

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Pulmozyme 1 mg/ml (2500 E/2,5 ml), lösning för nebulisator.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ampull innehåller 2500 E (motsvarande 2,5 mg) dornas alfa* per 2,5 ml vilket motsvarar 1000 E/ml eller 1 mg/ml**.

*fosforylerat och glykosylerat protein - humant deoxyribonukleas 1 - producerat genom rekombinant DNA-teknologi i ovariecellinje CHO A14. 16-1 MSB #757 från kinesisk hamster.

**1 Genentech enhet/ml = 1 µg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Lösning för nebulisator. Klar, färglös till svagt gulaktig lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av cystisk fibros hos patienter med forcerad vitalkapacitet (FVC) över 40% och som är äldre än 5 år för att förbättra lungfunktionen.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

2,5 mg (motsvarande 2500 E) deoxyribonukleas I som inhalation en gång dagligen.

Några patienter över 21 års ålder kan ha nytta av en dos 2 gånger dagligen.

De flesta patienter erhåller optimal nytta vid kontinuerlig daglig behandling med Pulmozyme. I studier där Pulmozyme givits intermittent har förbättringen av lungfunktionen sjunkit när behandlingen avbrutits. Därför skall patienter ordinerats att ta läkemedlet varje dag utan uppehåll.

Patienten skall fortsätta sin standardbehandling inklusive andningsgymnastik vid behandling med Pulmozyme.

Patienter som får en luftvägsinfektion under pågående Pulmozyme-behandling kan fortsätta denna utan risk.

Säkerhet och effekt har ännu ej visats hos patienter med forcerad vitalkapacitet mindre än 40%.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt har ännu ej visats för patienter yngre än 5 år.

Administreringssätt

Innehållet i en dosampull (2,5 ml inhalationsvätska) inhaleras utspädd med hjälp av rekommenderat nebulisatorsystem (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet av PULMOZYME: För att förbättra spårbarheten av Pulmozyme bör produktnamnet på det administrerade dornas alfa och batchnumret tydligt noteras i patientens journal.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Pulmozyme kan på ett effektivt och säkert sätt användas tillsammans med standard-behandlingar vid cystisk fibros såsom antibiotika, bronkdilaterare, pankreasenzymer, vitaminer, kortikosteroider för inhalation och systemiskt bruk samt analgetika.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten vid dornas alfa-behandling har ej undersökts hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på en direkt eller indirekt skadlig effekt med avseende på graviditet eller fosterutveckling (se avsnitt 5.3). Försiktighet skall iakttas vid förskrivning av dornas alfa till gravida kvinnor.

Amning

När dornas alfa administreras till människa enligt doseringsrekommendationen är den systemiska absorptionen minimal och därför kan inga mätbara koncentrationer av dornas alfa förväntas i modersmjölk. Trots detta skall försiktighet iakttas när dornase alfa administreras till ammande kvinnor, se avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pulmozyme har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningsdata reflekterar kliniska prövningar och erfarenhet efter godkännandet vid användning av Pulmozyme i rekommenderade doser.

Biverkningar som hänför sig till Pulmozyme är sällsynta (<1/1000). I de flesta fall är biverkningarna milda och övergående till sin natur och kräver ingen dosjustering av Pulmozyme.

Ögon:

Konjunktivit.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Dysfoni, dyspné, faryngit, laryngit, rinit (alla icke-infektlösa).

Magtarmkanalen:

Dyspepsi.

Hud och subkutan vävnad:

Hudutslag, urtikaria.

Allmänna symtom:

Bröstmärta (pleuritisk/icke-kardiell), pyrexia.

Undersökningar:

Försämrat lungfunktionstest.

Patienter som upplever typiska cystisk fibros-biverkningar kan, i allmänhet, på ett säkert sätt fortsätta att använda Pulmozyme, vilket styrks av den höga andelen patienter som slutför kliniska prövningar med Pulmozyme.

I kliniska prövningar upplevde få patienter biverkningar som ledde till permanent avbrott i dornas alfa-behandlingen. Frekvensen för avbrytandet var jämförbar mellan placebo (2%) och dornas alfa (3%).

Som med andra aerosoler, kan lungfunktionen minska och upphostningen av slem öka när dornas alfa-behandling påbörjas.

Mindre än 5% av patienterna behandlade med dornas alfa har utvecklat antikroppar mot dornas alfa och ingen av dessa patienter har utvecklat IgE-antikroppar mot dornas alfa. Förbättring i lungfunktionstest har fortfarande skett efter utveckling av antikroppar mot dornas alfa.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Effekten av överdosering med Pulmozyme har inte studerats. I kliniska studier har patienter med cystisk fibros inhaledat upp till 20 mg Pulmozyme två gånger dagligen (16 gånger rekommenderad daglig dos) i upp till 6 dagar och 10 mg två gånger dagligen (8 gånger rekommenderad dos) intermittent (2 veckor med/2 veckor utan läkemedel) i 168 dagar. Sex vuxna icke cystisk fibros-patienter fick en enkeldos intravenöst på 125 µg/kg av dornas alfa, följt av 125 µg/kg subkutan 7 dagar senare i två 5-dagarsperioder i följd, utan att varken

neutraliserande antikroppar till DNAs eller någon förändring av antikroppar i serum mot dubbelsträngad DNA detekterades. Alla dessa doser tolererades väl.

Systemisk toxicitet av Pulmozyme har inte observerats och är inte förväntad till följd av den låga absorptionen och korta halveringstiden av dornas alfa i serum. Systemisk behandling vid överdosering är därför sannolikt inte nödvändig (se avsnitt 5.2).

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andningsorganen, ATC-kod: R05CB13.

Verkningsmekanism

Rekombinant humant DNAs är en genetiskt framställd variant av det naturligt förekommande humana enzymet som spjälkar extracellulärt DNA.

Retention av visköst purulent slem i luftvägarna medför både nedsatt lungfunktion och försämring av infektion. Purulent slem innehåller mycket höga koncentrationer extracellulärt DNA, en viskös polyanjon som bildas från degenererade leukocyter vilka ackumuleras som svar på infektion. DNA i slem hydrolyseras *in vitro* av dornas alfa och slemmets viskoelasticitet minskar kraftigt.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet studerades i dubbelblinda, placebokontrollerade studier (Z0342/Z0343) där patienter över 5 års ålder och med FVC över 40% prediktivt fick 2,5 mg Pulmozyme en eller två gånger dagligen under en 24-veckorsperiod. Totalt randomiserades 968 patienter (medelålder 19 år) i dessa studier med ett medelvärde av FVC på 78% vid baseline. I en annan placebokontrollerad dubbelblind studie (Z0713) utvärderades effekten av Pulmozyme (2,5 mg en gång per dag i 2 år) på pulmonell funktion hos unga patienter (6-11 års ålder) med minimala tecken på lungsjukdom som definierat av FVC på $\geq 85\%$ prediktivt. Totalt randomiserades 474 patienter (medelålder 8,4 år) i dessa studier med ett medelvärde av FVC på 102,3%

Resultaten av de huvudsakliga effektmåttens visas i tabellerna nedan. En signifikant ökning i FEV₁ observerades i början av behandlingen med Pulmozyme och avtog över tiden, speciellt efter första årets behandling. Emellertid kvarstod skillnaden statistiskt signifikant med placebo. Pulmozyme minskade den relativa risken för exacerbation i luftvägarna som krävde parenterala antibiotika med ungefär 30%. Denna minskning korrelerade inte med förbättringen i FEV₁ som mättes under de första veckornas behandling.

Studier Z0342/Z0343		Placebo N = 325	2,5 mg en gång dagligen N = 322	2,5 mg två gånger dagligen N = 321
FEV ₁ (prediktivt värde i %)	Medelvärde skillnad från baseline i %			
	Dag 8	- 0,5%	7,9%	9,0%
	Vecka 24	0,1%	5,1%	3,6%
	Totalt	0,0%	5,8%	5,6%
			p < 0,001	p < 0,001
Andel % av patienter	Under 24 veckor	43%	34%	33%

med exacerbation	Relativ risk (95% KI)	0,73 (0,57 – 0,94) p = 0,015	0,71 (0,55 – 0,91) p = 0,007
------------------	-----------------------	---------------------------------	---------------------------------

Studie Z0713		Placebo N = 235	2,5 mg en gång dagligen N = 237
Spirometri	Medelvärde skillnad från baseline (vid vecka 96)		
FEV ₁ (prediktivt värde i %)		- 3,10	0,03 p = 0,008
FVC (prediktivt värde i %)		- 2,88	- 2,23 p = 0,54
FEF ₂₅₋₇₅ (prediktivt värde i %)		- 4,05	3,83 p = 0,0008
Andel % av patienter med exacerbation	Under 96 veckor Relativ risk (95% KI)	24%	17% 0,66 (0,44 – 0,996) p = 0,048

Post hoc-analys av data tyder på att effekten av Pulmozyme på exacerbation i luftvägar hos äldre patienter (> 21 år) kan vara mindre än hos yngre patienter och att dosering två gånger dagligen kan krävas för de äldre patienterna. Andelen i procent av de äldre patienterna som utvecklade exacerbation under 24 veckor var 44% för placebo, 48% och 39% för Pulmozyme 2,5 mg dagligen respektive två gånger dagligen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Inhalationsstudier på råtta och primater visar en låg procent systemisk absorption, <15% för råtta och <2% för apa. I enlighet med resultaten från dessa djurstudier ses en låg systemexponering då dornas alfa administreras till patienter som en inhalationsaerosol.

Absorptionen av dornas alfa från mag-tarmkanalen efter oral administrering till råtta är försumbar.

DNas förekommer naturligt i humanserum. Inhalation av upp till 40 mg dornas alfa i upp till 6 dagar resulterade inte i någon signifikant höjning av DNas-koncentrationen i serum över den normala endogena nivån. Ingen ökning större än 10 ng/ml av DNas-koncentrationen i serum observerades. Efter administrering av 2500 E (2,5 mg) dornas alfa 2 gånger dagligen i 24 veckor, skilde sig inte medelkoncentrationen av DNas i serum från medelvärdet på $3,5 \pm 0,1$ ng/ml före behandling, vilket tyder på låg systemabsorption eller ackumulering.

Distribution

Studier på råtta och apa har visat att efter intravenös administrering elimineras dornas alfa snabbt från serum. Den initiala distributionsvolymen liknade serumvolymen i dessa studier.

Inhalation av 2500 E (2,5 mg) dornase alfa resulterar i medelkoncentrationer av dornas alfa i sputum på ca 3 mikrog/ml inom 15 minuter hos patienter med cystisk fibros. Dornas alfa-koncentrationer i sputum sjunker snabbt efter inhalation.

Metabolism

Dornas alfa förväntas metaboliseras av proteaser som finns närvarande i biologiska vätskor.

Eliminering

Studier på råtta och apa har visat att efter intravenös administrering elimineras rhDNAs snabbt från serum. Intravenösa studier på människa föreslår en eliminering av halveringstiden från serum på 3-4 timmar.

Studier på råtta indikerar att efter aerosoladministrering är halveringstiden för elimination från lungorna 11 timmar. Hos människa avtog DNAs nivåer i sputum till mindre än hälften av de som omedelbart påvisades efter administrering inom 2 timmar, men effekt på sputums reologi kvarstod i mer än 12 timmar.

Pediatrik population

Pulmozyme 2,5 mg genom inhalation administrerades dagligen i 2 veckor till 98 patienter i åldern 3 månader till 9 år (65 i åldern 3 månader till < 5 år, 33 i åldern 5 till 9 år) och bronkoalveolär sköljningsvätska erhöles inom 90 minuter från den första dosen. Pari Baby återvinningsbara nebulisator (som har en ansiktsmask i stället för ett munstycke) användes för patienter som inte kunde visa förmågan att inhalera eller exhalera oralt under hela behandlingsperioden (54/65, 83% av de yngre och 2/33, 6% av de äldre patienterna). DNAs-koncentrationen i bronkoalveolär sköljning var detekterbar hos samtliga patienter men visade en bred räckvidd från 0,007 till 1,8 µg/ml. Under en exponeringsperiod av i genomsnitt 14 dagar ökade DNAs-koncentrationen i serum (medel ± SD) med $1,1 \pm 1,6$ ng/ml i åldersgruppen 3 månader till < 5 år och med $0,8 \pm 1,2$ ng/ml i åldersgruppen 5 till 9 år. Incidensen av feber var mer frekvent i den yngre än i den äldre åldersgruppen (41% respektive 24%). Feber är en känd komplikation av bronkoskopi.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke kliniska data baserade på standardstudier i säkerhetsfarmakologi, upprepad dostoicitet, genotoicitet, karcinogen potential, reproduktionstoxicitet indikerar inte en specifik säkerhetsrisk hos människa.

I en studie har låga koncentrationer av dornas alfa (<0,1% av koncentrationen som uppmättes i maternellt serum hos cynomolgus-apor) uppmätts i modersmjölk hos diande cynomolgus-apor som fått höga doser av dornas alfa intravenöst (100 µg/kg bolus följt av 80 µg/kg/timme i 6 timmar).

I en fyra veckors inhalationstoxicitetsstudie hos juvenila råttor inleddes dosering 22 dagar efter nedkomst med doser till LRT (Likelihood Ratio Test) på 0, 51, 102 och 260 µg/kg/dag. Dornas alfa tolererades väl och inga lesioner hittades i luftvägarna.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Kalciumkloriddihydrat

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Pulmozyme är en obuffrad vattenlösning som inte skall spädas eller blandas med andra läkemedel eller lösningar i nebulisatorn. Blandning med denna lösning kan leda till skadliga strukturella och/eller funktionella förändringar av Pulmozyme eller de andra produkterna i blandningen.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C -8°C).

Förvara ampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

En enstaka kort exponering för förhöjda temperaturer (under högst 24 timmar i upp till 30°C) påverkar inte produktens stabilitet.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2,5 ml lösning för nebulisator i en ampull (plastampull av polyeten med låg densitet).

Förpackningsstorlekar om 6 och 30 st.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Innehållet i en 2,5 mg (2500E) engångsampull med Pulmozyme steril inhalationsvätska skall inhaleras en gång dagligen med hjälp av en rekommenderad nebulisator.

- Pulmozyme ska inte blandas med andra läkemedel eller lösningar i nebulisatorn (se avsnitt 6.2).
- Pulmozyme kan användas tillsammans med ett tryckluftsnebulisator/kompressorsystem såsom "Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, specialtillverkad Respirgard/Pulmo-Aide eller AcornII/Pulmo-Aide".
- Pulmozyme kan också användas tillsammans med ett återanvändbart tryckluftsnebulisator/kompressorsystem såsom "Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy eller Master, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50 eller MobilAire och Porta-Neb".
- Pari eFlow Rapid nebulisator, en generell elektronisk nebulisator med vibrerande membran kan användas. Likvärdighet har visats mellan eFlow Rapid elektronisk nebulisator och LC Plus nebulisator *in vitro* och *in vivo*. Medelstorleken på dropparna hos aerosolen som genereras av eFlow Rapid nebulisator jämfört med LC Plus nebulisator visas nedan. En andningssimulator med vuxenprofil har använts. Den aerodynamiska massmediandiametern (MMAD) var $4,8 \pm 0,4 \mu\text{m}$ (n=16) för eFlow Rapid och $4,6 \pm 0,4 \mu\text{m}$ (n=12) för LC Plus. Den geometriska standardavvikelsen (GDS) var $1,80 \pm 0,11$ för eFlow Rapid och $2,14 \pm 0,04$ för LC Plus. Tillförselhastigheten av läkemedel var $380 \pm 60 \mu\text{g/min}$ (n=88) för eFlow Rapid och $93 \pm 16 \mu\text{g/min}$ (n=40) för LC Plus. Den totala tillförseln av läkemedel var $567 \pm 62 \mu\text{g}$ för eFlow Rapid och $570 \pm 80 \mu\text{g}$ för LC Plus. Pari eFlow Rapid nebulisator bör användas med Pari easycare rengöringstillsats och

rengöring bör göras var sjunde nebuliseringscykel (en cykel definieras som en nebulisering av en ampull Pulmozyme följt av rengöring och desinficering i enlighet med bruksanvisningen för PARI eFlow Rapid nebulisatorsystem.) Användande av eFlow Rapid nebulisator utan easycare rengöringstillsats kan leda till lägre och mer varierande dostillförsel.

- Ultraljudsnebulisatorer kan vara olämpliga för Pulmozyme administrering eftersom de kan inaktivera Pulmozyme eller ge oacceptabla administreringsegenskaper för aerosolen.
- Följ tillverkarens instruktioner vad gäller användning och underhåll av nebulisatorn och kompressorn.
- Inkapsling av aerosolen är inte nödvändigt.
- Pulmozyme ampuller är endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Roche AB
Box 1228
171 23 Solna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11899

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1993-09-03 / 2009-03-11

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2017-12-11