

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pulmozyme 1 mg/ml sumutinliuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 2,5 ml:n ampulli sisältää 2500 U (2,5 mg) dornaasi alfaa\*, mikä vastaa 1000 U:ta/ml tai 1 mg:aa/ml\*\*.

\*Fosforyloitu ja glykosyloitu ihmisen deoksiribonukleaasiproteiini 1, joka on tuotettu CHO-solulinjassa (A14.16-1 MSB#757) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

\*\*1 Genentech-yksikkö/ml = 1 mikrog/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinliuos

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Kystisen fibroosin hoitoon parantamaan keuhkojen toimintaa yli 5-vuotiaille potilaille, joiden nopea vitaalikapasiteetti (FVC) on yli 40 % odotusarvosta.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

2,5 mg (vastaa 2500 U:ta) deoksiribonukleaasiproteiini 1:tä inhaloituna kerran päivässä.

Osa yli 21-vuotiaista potilaista saattaa hyötyä lääkkeen ottamisesta kaksi kertaa vuorokaudessa.

Useimmat potilaat saavat parhaan hyödyn säännöllisellä, päivittäisellä Pulmozymen käytöllä. Kun Pulmozyme otettiin jaksoittaisesti kliinisessä tutkimuksessa, keuhkojen parantunut toiminta hävisi lääkitystaukojen aikana. Potilaita on kehotettava ottamaan lääkkeensä päivittäin ilman taukoja.

Pulmozyme-hoidon aikana potilaan on jatkettava säännöllistä hoitoa mukaan lukien vakiintunutta rintakehän fysioterapiaa.

Pulmozyme-lääkitystä voidaan jatkaa turvallisesti, vaikka potilailla olisi hengitystieinfektion pahenemisvaihe.

Turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä varmistettu hoidettaessa potilaita, joiden nopea vitaalikapasiteetti (FVC) on alle 40 % odotusarvosta.

#### *Pediatriset potilaat*

Turvallisuutta ja tehoa alle 5 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

#### Antotapa

Yhden ampullin sisältö (2,5 ml liuosta) inhaloidaan laimentamattomana suositellulla nebulisaattorilla (ks. kohta 6.6).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Pulmozyme-valmisteen jäljitettävyys: Pulmozymen jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun dornaasi alfa -valmisteen kaupan nimi ja eränumero pitää kirjata selkeästi potilastietoihin.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Pulmozyme-lääkityksen yhteydessä voidaan käyttää tehokkaasti ja turvallisesti vakiintuneita kystisen fibroosin lääkehoitoja, kuten antibiootteja, bronkodilataattoreita, haimaentsyymejä, vitamiineja, analgeetteja ja inhaloitavia tai systeemisesti käytettyjä kortikosteroideja.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Dornaasi alfan turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole tutkittu. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen tai sikiön kehitykseen (ks. kohta 5.3). Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä dornaasi alfaa raskaana oleville.

#### Imetys

Systeeminen absorptio on vähäistä, kun potilaita hoidetaan dornaasi alfan suositusannoksilla. Siksi dornaasi alfaa ei oleteta esiintyvän rintamaidossa mitattavina pitoisuuksina. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava annettaessa dornaasi alfaa imettäville äideille (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Pulmozyme-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittatapahtumatiedot perustuvat kokemuksiin, jotka on saatu Pulmozymen suositusannoksilla kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen.

Pulmozymestä aiheutuvat haittavaikutukset ovat harvinaisia (alle 1/1000). Useimmissa tapauksissa haittavaikutukset ovat lieviä ja ohimeneviä eivätkä vaadi annosmuutoksia.

#### *Silmät:*

Sidekalvotulehdus.

#### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:*

Muusta kuin infektiosta johtuva dysfonia, hengenahdistus, nielutulehdus, kurkunpääntulehdus ja nuha.

#### *Ruoansulatuselimistö:*

Ruoansulatushäiriöt.

#### *Iho ja ihonalainen kudokset:*

Ihottuma, nokkosrokko.

#### *Yleisoireet:*

Rintakipu (pleuriittinen/ei-sydänperäinen), kuume.

### *Tutkimukset:*

Heikentynyt keuhkojen toiminta.

Potilaat, joilla ilmenee kystiselle fibroosille tyypillisiä haittatapahtumia, voivat yleensä turvallisesti jatkaa Pulmozymin käyttöä. Käsitystä tukee se, että Pulmozymin klinisiin tutkimuksiin osallistuneista potilaista suuri osa on voinut olla mukana tutkimusten loppuun asti.

Kliinisissä tutkimuksissa vain harvoille potilaille ilmaantui sellaisia dornaasi alfan aiheuttamia haittatapahtumia, että he joutuivat keskeyttämään osallistumisensa tutkimukseen. Keskeyttäneiden osuudet olivat samat dornaasi alfaa (3 %) ja lumelääkettä (2 %) saaneiden ryhmissä.

Lääkityksen alkuvaiheessa keuhkojen toiminta saattaa huonontua ja limaneritys lisääntyä. Pulmozyme-hoito ei tässä suhteessa poikkea muista aerosoleista.

Alle 5 %:lle dornaasi alfalla hoidetuista potilaista muodostui vasta-aineita dornaasi alfalle. Yhdellekään heistä ei muodostunut IgE-vasta-aineita dornaasi alfalle. Keuhkojen toimintakokeiden tulokset paranivat lääkityksen aikana vasta-aineiden muodostuksesta huolimatta.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Pulmozymin vaikutuksia yliannostustapauksissa ei tunneta.

Kliinisissä tutkimuksissa kystistä fibroosia sairastavat potilaat inhaloivat vuorotellen 20 mg Pulmozymeä kahdesti vuorokaudessa (16 kertaa suositellun vuorokausiannoksen verran) kuuden vuorokauden ajan ja 10 mg kahdesti vuorokaudessa (8-kertainen suositusannos) kahden viikon hoitajaksoina ja kahden viikon hoitovapaina jaksoina 168 vuorokauden ajan. Kuudelle aikuiselle potilaalle, jotka eivät sairastaneet kystistä fibroosia, annettiin kerta-annoksena dornaasi alfaa laskimoon 125 mikrog/kg. Seitsemän vuorokautta myöhemmin heille annettiin dornaasi alfaa ihon alle 125 mikrog/kg kahtena peräkkäisenä 5 päivän jaksone. Tutkimuksessa ei havaittu DNAasia neutraloivia vasta-aineita eikä muitakaan muutoksia seerumin vasta-aineissa kaksijuosteista DNA:ta kohtaan. Kaikki annokset siedettiin hyvin.

Pulmozymin systeemistä toksisuutta ei ole havaittu, eikä se ole odotettavaa, koska dornaasi alfa imeytyy huonosti, ja sen puoliintumisaika veressä on lyhyt. Siksi yliannostuksen systeeminen hoito ei ole todennäköisesti välttämätöntä (ks. kohta 5.2).

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hengityselinten sairauksien lääkkeet, ATC-koodi: R05CB13.

#### Vaikutusmekanismi

Dornaasi alfa (= rhDNAasi) on yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu, luonnollinen ihmisen DNAasi-entsyymi. Ihmisen DNAasi pilkkoo ekstrasellulaarista DNA:ta.

Hengitysteihin kertyvä viskoosi ja purulenti erite sekä huonontaa keuhkojen toimintaa että johtaa infektioiden pahenemiseen. Purulenti erite sisältää erittäin paljon ekstrasellulaarista DNA:ta, joka on hajoavista leukosyyteistä peräisin olevaa viskoosia polyanionia. Leukosyytit kertyvät hengitysteihin torjumaan infektoita. Dornaasi alfa hydrolysoi ysköksessä olevaa DNA:ta *in vitro* ja pienentää *in vitro* kystistä fibroosia sairastavan potilaan ysköksen viskositeettia.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Turvallisuutta ja tehoa tutkittiin plasebokontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa (Z0342/Z0343). Ne tehtiin yli 5-vuotiaille potilaille, joiden nopea vitaalikapasiteetti (FVC) oli yli 40 % odotusarvosta. Potilaat saivat 2,5 mg Pulmozymeä 1–2 kertaa vuorokaudessa 24 viikon ajan. Tutkimuksiin satunnaistettiin kaikkiaan 968 keski-ikästään 19-vuotiasta potilasta, joiden keskimääräinen FVC-arvo oli 78 % lähtötasosta.

Toisessa plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (Z0713) tutkittiin Pulmozymen tehoa nuorten potilaiden (6–11-vuotiaita) keuhkojen toimintaan käytettäessä Pulmozymeä 2,5 mg kerran vuorokaudessa 2 vuoden ajan. Näiden potilaiden keuhkosairauden vähimmäistasoksi rajattiin FVC-arvo  $\geq 85$  % odotusarvosta. Tutkimukseen satunnaistettiin kaikkiaan 474 keski-ikästään 8,4-vuotiasta potilasta, joiden keskimääräinen FVC-arvo oli 102,3 % lähtötasosta.

Päätetapahtumien tulokset esitetään seuraavissa taulukoissa. Uloshengityksen sekuntikapasiteetissa (FEV<sub>1</sub>-arvoissa) havaittiin merkitsevää kasvua Pulmozyme-hoidon alussa. Se pieneni vähitellen erityisesti ensimmäisen hoitovuoden jälkeen. Ero plaseboon oli kuitenkin tilastollisesti merkitsevä. Pulmozyme vähensi parenteraalisten antibioottien käyttöä vaativien hengitystieoireiden pahenemisriskiä noin 30 %:lla. Tämä vähennys ei korreloinut FEV<sub>1</sub>-arvojen parannukseen ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Tutkimukset Z0342/Z0343		Plasebo N = 325	2,5 mg kerran vrk:ssa N = 322	2,5 mg 2 kertaa vrk:ssa N = 321
FEV <sub>1</sub> (% oletusarvosta)	Keskimääräinen muutosprosentti lähtötasosta			
	8 päivää	-0,5 %	7,9 %	9,0 %
	24 viikkoa	0,1 %	5,1 %	3,6 %
	Kokonaismuutos	0,0 %	5,8 %	5,6 %
		p < 0,001	p < 0,001	
Potilaat, joilla oireiden pahenemista (%)	Yli 24 viikkoa Suhteellinen riski (95 % CI)	43 %	34 %	33 %
			0,73 (0,57–0,94)	0,71 (0,55–0,91)
			p = 0,015	p = 0,007

Tutkimus Z0713		Plasebo N = 235	2,5 mg kerran vrk:ssa N = 237
Spirometria	Keskimääräinen muutos lähtötasosta (viikolla 96)		
FEV <sub>1</sub>		-3,10	0,03

(% oletusarvosta)			p = 0,008
FVC (% oletusarvosta)		-2,88	-2,23 p = 0,54
FEF <sub>25-75</sub> (% oletusarvosta)		-4,05	3,83 p = 0,0008
Potilaat, joilla oireiden pahenemista (%)	yli 96 viikkoa Suhteellinen riski (95 % CI)	24 %	17 % 0,66 (0,44–0,996) p = 0,048

*Post-hoc*-analyysi osoittaa, että Pulmozymin vaikutus vanhempien potilaiden (yli 21-vuotiaiden) pahentuneisiin hengitystieoireisiin saattaa olla vähäisempi kuin nuorempien potilaiden oireisiin ja että vanhemmat potilaat voivat tarvita lääkkeen ottamista kahdesti vuorokaudessa. Pahenemisvaiheita tuli 44 %:lle vanhemmista potilaista, jotka saivat plaseboa. Kun Pulmozymeä annettiin 2,5 mg kerran vuorokaudessa tai 2,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, taudin pahenemisoireita tuli 48 %:lle tai 39 %:lle potilaista.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Rotilla ja apinoilla (ei ihmisapinoilla) suoritettujen inhalaatiotutkimukset osoittavat dornaasi alfan systeemisen absorptioon olevan vähäistä, rotissa alle 15 % ja apinoissa alle 2 %. Myös vastaavat kokemukset ihmisestä osoittavat systeemisen altistumisen olevan vähäistä.

Oraalisen annon jälkeen dornaasi alfan imeytyminen rotan ruoansulatuskanavasta on mitätöntä.

Ihmisen seerumissa on luonnostaan DNAasi-entsyymiä. Annettaessa dornaasi alfaa enintään 40 mg:n inhalaatioannoksina enintään kuuden vuorokauden ajan ei sen pitoisuuden seerumissa havaittu merkittävästi nousseen normaaliin endogeeniseen pitoisuuteen nähden. Yli 10 nanogramman/ml meneviä pitoisuuksia ei todettu. Kun dornaasi alfaa annettiin 2,5 milligrammaa kahdesti päivässä 24 viikon ajan, seerumin DNAasin pitoisuudet olivat keskimäärin samat kuin ennen hoitoa eli  $3,5 \pm 0,1$  nanogrammaa/ml. Tämä viittaa vähäiseen systeemiseen absorptioon ja kertymiseen.

### Jakautuminen

Rotilla ja apinoilla suoritettujen tutkimukset ovat osoittaneet dornaasi alfan erittyvän nopeasti seerumista i.v.-annon jälkeen. Näissä tutkimuksissa ensivaiheen jakautumistilavuus oli sama kuin seerumin tilavuus.

Kystistä fibroosia sairastavan potilaan ysköksessä dornaasi alfan keskimääräiset pitoisuudet nousevat noin 3 mikrogrammaa/ml 15 minuutissa 2,5 mg:n inhalaation jälkeen. Dornaasi alfan pitoisuudet ysköksessä laskevat nopeasti inhalaation jälkeen.

### Metabolia

Dornaasi alfa metaboloituu biologisissa nesteissä todennäköisesti proteaasien avulla.

### Eliminaatio

Rotilla ja apinoilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että laskimoon annetun injektion jälkeen dornaasi alfa poistuu seerumista nopeasti. Ihmiselle tehtyjen tutkimusten perusteella puoliintumisaika seerumissa on 3–4 tuntia laskimoon annettaessa.

Aerosoli-inhalaation jälkeen dornaasi alfa poistuu rotan keuhkoista nopeudella, joka vastaa 11 tunnin puoliintumisaikaa. Ihmisen ysköksen DNAasi-pitoisuudet laskivat alle puoleen 2 tunnin sisällä lääkkeen ottamisesta, mutta vaikutukset liman reologisiin ominaisuuksiin säilyivät yli 12 tuntia.

### Pediatriset potilaat

Pulmozymeä annettiin 2,5 mg:n inhalaationa kerran vuorokaudessa kahden viikon ajan 98 potilaille, jotka olivat iältään 3 kk – 9 vuotta (65 potilasta iältään 3 kk – < 5 vuotta, 33 potilasta iältään 5–9 vuotta). Bronkoalveolaarinen huuhtelunäyte (BAL) otettiin 90 minuutin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. “Pari Baby” kestäkäyttöistä nebulisaattoria (jossa käytetään kasvosuojusta suokappaleen sijasta) käytettiin potilaille, jotka eivät kyenneet demonstroimaan kykyä hengittää suun kautta sisään tai ulos koko hoitojakson aikana (54/65 eli 83 % nuoremmista ja 2/33 eli 6 % vanhemmista potilaista). Bronkoalveolaarisessa huuhtelunäytteessä DNAasia havaittiin kaikilla potilailla, mutta pitoisuuden vaihteluväli oli laaja (0,007–1,8 mikrog/ml). Keskimäärin 14 vuorokauden kuluttua altistuksesta veren DNAasi-pitoisuudet (keskiarvo ± keskihajonta) kasvoivat 1,1 ± 1,6 ng/ml ikäryhmässä 3 kk – < 5-vuotiaat ja 0,8 ± 1,2 ng/ml ikäryhmässä 5–9-vuotiaat. Kuumeen esiintyvyys oli yleisempää nuoremmalla (41 %) kuin vanhemmalla (24 %) ikäryhmällä. Kuume on tunnettu bronkoskopian komplikaatio.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kun dornaasi alfaa annettiin tutkimuksessa imettäville cynomolgus-apinoille suurina i.v.-annoksina (100 mikrog/kg bolus, jonka jälkeen annettiin 80 mikrog/kg tunnissa 6 tunnin ajan), olivat niiden äidinmaidosta mitattavat pitoisuudet alle 0,1 % niistä pitoisuuksista, joita voitiin mitata imettävien cynomolgus-apinoiden seerumista.

Nuorilla rotilla (22 päivää synnytyksestä) tehtiin neljä viikkoa kestävä toksisuustutkimus inhaloimalla dornaasi alfaa alahengitysteihin 0, 51, 102 ja 260 mikrog/kg/vrk. Dornaasi alfa siedettiin hyvin eikä hengitysteissä havaittu leesioita.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Kalsiumkloridihydraatti  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Pulmozyme-sumutinliuos on puskuroimaton vesiliuos. Nebulisaattoriin ei pidä lisätä mitään muita lääkkeitä eikä sumutinliuosta saa laimentaa. Vieraiden kemiallisten yhdisteiden lisääminen sumutinliuokseen saattaa johtaa haitallisiin rakenteellisiin ja/tai toiminnallisiin muutoksiin joko Pulmozyme-valmisteessa tai lisätyssä aineessa.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (+2 °C – +8 °C).  
Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lyhytaikainen, kerran tapahtuva altistuminen korkeammille lämpötiloille (enintään 24 tuntia, korkeintaan +30 °C) ei vaikuta valmisteeseen säilyvyyteen.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko

2,5 ml sumutiniuosta ampullissa (LDPE-muovia) 6 ja 30 kappaleen pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yhden Pulmozyme-kertakäyttöampullin, à 2,5 mg (2500 U), sisältö inhaloidaan kerran päivässä. Käytä ainoastaan suositeltuja nebulisaattoreita.

- Pulmozymeen ei pidä sekoittaa nebulisaattorissa muita lääkkeitä tai liuoksia (ks. kohta 6.2).
- Pulmozyme-valmistetta voidaan käyttää nebulisaattorin/kompressorin, kuten Hudson T Updraft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide ja potilaskohtainen Respingard/Pulmo-Aide tai AcornII/Pulmo-Aide, kanssa.
- Pulmozyme-sumutiniuosta voidaan käyttää myös yhdessä monikäyttöisten jet-nebulisaattori/kompressorilaitteistojen kanssa, kuten Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy tai Master, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50 tai MobilAire tai Porta-Neb.
- Pari eFlow Rapid -nebulisaattoria, joka on yleiskäyttöön tarkoitettu sähkökäyttöinen värähtelevällä kalvolla varustettu nebulisaattori, voidaan käyttää. Sähkökäyttöisen eFlow Rapid -nebulisaattorin ja LC Plus -jet-nebulisaattorin samanarvoisuus on osoitettu *in vitro* ja *in vivo*. Jäljempänä esitetään aikuisen hengityssimulaatioprofiilin perusteella tehty vertailu eFlow Rapid -nebulisaattorin ja LC Plus -jet-nebulisaattorin muodostamasta aerosolin keskimääräisestä pisarakokojakaumasta. Aerodynaamisen halkaisijan massamediaani (Mass Median Aerodynamic Diameter, MMAD) oli: eFlow Rapid  $4,8 \pm 0,4 \mu\text{m}$  (n = 16) ja LC Plus  $4,6 \pm 0,4 \mu\text{m}$  (n = 12). Geometrinen keskihajonta (GSD) oli: eFlow Rapid  $1,80 \pm 0,11$  ja LC Plus  $2,14 \pm 0,04$ . Lääkkeen antonopeus oli: eFlow Rapid  $380 \pm 60$  mikrog/min (n = 88) ja LC Plus  $93 \pm 16$  mikrog/min (n = 40). Nebulisaattorista saatu kokonaislääkeannos oli: eFlow Rapid  $567 \pm 62$  mikrog ja LC Plus  $570 \pm 80$  mikrog. Pari eFlow Rapid -nebulisaattori pitää puhdistaa Pari EasyCare -puhdistuslaitteella seitsemän sumutuksen välein eli kunkin sumutussyklin jälkeen (sumutussykliksi määritellään yhden Pulmozyme-ampullin käyttö, minkä jälkeen Pari eFlow Rapid -nebulisaattori pitää puhdistaa ja desinfioida käyttöohjeen mukaisesti). eFlow Rapid -nebulisaattorin käyttö ilman EasyCare-puhdistuslaitetta saattaa heikentää lääkkeen antoa ja huonontaa annostarkkuutta.
- Ultraääninebulisaattorit eivät sovi Pulmozymen antoon vaikuttavan aineen inaktivoitumisen tai muodostuvan aerosolin sopimattomuuden vuoksi.
- Nebulisaattorin ja kompressorin valmistajien käyttö- ja huolto-ohjeita tulee noudattaa.
- Aerosolin leviämisen estäminen ei ole tarpeen.
- Pulmozyme-ampullit on tarkoitettu kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Roche Oy, PL 112, 02101 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

11681

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.02.1995

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.3.2009

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

7.1.2022



## 1. LÄKEMEDLETSNAMN

Pulmozyme 1 mg/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. LÄKEMEDELFORM

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 administreringsätt

#### 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%.

#### *Pediatrik population*

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

#### Administreringsätt

Innehållet i en dosampull (2,5 ml inhalationsvätska) inhaleras utspädd med hjälp av rekommenderat nebulatorsystem (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, pankreaszymer, vitaminer, kortikosteroider för inhalation och systemiskt bruk samt analgetika.

#### **4.6 Fertilitet, 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 iaktas 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 iaktas 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).

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Effekten av överdosering med Pulmozyme har inte studerats.

I kliniska studier har patienter med cystisk fibros inhaled up 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 subkutant 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 effektmåtten visas i tabellerna nedan. En signifikant ökning i FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> som mättes under de första veckornas behandling.

<b>Studier Z0342/Z0343</b>		<b>Placebo</b> N = 325	<b>2,5 mg en gång dagligen</b> N = 322	<b>2,5 mg två gånger dagligen</b> N = 321
	Medelvärde skillnad från baseline i %			
FEV <sub>1</sub> (prediktivt värde 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 med exacerbation	Under 24 veckor	43%	34%	33%
	Relativ risk (95% KI)		0,73 (0,57 – 0,94)	0,71 (0,55 – 0,91)
			p = 0,015	p = 0,007

<b>Studie Z0713</b>		<b>Placebo</b> N = 235	<b>2,5 mg en gång dagligen</b> N = 237
	Medelvärde skillnad från baseline (vid vecka 96)		
FEV <sub>1</sub> (prediktivt värde i %)		- 3,10	0,03 p = 0,008
FVC (prediktivt värde i %)		- 2,88	- 2,23 p = 0,54
FEF <sub>25-75</sub> (prediktivt värde i %)		- 4,05	3,83 p = 0,0008
Andel % av patienter med exacerbation	Under 96 veckor	24%	17%
	Relativ risk (95% KI)		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 råttor och primater visar en låg procent systemisk absorption, <15% för råttor 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 råttor 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 råttor 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 råttor 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 råttor 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, genotoxicitet, 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 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

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 Respigard/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  $380 \pm 60$   $\mu\text{g}/\text{min}$  (n=88) för eFlow Rapid och  $93 \pm 16$   $\mu\text{g}/\text{min}$  (n=40) för LC Plus. Den totala tillförelsen 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 Oy, PB 112, 02101 Esbo

## **8. GODKÄNNANDENUMMER**

11681

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 27.02.1995

Datum för förnyat godkännande: 11.3.2009

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

7.1.2022