

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pulmozyme 2500 E / 2,5 ml verneveloplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul bevat 2500 E (overeenkomend met 2,5 mg) dornase alfa* per 2,5 ml overeenkomend met 1000 E/ml of 1 mg/ml**.

*gefosforyleerd geglycosyleerd recombinant humaan DNase I geproduceerd in Chinese hamster ovariumcellen CHO A14.16-1 MSB#757 door middel van recombinant DNA-technologie.

**1 Genentech Eenheid/ml = 1 µg/ml.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Verneveloplossing

Heldere, kleurloze tot enigszins gelige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van patiënten met cystische fibrose, met een geforceerde vitale capaciteit (FVC) groter dan 40% van de voorspelde waarde en ouder dan 5 jaar, ter verbetering van de longfunctie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

2,5 mg (hetzij 2500 E) desoxyribonuclease I per inhalatie eenmaal per dag.

Sommige patiënten ouder dan 21 jaar zouden baat kunnen vinden bij een toediening tweemaal per dag.

De meeste patiënten vinden optimaal baat bij regelmatig dagelijks gebruik van Pulmozyme. In studies waarin dornase alfa intermitterend werd toegediend, ging de verbetering van de longfunctie verloren bij stopzetting van de behandeling. Daarom moet de patiënten worden aangeraden het geneesmiddel dagelijks zonder onderbreking in te nemen.

De patiënten zouden hun medische verzorging moeten voortzetten, met inbegrip van de standaardbehandeling van respiratoire fysiotherapie.

In geval van een exacerbatie van een infectie van de luchtwegen kan de toediening van Pulmozyme zonder gevaar worden voortgezet.

De veiligheid en de doeltreffendheid werden nog niet onderzocht bij patiënten met een geforceerde vitale capaciteit lager dan 40% van de theoretische waarde.

Pediatrische patienten

De veiligheid en de doeltreffendheid werden nog niet onderzocht bij patiënten jonger dan 5 jaar.

Wijze van toediening

De inhoud van een onverdunde ampul (2,5 ml oplossing) inademen met een aanbevolen vernevelaar systeem (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het actief bestanddeel of voor één van de hulpstoffen die in rubriek 6.1 vermeld zijn.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid van pulmozyme: om de traceerbaarheid van pulmozyme te verbeteren, moeten de handelsnaam van het toegediende dornase alfa en het partijnummer duidelijk opgetekend worden in het patiëntendossier.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Pulmozyme kan doeltreffend en zonder probleem worden gebruikt samen met de standaardbehandeling van mucoviscidose zoals antibiotica, bronchodilatoren, pancreasenzymen, vitaminen, inhalatiecorticosteroiden of corticosteroiden langs algemene weg en analgetica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van dornase alfa werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben geen rechtstreekse of onrechtstreekse schadelijke effecten op de zwangerschap of de embryofetale ontwikkeling aangetoond (zie rubriek 5.3). Voorzichtigheid blijft echter geboden bij toediening van dornase alfa aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Als dornase alfa aan mensen wordt toegediend volgens de doseringsaanbeveling is er een minimale systemische absorptie. Daarom worden geen meetbare concentraties dornase alfa in de moedermelk bij de mens verwacht. Desalniettemin, dient toediening van dornase alfa aan vrouwen die borstvoeding geven met voorzichtigheid te geschieden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pulmozyme heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De gegevens met betrekking tot de bijwerkingen weerspiegelen de ervaring die met Pulmozyme opgedaan werd tijdens klinische en post-marketing studies bij gebruik van Pulmozyme aan de aanbevolen dosis.

Bijwerkingen die aan Pulmozyme toegeschreven worden zijn zeldzaam (< 1/1000). In de meeste gevallen zijn de bijwerkingen mild en van voorbijgaande aard en noodzaken geen wijziging in de posologie van Pulmozyme.

Oogaandoeningen:

Conjunctivitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Dysfonie, dyspneu, faryngitis, laryngitis, rinitis (allen non-infectieus).

Maagdarmstelselaandoeningen:

Dyspepsie.

Huid- en onderhuidaandoeningen:
Huiduitslag, urticaria.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:
Pijn op de borst (pleuritisch/non-cardiaal), pyrexie.

Onderzoeken:
Verlaagde longfunctietesten.

Patiënten met bijwerkingen die te wijten zijn aan de mucoviscidose kunnen over het algemeen zonder gevaar de behandeling met Pulmozyme verderzetten, zoals aangetoond wordt door het hoge percentage patiënten die de klinische studies met Pulmozyme beëindigd hebben.

Tijdens de klinische studies hadden slechts weinig patiënten bijwerkingen die de permanente stopzetting van de behandeling met dornase alfa noodzaakten, en het percentage patiënten die afhaakten met dornase alfa (3%) was vergelijkbaar met dit van placebo (2%).

Zoals met elk aërosol, kan bij het begin van de behandeling met dornase alfa de longfunctie afnemen en kunnen de expectoraties toenemen.

Minder dan 5% van de patiënten die met dornase alfa werden behandeld, ontwikkelden antistoffen tegen dornase alfa, en geen enkele patiënt ontwikkelde IgE-antistoffen tegen dornase alfa. Maar zelfs na vorming van antistoffen tegen dornase alfa kwam nog een verbetering van de longfunctietests voor.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

De effecten van overdosering met Pulmozyme zijn niet bekend.

In klinische studies inhaleerden cystic fibrosis-patiënten doses tot 20 mg Pulmozyme 2x daags (16 keer de aanbevolen dagelijkse dosering) gedurende een periode tot 6 dagen of 10 mg 2x daags (8 keer de aanbevolen dosering) intermitterend (2 weken toediening, gevolgd door 2 weken staken) gedurende een periode van 168 dagen. Zes volwassen patiënten zonder cystic fibrosis kregen een enkele intraveneuze dosering toegediend van 125 µg/kg dornase alfa, gevolgd 7 dagen later door 125 µg/kg subcutaan toegediend tijdens twee achtereenvolgende perioden van 5 dagen; er werden geen neutraliserende antistoffen tegen DNase en geen veranderingen in serum antistoffen tegen dubbelstrengig DNA waargenomen. Alle doseringen werden goed verdragen.

Systemische toxiciteit door Pulmozyme is niet waargenomen en is niet te verwachten vanwege de slechte absorptie en korte serumhalfwaardetijd van dornase alfa. Systemische behandeling van overdosering zal daarom waarschijnlijk niet nodig zijn (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep : ademhalingsstelsel, ATC code : R 05 C B13

Werkingsmechanisme

Recombinant humaan DNase I of rhDNase (dornase alfa), een gefosforyleerd glycoproteïne, is een door genetische manipulatie verkregen vorm van een enzyme dat van nature voorkomt bij de mens en dat het extracellulaire DNA klieft.

De retentie van viskeuze purulente secreties in de luchtwegen vermindert de longfunctie en leidt tot infectieuze exacerbaties. De purulente secreties bevatten zeer hoge concentraties van extracellulair DNA, een viskeus polyanion dat vrijkomt bij het afsterven van de leukocyten die zich ophopen bij een infectie. In vitro hydrolyseert het dornase alfa het DNA in de sputa, waardoor de viscositeit en de elasticiteit van de sputa bij mucoviscidose aanzienlijk vermindert.

Klinische werkzaamheid en veiligheid De werkzaamheid en veiligheid werden vastgesteld in dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies (Z0342/Z0343) waarbij 2,5 mg Pulmozyme gedurende 24 weken één- of tweemaal daags toegediend werd aan patiënten van 5 jaar en ouder met een FVC van 40% groter dan de voorspelde waarde. In totaal werden 968 patiënten (gemiddelde leeftijd 19 jaar) met een gemiddelde FVC uitgangswaarde van 78% gerandomiseerd in deze studies.

In een andere placebo-gecontroleerde dubbelblinde studie (Z0713) werd het effect van Pulmozyme (2,5 mg eenmaal daags gedurende 2 jaar) op de longfunctie geëvalueerd bij jonge patiënten (leeftijd 6-11 jaar) met minimaal bewijs van een longziekte, gedefinieerd als een FVC van $\geq 85\%$ van de voorspelde waarde. In totaal werden 474 patiënten (gemiddelde leeftijd 8,4 jaar) met een gemiddelde FVC uitgangswaarde van 102,3% gerandomiseerd in deze studie.

De resultaten bij de primaire eindpunten zijn weergegeven in onderstaande tabellen. Een significante verhoging van FEV₁ werd waargenomen aan het begin van de behandeling met Pulmozyme en verminderde met de tijd, voornamelijk na het eerste jaar van de behandeling. Het verschil ten opzichte van placebo bleef echter statistisch significant. Pulmozyme verminderde het relatieve risico van luchtwegexacerbaties die behandeld moesten worden met parenterale antibiotica met ongeveer 30%; deze vermindering correleerde niet met de verbetering in FEV₁ die gemeten werd tijdens de eerste behandelingsweken.

Studies Z0342/Z0343		Placebo N = 325	2,5mg QD N = 322	2,5mg BID N = 321
FEV ₁ (% voorspeld)	Gemiddelde % verandering ten opzichte van uitgangswaarde			
	Dag 8	- 0,5%	7,9%	9,0%
	Week 24	0,1%	5,1%	3,6%
	Totaal	0,0%	5,8%	5,6%
			p < 0,001	p < 0,001
% patiënten met exacerbaties	gedurende 24 weken	43%	34%	33%
	Relatief risico (95% BI)		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
Spirometrie	Gemiddelde verandering ten opzichte van uitgangswaarde (in Week 96)		
	FEV ₁ (% voorspeld)	- 3,10	0,03 p = 0,008
	FVC (% voorspeld)	- 2,88	- 2,23 p = 0,54
	FEF ₂₅₋₇₅ (%voorspeld)	- 4,05	3,83 p = 0,0008

% patiënten met exacerbaties	gedurende 96 weken Relatief risico (95% BI)	24%	17% 0,66 (0,44 – 0,996) p = 0,048
------------------------------	--	-----	---

De resultaten van een post-hoc analyse van de gegevens suggereren dat de effecten van Pulmozyme op luchtwegexacerbaties bij oudere patiënten (>21 jaar) kleiner kunnen zijn dan bij jongere patiënten, en dat een tweemaal daagse dosering nodig kan zijn bij oudere patiënten. Het percentage oudere patiënten dat exacerbaties kregen gedurende een periode van 24 weken was 44% met placebo en respectievelijk 48% en 39% met Pulmozyme 2,5 mg één- of tweemaal daags.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij toediening via inhalatie aan ratten en primaten wordt een klein percentage dornase alfa systemisch geresorbeerd: < 15% bij ratten en < 2% bij apen. Conform de resultaten van deze dierproeven treedt een geringe systemische resorptie op bij toediening van dornase alfa in aerosol aan patiënten.

Bij ratten wordt dornase alfa na orale toediening weinig of niet in het maagdarmkanaal geabsorbeerd.

Het DNase is normaal aanwezig in humaan serum. Inhalatie van dornase alfa in doses tot 40 mg gedurende 6 dagen resulteerde niet in een significante stijging van de serum-DNase-concentraties in vergelijking met de normale endogene spiegels; de concentratie steeg niet boven 10 ng/ml. Na toediening van 2500 E (2,5 mg) dornase alfa tweemaal per dag gedurende 24 weken verschilden de gemiddelde serum-DNase-concentraties niet van de gemiddelde initiële concentraties vóór behandeling ($3,5 \pm 0,1$ ng/ml), wat wijst op een geringe systemische resorptie en accumulatie.

Distributie

Studies bij ratten en apen hebben aangetoond dat dornase alfa na intraveneuze toediening snel uit het serum wordt geëlimineerd. In die studies was het initiële distributievolume gelijk aan het serumvolume.

Bij patiënten met mucoviscidose resulteert de inhalatie van 2500 E (2,5 mg) dornase alfa binnen 15 minuten in een gemiddelde concentratie van dornase alfa in de sputa van ongeveer 3 µg/ml. Na inhalatie daalt de dornase alfa-concentratie in de sputa snel.

Biotransformatie

Dornase alfa zal naar verwachting worden gemetaboliseerd door proteasen die aanwezig zijn in biologische vloeistoffen.

Eliminatie

Studies bij ratten en apen toonden aan dat rhDNase snel uit het serum verwijderd wordt na intraveneuze toediening. Studies met intraveneuze toediening bij de mens suggereren een serum eliminatiehalfwaardetijd van 3-4 uur. Studies bij ratten wijzen erop dat na inhalatie de eliminatiehalfwaardetijd van dornase alfa uit de longen 11 uur bedraagt. DNase-spiegels in het sputum bij de mens daalden binnen 2 uur tot minder dan de helft van de spiegels gemeten onmiddellijk na toediening, maar effecten op de rheologie van het sputum werden meer dan 12 uur gehandhaafd.

Pediatrische patiënten

Pulmozyme 2,5 mg werd dagelijks toegediend via inhalatie gedurende 2 weken aan 98 patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot en met 9 jaar (65 van 3 maanden tot 5 jaar, 33 van 5 tot en met 9 jaar). Bronchoalveolaire lavage (BAL) vloeistof werd verkregen binnen 90 minuten na de eerste dosis. De Pari Baby herbruikbare vernevelaar (die een gezichtsmasker heeft in plaats van een mondstuk) werd gebruikt bij patiënten bij wie het vermogen om in en uit te ademen via de mond tijdens de gehele behandelingsperiode niet aangetoond kon worden (54/65, 83% van de jongere, en 2/33, 6% van de oudere patiënten). BAL DNase spiegels werden gemeten bij alle patiënten, maar met een grote spreiding, van 0,007 tot 1,8 µg/ml. Gedurende een gemiddelde blootstellingsperiode van 14 dagen, nam de serum DNase-concentratie toe (gemiddelde $\pm$ SD) met $1,1 \pm 1,6$ ng/ml bij de 3 maanden tot 5 jaars leeftijdsgroep en met $0,8 \pm 1,2$ ng/ml bij de 5 tot en met 9 jaars leeftijdsgroep. Koorts kwam

vaker voor bij de jongere dan bij de oudere leeftijdsgroep (respectievelijk 41% vs. 24%); koorts is een bekende complicatie van bronchoscopie.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens afkomstig van conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit duiden niet op een specifiek veiligheidsrisico voor mensen.

Bij een studie uitgevoerd met zogende cynomolgus apen waaraan hoge doses dornase alfa intraveneus werden toegediend (100 µg/kg bolusinjectie gevolgd door 80 µg/kg/uur gedurende 6 uur), waren lage concentraties (<0,1% van de serumconcentraties bij de cynomolgus moeder-apen) in de moedermelk detecteerbaar.

In een inhalatietoxiciteitsstudie met een duur van vier weken bij jonge ratten, werden doseringen van 0, 51, 102 en 260 µg/kg/dag toegediend in de onderste luchtwegen vanaf 22 dagen na de geboorte. Dornase alfa werd goed verdragen en er werden geen lesies in de luchtwegen gevonden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Calciumchloride dihydraat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Pulmozyme is een niet-gebufferde waterige oplossing en mag niet worden verdund of vermengd met andere geneesmiddelen of oplossingen in de kamer van de vernevelaar. Een dergelijk mengsel zou kunnen leiden tot ongewenste structurele en/of functionele veranderingen van Pulmozyme of het andere toegevoegde product.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
De ampul in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Een eenmalige korte blootstelling aan hoge temperaturen (tot 24 uur aan een temperatuur tot 30°C) heeft geen effect op de stabiliteit van het product.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2,5 ml verneveloplossing in een ampul (weinig dens polyethyleen plastic).
Verpakkingen van 6 en 30 ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De inhoud van een ampul voor eenmalig gebruik van 2,5 mg (2500 E) Pulmozyme steriele oplossing voor inhalatie moet eenmaal per dag worden geïnhaleerd met een aanbevolen vernevelaar.

Pulmozyme mag niet vermengd worden met andere geneesmiddelen of oplossingen in de vernevelaar (zie rubriek 6.2).

- Pulmozyme kan samen met een drukvernevelaar/compressorsysteem gebruikt worden, zoals de Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, persoonlijk aangepaste Respirgard/Pulmo-Aide of AcornII/Pulmo-Aide.
- Pulmozyme kan ook worden gebruikt met een herbruikbaar drukvernevelaar/ compressorsysteem zoals Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy of Master, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50 of MobilAire of Porta-Neb.
- De Pari eFlow Rapid-vernevelaar, een vernevelaar met een elektronisch vibrerend membraan voor algemeen gebruik, mag gebruikt worden. Pariteit tussen de eFlow Rapid elektronische vernevelaar en de LC Plus drukvernevelaar werd in vitro en in vivo aangetoond. De gemiddelde druppelgrootte van de door de eFlow Rapid vernevelaar verkregen aerosol, in vergelijking met de LC Plus drukvernevelaar, wordt hieronder weergegeven aan de hand van een simulatorprofiel voor volwassen ademhaling. De mediane aerodynamische diameter van de massa (mass median aerodynamic diameter, MMAD) bedroeg $4,8 \pm 0,4 \mu\text{m}$ (n=16) voor de Flow Rapid en $4,6 \pm 0,4 \mu\text{m}$ (n=12) voor de LC Plus. De geometrische standaarddeviatie (GSD) bedroeg $1,80 \pm 0,11$ voor de eFlow Rapid en $2,14 \pm 0,04$ voor de LC Plus. De toedieningssnelheid van het geneesmiddel was $380 \pm 60 \mu\text{g/min}$ (n=88) voor de eFlow Rapid en $93 \pm 16 \mu\text{g/min}$ (n=40) voor de LC Plus. De totale hoeveelheid toegediend geneesmiddel bedroeg $567 \pm 62 \mu\text{g}$ voor de eFlow Rapid en $570 \pm 80 \mu\text{g}$ voor de LC Plus. De Pari eFlow Rapid vernevelaar moet gebruikt worden met het Pari EasyCare reinigungsaccessoire en reiniging moet na elke zevende vernevelingscyclus uitgevoerd worden (een cyclus wordt gedefinieerd als de verneveling van een enkele ampul Pulmozyme, gevolgd door het reinigen en desinfecteren in overeenstemming met de gebruiksinstructies voor het PARI eFlow Rapid vernevelingssysteem). Gebruik van de eFlow Rapid vernevelaar zonder het EasyCare reinigungsaccessoire kan leiden tot toediening van een lagere en meer variërende dosis.
- Ultrasonore vernevelaars zijn wellicht minder geschikt voor de verstuiving van Pulmozyme omdat ze Pulmozyme kunnen inactiveren of aerosols produceren waarvan de eindkenmerken onaanvaardbaar zijn.

Men dient de richtlijnen van de fabrikant van het toedieningsapparaat betreffende het gebruik en het onderhoud van de apparatuur na te leven.

Men moet geen maatregelen nemen om te voorkomen dat de aerosol in de lucht zou ontsnappen.

De ampullen Pulmozyme zijn enkel voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

N.V. Roche S.A. - Dantestraat 75 - B-1070 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pulmozyme 2500 E / 2,5 ml verneveloplossing: BE167002

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21.10.94

Datum van laatste verlenging: 11.03.09

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2021