

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pulmozyme 1 mg/ml
Inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder: 1 mg (1000 U) dornase alfa (rhDNase)
For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Langtidsbehandling for å forebygge luftveiskompplikasjoner som skyldes akkumulering av DNA i luftveiene ved cystisk fibrose hos voksne og barn over 5 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

2,5 ml (tilsvarende 1 ampulle) inhaleres ufortynnet via forstøverapparat 1 gang daglig.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sikkerhet og effekt hos barn under 5 år er ikke etablert. Erfaring fra kliniske studier utover 12 måneder mangler. Det er lite dokumentasjon hos pasienter med FVC <40 %.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Pulmozyme kan effektivt og sikkert brukes sammen med standard behandling av cystisk fibrose som antibiotika, bronkodilatorer, pankreazzymer, vitaminer, kortikosteroider til systemisk og lokal bruk samt analgetika

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier viser ikke reproduksjonstoksiske effekter. Slike resultater fra dyrestudier betyr nødvendigvis ikke fravær av skadelige effekter på humane fostre. Preparatet skal bare brukes ved graviditet hvis fordelene oppveier en mulig risiko.

Amming

Når dornase alfa gis til pasienter i henhold til anbefalt dosering, er systemisk absorpsjon minimal; det er derfor ikke forventet noen målbar konsentrasjon av dornase alfa i morsmelk. Likevel bør preparatet brukes med forsiktighet under amming (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pulmozyme har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningsdata reflekterer kliniske studier og erfaring etter markedsføring ved bruk av Pulmozyme i anbefalte doser.

Bivirkninger som kan tilskrives Pulmozyme er sjeldne (< 1/1000). I de fleste tilfeller er bivirkningene milde og forbigående, og krever ingen dosejustering av Pulmozyme.

Øyesykdommer:

Konjunktivitt

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Dysfoni, faryngitt, dyspne, laryngitt, rinitt (alle ikke-infeksiøse)

Gastrointestinale sykdommer: Dyspepsi

Hud og underhudssykdommer:

Hudutslett, urtikaria

Generelle lidelser:

Brystsmerter (pleuritisk/ikke-kardiell), feber

Undersøkelser:

Nedsatte lungefunksjonstester

Pasienter som opplever bivirkninger som er typiske for cystisk fibrose kan vanligvis fortsette å bruke Pulmozyme, noe som styrkes av den høye andelen pasienter som fullfører kliniske studier med Pulmozyme.

I kliniske studier fikk kun få pasienter bivirkninger som førte til permanent seponering av dornase alfa behandlingen. Seponeringsfrekvensen var sammenlignbar for placebo (2 %) og dornase alfa (3 %).

Som for andre aerosoler kan lungefunksjonen nedsettes og opphosting av slim øke ved oppstart av dornase alfa behandling.

Mindre enn 5 % av pasientene utviklet antistoffer mot dornase alfa, og ingen av disse pasientene utviklet IgE antistoffer. Forbedring av lungefunksjonstest har forekommet selv etter dannelse av antistoffer mot dornase alfa.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Effekten av overdose med Pulmozyme er ikke undersøkt.

I kliniske studier har pasienter med cystisk fibrose inhalert opp til 20 mg Pulmozyme 2 ganger daglig (16 ganger anbefalt daglig dose) i opp til 6 dager og 10 mg to ganger daglig (8 ganger anbefalt daglig dose) periodevis (2 uker med/2 uker uten legemiddel) i 168 dager. Seks voksne pasienter uten cystisk fibrose fikk en intravenøs dose 125 µg/kg dornase alfa, etterfulgt 7 dager senere av to doser på 125 µg/kg, administrert subkutant med 5 dagers mellomrom, uten at nøytraliserende antistoff mot DNase eller endringer i antistoff mot dobbelttrådet DNA ble påvist i serum. Alle disse dosene ble godt tolerert.

Systemisk toksisitet av Pulmozyme har ikke blitt observert og er ikke forventet på bakgrunn av liten absorpsjon og kort halveringstid av dornase alfa. Systemisk behandling ved overdosering er derfor lite trolig nødvendig (se punkt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Mukolytikum, ATC-kode: R05CB13

Dornase alfa er rensed glykoprotein fremstilt ved rekombinant teknikk fra kinesiske hamstero-varier, inneholdende genet som koder for det naturlig forekommende proteinet deoxyribonuclease (DNase). Dornase alfa spalter ekstracellulært DNA.

Retensjon av viskøst purulent slim i luftveiene medfører både nedsatt lungefunksjon og forverring av infeksjon. Purulent slim inneholder svært høye konsentrasjoner av ekstracellulært DNA, et viskøst polyanion som dannes av ødelagte leukocytter som akkumuleres som svar på infeksjon. DNA i slimet hydrolyseres *in vitro* av dornase alfa og slimets viskositet reduseres kraftig.

Resultater fra kliniske studier

Effekt og sikkerhet ble evaluert i dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (Z0342/Z0343) hvor pasienter eldre enn 5 år, som hadde estimert FVC over 40 %, fikk 2.5 mg Pulmozyme én eller to ganger daglig i en periode på 24 uker. Totalt var 968 pasienter (gjennomsnittlig alder 19 år) med gjennomsnittlig baseline FVC på 78 % randomisert i disse studiene.

En annen placebokontrollert dobbeltblind studie (Z0713) undersøkte effekt av Pulmozyme (2.5 mg en gang per dag i 2 år) på lungefunksjonen hos unge pasienter (alder 6-11 år) med minimale tegn til lungesykdom, definert ved estimert FVC på ≥ 85 %. Totalt ble 474 pasienter (gjennomsnittlig alder 8,4 år) med gjennomsnittlig baseline FVC på 102.3 % randomisert.

Resultatene for de primære endepunkter er vist i tabellen under. Det ble observert signifikant økning i FEV₁ i begynnelsen av behandlingen med Pulmozyme. Denne avtok over tid, spesielt etter første behandlingsår; likevel forble forskjellen mot placebo statistisk signifikant. Pulmozyme reduserte relativ risiko for eksaserbasjoner av luftveissymptomer med behov for parenteral antibiotika med ca 30 %. Denne reduksjonen samsvarte ikke med bedringen i FEV₁ målt i løpet av de første ukene med behandling.

Studiene Z0342/Z0343		Placebo N = 325	2.5mg QD N = 322	2.5mg BID N = 321
FEV ₁ (% estimert)	Gjennomsnittlig % endring fra baseline			
	Dag 8	- 0.5%	7.9%	9.0%
	Uke 24	0.1%	5.1%	3.6%
	Totalt	0.0%	5.8%	5.6%
			p < 0.001	p < 0.001
% pasienter med	over 24 uker	43%	34%	33%

luftveiseksaserbasjoner	Relativ risiko (95% CI)	0.73 (0.57 - 0.94) p = 0.015	0.71 (0.55 - 0.91) p = 0.007
-------------------------	-------------------------	---------------------------------	---------------------------------

Studie Z0713		Placebo N = 235	2.5mg QD N = 237
Spirometri	Gjennomsnittlig endring fra baseline (ved uke 96)		
FEV ₁ (% estimert)		- 3.10	0.03 p = 0.008
FVC (% estimert)		- 2.88	- 2.23 p = 0.54
FEF ₂₅₋₇₅ (% estimert)		- 4.05	3.83 p = 0.0008
% pasienter med luftveiseksaserbasjoner	over 96 uker Relativ risiko (95% CI)	24%	17% 0.66 (0.44 - 0.996) p = 0.048

Post hoc analyser av data antyder at effekten av Pulmozyme på luftveis eksaserbasjoner hos eldre pasienter (>21 år) kan være mindre enn hos yngre pasienter, og at dosering to ganger daglig kan være foretrukket hos eldre pasienter. Prosentandelen eldre pasienter som utviklet eksaserbasjoner i løpet av 24 uker var 44 % for placebogruppen og hhv. 48 % og 39 % for gruppene som fikk Pulmozyme 2.5 mg daglig eller to ganger daglig.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Inhalasjonsstudier utført på rotter og aper viser lav systemisk absorpsjon, < 15 % for rotter og < 2 % for aper. I samsvar med resultatene fra disse dyrestudiene ses lav systemeksponering når dornase alfa administreres til pasienter med inhalasjonsaerosol. Absorpsjon av dornase alfa fra magetarmkanalen er ubetydelig etter oral administrasjon til rotter.

DNase er normalt til stede i humanserum. Inhalasjon av opptil 40 mg dornase alfa i opptil 6 dager viste ingen signifikant økning av DNase konsentrasjonen i serum ut over normale endogene nivåer. Ingen økning større enn 10 ng/ml av DNase konsentrasjon i serum ble observert. Etter administrasjon av 2500 U (2,5 mg) dornase alfa 2 ganger daglig i 24 uker, var det ingen forskjell mellom middelkonsentrasjonen av DNase i serum og middelverdien på $3,5 \pm 0,1$ ng/ml før behandling. Dette indikerer lav systemisk absorpsjon eller akkumulering.

Distribusjon

Studier på rotter og aper har vist at dornase alfa elimineres raskt fra serum etter intravenøs administrasjon. Det initiale distribusjonsvolum var likt serumvolumet i disse studiene.

Inhalasjon av 2500 U (2,5 mg) dornase alfa resulterer i middelkonsentrasjoner av dornase alfa i sputum på ca. 3 µg/ml innen 15 minutter hos pasienter med cystisk fibrose. Konsentrasjoner av dornase alfa i sputum synker raskt etter inhalasjon.

Biotransformasjon

Dornase alfa forventes å bli metabolisert av proteaser som finnes i biologiske væsker.

Eliminasjon

Studier på rotter og aper indikerer at rhDNase blir raskt eliminert fra serum etter intravenøs administrasjon. I humane studier hvor dornase alfa ble gitt intravenøst, ble halveringstiden for eliminasjon fra serum beregnet til 3-4 timer.

Studier på rotter indikerer at halveringstiden for eliminering fra lungene etter aerosoladministrasjon er 11 timer. For mennesker er DNase-nivået i spytt mer enn halvert etter 2 timer i forhold til hva som måles umiddelbart etter administrasjon, men effekten på spyttets rheologi vedvarer mer enn 12 timer.

Pediatrisk populasjon

Pulmozyme 2.5 mg ble administrert daglig i to uker som inhalasjon til 98 pasienter i alder 3 måneder - 9 år (65 pasienter i alder 3 måneder til <5 år, 33 pasienter i alder 5 - 9 år), og bronkoalveolar skylling (BAL) ble utført innen 90 minutter etter første dose. Pari Baby reusable nebuliser (som bruker en ansiktsmaske i stedet for et munnstykke) ble benyttet av pasienter som ikke var i stand til å inhalere eller ekshalere oralt gjennom hele behandlingsperioden (54/65, 83 % av de yngste pasientene, og 2/33, 6 % av de eldste pasientene). BAL DNase-konsentrasjoner var påvisbare hos alle pasienter, men viste bred variasjon fra 0.007 til 1.8 µg/ml. I løpet av 14 dagers eksponering økte serum DNase-konsentrasjonene (gj.sn. ± SD) med 1.1 ± 1.6 ng/ml for aldersgruppen 3 måneder til <5 år og 0.8 ± 1.2 ng/ml for aldersgruppen 5 - 9 år. Forekomst av feber var hyppigere i den yngre aldersgruppen enn i den eldre aldersgruppen (hhv. 41 % vs. 24 %). Feber er kjent komplikasjon ved bronkoskopi.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons og utviklingstoksitet.

I en studie med cynomolgus aper som fikk høye doser dornase alfa (100 µg/kg bolus etterfulgt av 80 µg/kg/time i 6 timer) intravenøst, ble lave konsentrasjoner av legemiddelet (< 0.1 % av serumkonsentrasjonen) påvist i morsmelken.

En fireukers toksisitetsstudie med juvenile rotter (22 dager gamle) viste at dornase alfa gitt som inhalasjon i doser på 0, 51, 102 eller 260 µg/kg/dag ble godt tolerert, og det ble ikke sett skader på trachea.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kalsiumkloriddihydrat
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ampullene oppbevares ved 2 - 8 °C (i kjøleskap), beskyttet fra lys.

Stabiliteten vil ikke bli påvirket dersom preparatet utsettes for høyere temperaturer en enkelt gang (i mindre eller opptil 24 timer ved 25 °C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Plastampuller (low density polyetylen) á 2,5 ml til engangs bruk.

Pakningstørrelse: 30 x 2,5 ml

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Norge AS
Brynsengfare 6B
Postboks 6610 Etterstad
0607 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

8057

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05.12.1994

Dato for siste fornyelse: 05.12.2009

10. OPPDATERINGSDATO

16.12.2022