

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Pulmozyme 2500 U/2,5 ml otopina za atomizator

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula sadrži 2500 jedinica (2,5 mg) dornaze alfa* u 2,5 ml, što odgovara 1000 U/ml ili 1 mg/ml**.

* fosforilirani glikozilirani protein humane deoksiribonukleaze 1 proizveden na stanicama ovarija kineskog hrčka (CHO A 14.16-1 MSB #757) rekombinantnom DNK tehnologijom

** 1 Genentech jedinica/ml = 1 µg/ml

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za atomizator.

Bistra, bezbojna do blago žućkasta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje bolesnika oboljelih od cistične fibroze, starijih od 5 godina, s forsiranim vitalnim kapacitetom (FVC) većim od 40% od predviđenog, radi poboljšanja funkcije pluća.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Inhalacija 2,5 mg (što odgovara 2500 jedinica) deoksiribonukleaze 1, jedanput dnevno.

Nekim bolesnicima starijima od 21 godine može koristiti primjena dvije doze dnevno.

Većini bolesnika optimalno koristi redovita dnevna primjena lijeka Pulmozyme. U ispitivanjima tijekom kojih je Pulmozyme davan s povremenim prekidima, poboljšanje funkcije pluća se gubilo po prekidu liječenja. Stoga bolesnicima treba savjetovati da lijek uzimaju svakodnevno, bez prekida.

Bolesnici trebaju nastaviti svoje uobičajeno liječenje, uključujući standardnu fizioterapiju prsnog koša.

Primjena se može sigurno nastaviti u bolesnika s pogoršanjem simptoma respiratorne infekcije.

Sigurnost i učinkovitost još nisu dokazane u bolesnika s forsiranim vitalnim kapacitetom manjim od 40% od predviđenog.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost još nisu dokazane u bolesnika mlađih od 5 godina.

Način primjene

Inhalirajte nerazrijeđeni sadržaj jedne ampule (2,5 ml otopine) pomoću preporučenog atomizatora (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost lijeka PULMOZYME: Kako bi se poboljšala sljedivost lijeka Pulmozyme, u bolesnički karton treba jasno zabilježiti zaštićeno ime i broj serije propisane dornaze alfa.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pulmozyme se može učinkovito i sigurno primjenjivati u kombinaciji sa standardnim lijekovima za cističnu fibrozu, kao što su antibiotici, bronhodilatatori, enzimi gušterače, vitamini, inhalatorni i sistemski kortikosteroidi te analgetici.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost dornaze alfa u trudnica nije ustanovljena. Ispitivanja provedena na životinjama nisu pokazala izravne ni neizravne štetne utjecaje na trudnoću i razvoj ploda (*vidjeti dio 5.3*). Pri propisivanju dornaze alfa trudnicama potreban je oprez.

Dojenje

Kod primjeni preporučenih doza dornaze alfa u ljudi, njena sistemska apsorpcija je minimalna, stoga se ne očekuje pojava mjerljivih koncentracija dornaze alfa u mlijeku. Ipak, pri primjeni dornaze alfa u dojilja potreban je povećani oprez (*vidjeti dio 5.3*).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pulmozyme ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Podaci o nuspojavama dobiveni su tijekom kliničkih ispitivanja i tijekom slobodne primjene lijeka Pulmozyme pri preporučenom doziranju.

Nuspojave koje se pripisuju Pulmozymeu rijetke su ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), u većini slučajeva blage i prolazne te ne zahtijevaju promjenu doze lijeka Pulmozyme.

Poremećaji oka:

Rijetko: konjunktivitis.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta:

Rijetko: promjene glasa (promuklost), zaduha, faringitis (upala grla), laringitis, rinitis (sve neinfektivno)

Poremećaji probavnog sustava:

Rijetko: dispepsija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Rijetko: osip, urtikarija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Rijetko: bolovi u prsima (pleuritični / nekardijalni), vrućica

Pretrage:

Rijetko: smanjenje rezultata testova funkcije pluća

Bolesnici u kojih su prisutne nuspojave uobičajene za cističnu fibrozu u pravilu mogu sigurno nastaviti primjenu lijeka Pulmozyme, kao što je vidljivo iz visokog postotka bolesnika koji su završili sudjelovanje u kliničkim ispitivanjima lijeka Pulmozyme.

Tijekom kliničkih ispitivanja nekoliko je bolesnika imalo nuspojave zbog kojih je trajno prekinuta primjena dornaze alfa, a primijećeno je da su stope prekida primjene pri primjeni placeba (2%) i dornaze alfa (3%) slične.

Nakon početka liječenja dornazom alfa, kao i prilikom primjene svih aerosola, može doći do smanjenja funkcije pluća i povećanog iskašljavanja sputuma.

Manje od 5% bolesnika liječenih dornazom alfa razvilo je antitijela na dornazu alfa, ali ni u jednom od njih nisu se razvila IgE antitijela na dornazu alfa. Testovi funkcije pluća pokazivali su poboljšanje čak i nakon razvoja antitijela na dornazu alfa.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih

radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Učinak predoziranja lijekom Pulmozyme nije ustanovljen.

U kliničkim ispitivanjima bolesnici s cističnom fibrozom inhalirali su do 20 mg lijeka Pulmozyme dva puta na dan (16 puta veća doza od preporučene) tijekom 6 dana te 10 mg dva puta na dan (8 puta veća doza od preporučene) s prekidima (2 tjedna s lijekom, 2 tjedna bez lijeka) tijekom 168 dana. Šest odraslih bolesnika koji nisu bolovali od cistične fibroze primilo je jednu intravensku dozu od 125 µg/kg dornaze alfa, nakon čega su, nakon 7 dana, slijedile doze od 125 µg/kg potkožno kroz dva uzastopna 5-dnevna perioda. Kod ispitanika nisu opažena niti neutralizirajuća antitijela na deoksiribonukleazu niti bilo kakva promjena serumskih antitijela na dvolančanu DNK. Sve su ove doze bile dobro podnošene.

Sistemska toksičnost lijeka Pulmozyme nije uočena niti se očekuje zbog slabe apsorpcije i kratkog poluvijeka dornaze alfa u serumu. Potreba sistemskog liječenja predoziranja zbog toga nije vjerojatna (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Mukolitici, ATK oznaka: R05CB13

Mehanizam djelovanja

Rekombinantna humana deoksiribonukleaza genetički je stvorena verzija ljudskog enzima koji se prirodno pojavljuje i cijepa izvanstaničnu DNK.

Zadržavanje viskoznoga gnojnog sekreta u dišnim putovima pridonosi smanjenoj funkciji pluća i pogoršanju infekcije. Gnojni sekret sadrži vrlo visoku koncentraciju izvanstanične DNK, viskoznog polianiona nastalog pri degeneraciji leukocita koji se nakupljaju kao odgovor na infekciju. *In vitro*, dornaza alfa hidrolizira DNK u sputumu i znatno smanjuje viskoznu elastičnost sputuma u cističnoj fibrozi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinkovitost i sigurnost su utvrđeni dvostruko slijepim, placebo-kontroliranim ispitivanjima (Z0342/Z0343) u kojima su bolesnici stariji od 5 godina s forsiranim vitalnim kapacitetom pluća (FVC) većim od 40% od predviđenoga, primali 2,5 mg lijeka Pulmozyme jedanput dnevno ili dvaput dnevno tijekom 24 tjedna. Ukupno je u ta ispitivanja randomizirano 968 bolesnika (prosječne starosti 19 godina) s prosječnim početnim FVC-om od 78%.

Drugim dvostruko slijepim, placebo-kontroliranim ispitivanjem (Z0713) ocjenjivan je učinak lijeka Pulmozyme (u dozi od 2,5 mg jedanput dnevno tijekom dvije godine) na pluću

funkciju mladih bolesnika (u dobi od 6-11 godina) s minimalnim znakovima plućne bolesti, definirano kao FVC \geq 85% predviđenog. Ukupno je u to ispitivanje randomizirano 474 bolesnika (prosječne starosti 8,4 godine) s prosječnim početnim FVC-om od 102,3%.

Glavnih rezultati ispitivanja prikazani su u sljedećim tablicama. U početku liječenja lijekom Pulmozyme primijećeno je značajno povećanje forsiranog izdisajnog volumena (FEV₁), koje se s vremenom, a osobito nakon prve godine liječenja, smanjilo, no razlika u odnosu na placebo ostala je statistički značajna.

Pulmozyme je smanjio relativni rizik od pogoršanja stanja respiratornog trakta koje zahtijeva parenteralnu primjenu antibiotika za otprilike 30%, no to smanjenje nije bilo u korelaciji s poboljšanjem FEV₁ izmjerenim tijekom prvih tjedana terapije.

Ispitivanja Z0342/Z0343		Placebo N = 325	2,5 mg jedanput dnevno N = 322	2,5 mg dvaput dnevno N = 321
	Prosječni % promjena od početne vrijednosti			
FEV ₁ (% predviđenoga)	8. dan	- 0,5%	7,9%	9,0%
	24. tjedan	0,1%	5,1%	3,6%
	Ukupno	0,0%	5,8%	5,6%
			p < 0,001	p < 0,001
% bolesnika s pogoršanjima	Tijekom 24 tjedna	43%	34%	33%
	Relativni rizik (95% CI)		0,73 (0,57 - 0,94)	0,71 (0,55 - 0,91)
			p = 0,015	p = 0,007

Ispitivanje Z0713		Placebo N = 235	2,5 mg jedanput dnevno N = 237
	Prosječna promjena od početne vrijednosti (u 96. tjednu)		
FEV ₁ (% predviđenoga)		- 3,10	0,03 p = 0,008
FVC (% predviđenoga)		- 2,88	- 2,23 p = 0,54
FEF ₂₅₋₇₅ (% predviđenoga)		- 4,05	3,83 p = 0,0008
% bolesnika s pogoršanjima	Tijekom 96 tjedana	24%	17%
	Relativni rizik (95% CI)		0,66 (0,44 - 0,996)
			p = 0,048

Post-hoc analiza podataka upućuje na to da učinci lijeka Pulmozyme na pogoršanje stanja respiratornog traka u starijih bolesnika (>21 godinu) mogu biti manji nego u mladih bolesnika te da kod starijih bolesnika može biti potrebno doziranje dvaput dnevno. Postotak starijih bolesnika kod kojih je tijekom 24 tjedna došlo do pogoršanja iznosio je 44% u grupi koja je primala placebo te 48% i 39% u grupama koje su primale dozu lijeka Pulmozyme od 2,5 mg jedanput odnosno dvaput dnevno.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ispitivanja inhalacije provedena na štakorima i primatima pokazala su nizak postotak sistemske apsorpcije dornaze alfa, < 15% za štakore i < 2% za majmune. U skladu s rezultatima tih ispitivanja na životinjama, dornaza alfa koja se primjenjuje u bolesnika u obliku inhalacijskog aerosola pokazuje nisko sistemsko izlaganje.

Apsorpcija dornaze alfa iz probavnog sustava nakon peroralne primjene u štakora je zanemariva.

Deoksiribonukleaza je uobičajeno prisutna u ljudskom serumu. Inhalacija do 40 mg dornaze alfa u trajanju do 6 dana nije rezultirala znatnim povećanjem koncentracije deoksiribonukleaze u serumu iznad normalnih endogenih razina. Nije primijećeno povećanje koncentracije deoksiribonukleaze u serumu veće od 10 ng/ml. Nakon primjene 2500 jedinica (2,5 mg) dornaze alfa dvaput dnevno tijekom 24 tjedna, prosječne koncentracije deoksiribonukleaze u serumu nisu se razlikovale od prosječnih početnih vrijednosti od $3,5 \pm 0,1$ ng/ml prije liječenja, što upućuje na nisku sistemsku apsorpciju ili nakupljanje.

Distribucija

Ispitivanja provedena na štakorima i majmunima pokazala su da se, nakon intravenske primjene, dornaza alfa brzo izlučuje iz seruma. U tim je ispitivanjima početni volumen raspodjele bio sličan volumenu seruma.

Inhalacija 2500 jedinica (2,5 mg) dornaze alfa u bolesnika s cističnom fibrozom rezultira prosječnom koncentracijom dornaze alfa u sputumu od otprilike 3 μ g/ml unutar 15 minuta. Koncentracije dornaze alfa u sputumu se nakon inhalacije brzo smanjuju.

Biotransformacija

Smatra se da se dornaza alfa metabolizira putem proteaza prisutnih u biološkim tekućinama.

Eliminacija

Ispitivanja provedena na štakorima i majmunima pokazala su da se rekombinantna humana deoksiribonukleaza nakon intravenske primjene brzo eliminira iz seruma. Ispitivanja intravenske primjene u ljudi upućuju na to da je poluvijek eliminacije iz seruma između 3 i 4 sata.

Ispitivanja provedena na štakorima upućuju da poluživot uklanjanja dornaze alfa iz pluća nakon primjene aerosola iznosi 11 sati. Kod ljudi, razine deoksiribonukleaze u sputumu su se u roku od 2 sata spustile ispod polovice razine izmjerene odmah nakon primjene, no učinci na reologiju sputuma trajali su i dulje od dvanaest sati.

Pedijatrijska populacija

98 bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 9 godina (65 bolesnika u dobi od 3 mjeseca do <5 godina i 33 u dobi od 5 do 9 godina) svakodnevno je tijekom 2 tjedna primalo 2,5 mg lijeka Pulmozyme inhalacijom, a u roku od 90 minuta od prve doze uzeta im je bronhoalveolarna

tekućina (BAL). U bolesnika koji tijekom cijelog razdoblja liječenja (njih 54/65 ili 83% mlađih te 2/33 ili 6% starijih bolesnika) nisu mogli udahnuti ili izdahnuti na usta koristio se raspršivač Pari Baby za višekratnu primjenu (uz koji se umjesto cjevčice koristi maska za lice). Koncentracije deoksiribonukleaze u BAL-u bile su prisutne u svih bolesnika, no znatno su varirale, od 0,007 do 1,8 µg/ml. Tijekom prosječnog izlaganja od 14 dana koncentracije deoksiribonukleaze u serumu (prosjeck ± s.d.) povećale su se za $1,1 \pm 1,6$ ng/ml u dobnoj skupini od 3 mjeseca do <5 godina te za $0,8 \pm 1,2$ ng/ml u dobnoj skupini od 5 do 9 godina. Učestalost pojave vrućice bila je veća u mlađoj nego u starijoj dobnoj skupini (41% naspram 24%). Vrućica je poznata komplikacija bronhoskopije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Baza nekliničkih podataka iz standardnih farmakoloških ispitivanja neškodljivosti, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, toksičnosti na reprodukciju, ne ukazuju na specifičan sigurnosni rizik po ljude.

U ispitivanju provedenom na primatima u laktacijskom razdoblju koji su intravenski primali visoke doze dornaze alfa (100 µg/kg bolus i nakon toga 80 µg/kg/sat tijekom 6 sati), u majčinom su mlijeku otkrivene niske koncentracije dornaze alfa (< 0,1% koncentracije pronađene u majčinom serumu cinomolgus majmuna).

U četverotjednom ispitivanju toksičnosti na juvenilnim štakorima doziranje je započeto 22 dana nakon okota, dozama od 0, 51, 102 i 260 µg/kg/dan u donji dio respiratornog trakta. Dornaza alfa je bila dobro podnošena i nikakve lezije nisu nađene u respiratornom traktu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev klorid
Kalcijev klorid, dihidrat
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Pulmozyme je nepuferirana vodena otopina i ne smije se razrjeđivati ni miješati s drugim lijekovima ili otopinama u komori atomizatora. Miješanje ove otopine moglo bi uzrokovati neželjene promjene strukture i/ili funkcije lijeka Pulmozyme ili umiješane tvari.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C).

Čuvati ampule u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Jednokratno kratko izlaganje višoj temperaturi (u trajanju do 24 sata ili kraće, na temperaturi ispod 30°C) ne utječe na stabilnost proizvoda.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

2,5 ml otopine u plastičnoj (polietilen) ampuli.

6 ampula u zaštitnoj foliji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Sadržaj jedne ampule za jednokratnu primjenu s 2,5 mg (2500 jedinica) u 2,5 ml Pulmozyme sterilne otopine za inhalaciju potrebno je inhalirati jedanput dnevno pomoću preporučenog atomizatora.

- Pulmozyme se u atomizatoru ne smije miješati s drugim lijekovima i otopinama (*vidjeti dio 6.2*).
- Pulmozyme se može primjenjivati uz pomoć atomizatora s komprimiranim zrakom/kompresora, kao što su Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, po narudžbi izrađeni Respigard/Pulmo-Aide ili AcornII/Pulmo-Aide.
- Pulmozyme se može primjenjivati i uz pomoć atomizatora s komprimiranim zrakom/kompresora za višekratnu uporabu, kao što su Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy ili Master, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50 ili MobilAire ili Porta-Neb.
- Može se koristiti i atomizator Pari eRapid, elektronski atomizator opće namjene koji koristi tehnologiju vibrirajuće membrane. Istovrijednost elektronskog atomizatora eFlow Rapid i mlaznog atomizatora LC Plus dokazana je *in vitro* i *in vivo*. Prosječna veličina kapljica aerosola koju proizvodi atomizator eFlow Rapid u odnosu na mlazni atomizator LC Plus prikazana je u nastavku uz pomoć simulatora profila udisaja odrasle osobe. Medijan masenog aerodinamičkog promjera (engl. mass median aerodynamic diameter, MMAD) bio je $4,8 \pm 0,4 \mu\text{m}$ (n=16) za eFlow Rapid, a $4,6 \pm 0,4 \mu\text{m}$ (n=12) za LC Plus. Geometrijska standardna devijacija (GSD) iznosila je $1,80 \pm 0,11$ za eFlow Rapid te $2,14 \pm 0,04$ za LC Plus. Brzina isporuke lijeka bila je $380 \pm 60 \mu\text{g}/\text{min}$ (n=88) uz eFlow Rapid te $93 \pm 16 \mu\text{g}/\text{min}$ (n=40) uz LC Plus. Ukupna isporučena količina lijeka iznosila je $567 \pm 62 \mu\text{g}$ uz eFlow Rapid, a $570 \pm 80 \mu\text{g}$ uz LC Plus. Atomizator Pari eFlow Rapid mora se koristiti zajedno s priborom za čišćenje Pari EasyCare, a čišćenje tim priborom se mora provoditi nakon svakog sedmog ciklusa atomizacije (ciklus se definira kao atomizacija jedne ampule lijeka Pulmozyme nakon koje slijedi čišćenje i dezinfekcija sukladno uputama za uporabu atomizatorskog

sustava Pari eFlow Rapid). Uporaba atomizatora eFlow Rapid bez dodatnog čišćenja priborom EasyCare može imati za posljedicu manju i varijabilniju isporuku doze.

- Ultrazvučni atomizatori mogu biti neprikladni za primjenu lijeka Pulmozyme jer mogu deaktivirati Pulmozyme ili imati neprihvatljive karakteristike raspršivanja aerosola.
- Potrebno je pridržavati se uputa proizvođača o upotrebi i održavanju atomizatora i kompresora.
- Zadržavanje udahnutog aerosola nije neophodno.
- Ampule lijeka Pulmozyme su za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche d.o.o.
Ulica grada Vukovara 269a
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-587894223

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

23. lipnja 1998. / 30. travnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Lipanj, 2017.