt Pulmozyme wobec 2,1% i 7,3% w grupie placebo (p < 0,01). W trakcie drugiego, podwójnie ślepego, kontrolowanego placebo badania trwającego 14 dni nie stwierdzono różnicy pomiędzy poszczególnymi rodzajami leczenia, jednak obserwowano ciągłą poprawę FEV₁ i FVC w trakcie sześciomiesięcznego okresu otwartego przedłużenia tego badania, gdy wszyscy pacjenci otrzymywali produkt Pulmozyme w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę.

W tej populacji nie wykryto zmiany ryzyka zaostrzeń ze strony płuc, a moc statystyczną wykrycia w podwójnie ślepy badaniu trwającym 12 tygodni jakiegokolwiek różnicy tego parametru oszacowano retrospektywnie na jedynie 40%.

Pacjenci w wieku poniżej 5 lat

Dane farmakokinetyczne wskazują na to, że podanie 2,5 mg produktu Pulmozyme za pomocą nebulizatora wielokrotnego użycia Pari Baby przy użyciu kompresora Proneb (= Pari Boy) powoduje dostarczenie DNazy w podobnym stężeniu do płuc pacjentów w wieku poniżej 5 lat, jak podanie go za pomocą nebulizatora Pari LC Plus z użyciem tego samego kompresora do płuc starszych dzieci z udowodnioną reakcją na podanie produktu Pulmozyme.

Bezpieczeństwo stosowania leku w tej populacji omówiono w punkcie 4.8. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących skuteczności leczenia u pacjentów w wieku poniżej 5 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Badania przeprowadzone u szczurów i naczelnych wykazały niewielki odsetek wchłaniania ogólnoustrojowego dornazy alfa po podaniu wziewnym, poniżej 15% u szczurów i poniżej 2% u naczelnych. Zgodnie z wynikami badań na zwierzętach, dornaza alfa podawana pacjentom w postaci aerozolu inhalacyjnego wykazuje niewielką ekspozycję ogólnoustrojową.

Wchłanianie dornazy alfa z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym u szczurów jest minimalne.

W warunkach fizjologicznych dezoksyrybonukleaza występuje w surowicy ludzkiej. Inhalacje do 40 mg dornazy alfa przez okres do 6 dni nie powodują znaczącego zwiększenia aktywności dezoksyrybonukleazy w surowicy powyżej fizjologicznych, endogennych wartości. Nie obserwowano stężeń dornazy alfa w surowicy większych niż 10 ng/ml. Po podaniu 2,5 mg dornazy alfa dwa razy na dobę przez 24 tygodnie, średnie stężenie dezoksyrybonukleazy w surowicy nie różniło się od średniego stężenia przed leczeniem wynoszącego $3,5 \pm 0,1$ ng/ml. Sugeruje to niewielkie wchłanianie ogólnoustrojowe czy nagromadzenie się w organizmie.

Dystrybucja

Badania przeprowadzone na szczurach i małpach wykazały, że po podaniu dożylnym dornaza alfa była szybko usuwana z surowicy. W tych badaniach początkowa objętość dystrybucji była zbliżona do objętości surowicy.

Po inhalacji 2,5 mg dornazy alfa u pacjentów z mukowiscydozą średnie stężenie dornazy alfa w płwocinie wynosiło około 3 µg/ml w ciągu 15 minut od podania. Stężenie dornazy alfa w płwocinie szybko zmniejsza się po inhalacji.

Metabolizm

Przypuszcza się, że dornaza alfa jest metabolizowana przez proteazy obecne w płynach biologicznych.

Wydalanie

Badania na szczurach i małpach wykazały, że po podaniu dożylnym rhDNaza ulega szybkiemu usunięciu z surowicy. Badania przeprowadzone u ludzi dotyczące podawania leku dożylnie sugerują, że okres półtrwania w fazie eliminacji z surowicy wynosi 3–4 godziny.

Badania na szczurach wykazały, że po podaniu dornazy alfa w postaci inhalacji okres połowicznego rozpadu w płucach wynosił 11 godzin. U ludzi stężenie DNazy w płwocinie zmniejszało się do mniej niż połowy wartości stężeń wykrywanych bezpośrednio po podaniu leku w ciągu 2 godzin, jednak wpływ leku na właściwości reologiczne płwociny utrzymywał się przez ponad 12 godzin.

Populacja dzieci

Produkt leczniczy Pulmozyme był podawany w inhalacji, codziennie przez dwa tygodnie w dawce 2,5 mg 98 pacjentom w wieku od 3 miesięcy do 9 lat (65 pacjentów w wieku od 3 miesięcy do <5 lat, 33 pacjentów w wieku od 5 do 9 lat). W ciągu 90 minut po podaniu pierwszej dawki pobierano płyn z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (ang. bronchoalveolar lavage, BAL). U pacjentów, którzy nie byli w stanie wykazać, że są zdolni do wdychania lub wydychania przez usta w trakcie całego okresu leczenia, używano nebulizatora wielokrotnego użytku Pari Baby (w którym stosuje się maseczkę na twarz zamiast ustnika; 54/65, 83% młodszych i 2/33, 6% starszych pacjentów). Stężenia DNazy w BAL były wykrywalne u wszystkich pacjentów, jednak w szerokim zakresie, od 0,007 do 1,8 µg/ml. W ciągu średnio 14 dni leczenia stężenia DNazy w surowicy (średnia ± standardowe odchylenie) zwiększyły się o $1,1 \pm 1,6$ ng/ml w grupie wiekowej od 3 miesięcy do <5 lat i o $0,8 \pm 1,2$ ng/ml w grupie wiekowej od 5 do 9 lat.

Gorączka występowała znacznie częściej w młodszej grupie wiekowej niż w starszej (odpowiednio 41% w porównaniu do 24%); gorączka jest znanym powikłaniem bronchoskopii.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnej rakotwórczości i toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniu przeprowadzonym na karmiących małpach cynomolgus, otrzymujących dożylnie duże dawki dornazy alfa (100 µg/kg w bolusie, następnie 80 µg/kg/godzinę przez 6 godzin), wykryto jej małe stężenia w mleku matki (<0,1% stężenia obserwowanego w surowicy małp cynomolgus).

W czterotygodniowym badaniu toksyczności podawania leku drogą wziewną u młodych szczurów podawanie leku rozpoczynano po 22 dniach od porodu, w dawkach 0, 51, 102 i 260 µg/kg/dobę do dolnych dróg oddechowych. Dornaza alfa była dobrze tolerowana i nie stwierdzano zmian w drogach oddechowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Wapnia chlorek dwuwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Pulmozyme jest niebuforowanym roztworem wodnym i nie należy go rozcieńczać ani mieszać z innymi lekami albo roztworami w komorze nebulizatora. Mieszanie produktu leczniczego Pulmozyme z innymi lekami lub roztworami może prowadzić do niepożądanych zmian strukturalnych i (lub) zmian czynnościowych w produkcie leczniczym Pulmozyme, albo w podawanych jednocześnie składnikach.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze 2°C–8°C (w lodówce).

Ampułki przechowywać w torebkach z folii, w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Jednorazowa, krótkotrwała ekspozycja na podwyższoną temperaturę (do 24 godzin w temperaturze nie wyższej niż 30°C) nie wpływa na trwałość produktu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z LDPE (w torbie aluminiowej po 6 szt.) w tekturowym pudełku.

Każda ampłka zawiera 2,5 ml roztworu do nebulizacji.

Wielkość opakowania: 30 ampulek po 2,5 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zawartość jednej ampułki (2,5 mg, czyli 2500 U) do jednorazowego podania, zawierającej jałowy roztwór produktu leczniczego Pulmozyme do inhalacji, należy wdychać raz na dobę z zastosowaniem odpowiedniego typu nebulizatora.

- Produktu leczniczego Pulmozyme nie należy mieszać z innymi lekami ani z roztworami w komorze nebulizatora (patrz punkt 6.2).
- Całą zawartość pojedynczej ampułki należy umieścić w komorze nebulizatora, takiego jak: Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, Respirgard/Pulmo-Aide lub Acorn II/Pulmo-Aide.
- Pulmozyme może być stosowany także w nebulizatorze do wielokrotnego użycia, np. Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy lub Master, Pari Baby, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50 lub MobilAire lub Porta-Neb.
- Można zastosować nebulizator Pari eRAPID – elektroniczny nebulizator powszechnego użytku, w którym zastosowano technologię wibrującej membrany.
- Pacjenci, którzy nie mogą wdychać lub wydychać przez usta w trakcie całego okresu nebulizacji, mogą stosować lek za pomocą nebulizatora Pari Baby ze ściśle dopasowaną maseczką na twarz.
- Nebulizatory ultradźwiękowe mogą być nieodpowiednie do inhalacji produktu leczniczego Pulmozyme, ponieważ mogą inaktywować lek lub wytwarzać aerozol o nieprawidłowych właściwościach.
- Należy stosować się do zaleceń producenta nebulizatorów i kompresorów dotyczących stosowania i konserwacji tych urządzeń.
- Zabezpieczenie aerozolu nie jest konieczne.
- Ampułki z produktem leczniczym Pulmozyme przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 28
02-672 Warszawa, Polska
Tel. +48 22 345 1888
Fax +48 22 345 1874

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3758

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 grudnia 1995 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 grudnia 2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1 stycznia 2023