

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pulmozyme 2500 U/2.5ml, διάλυμα για εισπνοή μέσω εκνεφωτή

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φύσιγγα περιέχει 2500 U (αντιστοιχούν σε 2.5mg) dornase alfa\* ανά 2.5 ml που αντιστοιχούν σε 1000U/ml ή 1mg/ml \*\*.

\* φωσφορυλιωμένη γλυκοσυλιωμένη ανασυνδυασμένη ανθρώπινη πρωτεΐνη δεοξυριβονουκλεάση 1 η οποία παράγεται στην κυτταρική σειρά θηλαστικού (Chinese hamster ovary) CHO A14.16-1 MSB#757 με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

\*\* 1 μονάδα Genentech/ml=1μg/ml).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για εισπνοή μέσω εκνεφωτή

Διαυγές, άχρωμο έως ελαφρά κιτρινωπό διάλυμα

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αντιμετώπιση ασθενών που πάσχουν από κυστική ίνωση με δυναμική ζωτική χωρητικότητα (FVC) μεγαλύτερη από 40% της προβλεπόμενης, και ηλικίας άνω των 5 ετών, για τη βελτίωση της πνευμονικής τους λειτουργίας.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Εισπνοή 2,5 mg (που αντιστοιχεί σε 2500 U) δεοξυριβονουκλεάσης 1, μία φορά την ημέρα. Εισπνεύστε το περιεχόμενο μίας φύσιγγας (2,5 ml διαλύματος), χωρίς προηγούμενη αραίωση, χρησιμοποιώντας ένα συνιστώμενο σύστημα μηχανικού (jet) εκνεφωτή με αεριοσυμπιεστή (βλ. παράγραφο 6.6).

Μερικοί ασθενείς ηλικίας άνω των 21 ετών μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση δοσολογίας 2 φορές την ημέρα.

Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν το βέλτιστο όφελος από την τακτική καθημερινή χρήση του Pulmozyme. Μελέτες κατά τις οποίες χορηγήθηκε Pulmozyme με διαλείπον σχήμα έδειξαν ότι η βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας υποχωρεί αμέσως με τη διακοπή της αγωγής. Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να παίρνουν το φάρμακό τους κάθε μέρα χωρίς καμία διακοπή.

Οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίζουν την τακτική ιατρική περίθαλψη, συμπεριλαμβανομένης της αναπνευστικής φυσιοθεραπείας.

Η χορήγηση μπορεί να συνεχιστεί με ασφάλεια σε ασθενείς που εμφανίζουν εξάρσεις λοιμώξεων του αναπνευστικού.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δεν έχει ακόμα αποδειχθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 5 ετών, ή σε ασθενείς με FVC μικρότερη του 40% της προβλεπόμενης.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καμία.

### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Pulmozyme μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά και με ασφάλεια σε συνδυασμό με κλασικές θεραπείες κατά της κυστικής ίνωσης όπως αντιβιοτικά, βρογχοδιασταλτικά, παγκρεατικά ένζυμα, βιταμίνες, εισπνεόμενα και συστηματικά κορτικοστεροειδή και αναλγητικά.

### 4.6 Κύηση και γαλουχία

#### *Κύηση*

Η ασφάλεια της dornase alfa δεν έχει καθιερωθεί σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, ή στην ανάπτυξη του εμβρύου (βλ. παράγραφο 5.3). Η χορήγηση σε έγκυες γυναίκες πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή.

#### *Γαλουχία*

Καθώς δεν είναι γνωστό εάν η dornase alfa εκκρίνεται στο μητρικό γάλα, η χορήγηση της dornase alfa σε μια θηλάζουσα γυναίκα πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή (βλ. παράγραφο 5.3).

### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Pulmozyme δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα στοιχεία ανεπιθύμητων ενεργειών αντικατοπτρίζουν την εμπειρία από τις κλινικές δοκιμές και από τη μετεγκριτική κυκλοφορία χρήσης του Pulmozyme στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα.

Είναι σπάνιες οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αποδίδονται στο Pulmozyme (<1/1000). Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι ήπιες και παροδικές στη φύση τους, και δεν απαιτούν τροποποιήσεις της χορηγούμενης δόσης του Pulmozyme.

#### *Διαταραχές των οφθαλμών:*

Επιπεφυκίτιδα.

#### *Διαταραχές του αναπνευστικού, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:*

Δυσφωνία, δύσπνοια, φαρυγγίτιδα, λαρυγγίτιδα, ρινίτιδα (όλες μη μεταδοτικές).

#### *Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:*

Δυσπεψία

#### *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:*

Εξάνθημα, κνίδωση.

*Γενικές διαταραχές:*

Θωρακικό άλγος (πλευριτικό/μη καρδιακό), πυρεξία.

*Έρευνες:*

Μειωμένη λειτουργία των πνευμόνων.

Οι ασθενείς που εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες συχνές για την κυστική ίνωση μπορούν, γενικά, να συνεχίζουν με ασφάλεια τη χορήγηση του Pulmozyme όπως τεκμηριώθηκε από το υψηλό ποσοστό ασθενών που ολοκλήρωσαν τις κλινικές δοκιμές με Pulmozyme.

Σε κλινικές δοκιμές, λίγοι ασθενείς εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της dornase alfa και ο ρυθμός διακοπής παρατηρήθηκε ότι ήταν παρόμοιος μεταξύ του εικονικού φαρμάκου (2%) και της dornase alfa (3%).

Με την έναρξη της θεραπείας με dornase alfa, όπως και με οποιοδήποτε αερόλυμα, η πνευμονική λειτουργία μπορεί να επιδεινωθεί και να αυξηθεί η απόχρεμψη πτυέλων.

Ποσοστό μικρότερο του 5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με dornase alfa ανέπτυξε αντισώματα στην dornase alfa και κανένας από αυτούς τους ασθενείς δεν είχε αναπτύξει αντισώματα IgE στη dornase alfa. Ωστόσο, εμφανίστηκε βελτίωση στις δοκιμασίες της πνευμονικής λειτουργίας ακόμη και μετά την ανάπτυξη αντισωμάτων στη dornase alfa.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η υπέρβαση της δοσολογίας με Pulmozyme δεν έχει τεκμηριωθεί. Μελέτες εισπνοής μιας εφάπαξ δόσης που έγιναν σε επίμυς και πιθήκους, σε δόσεις μέχρι και 180 φορές υψηλότερες από τις δόσεις που χρησιμοποιούνται συνήθως στις κλινικές μελέτες, είναι καλά ανεκτές. Χορήγηση από το στόμα της dornase alfa σε επίμυς σε δόσεις μέχρι και 200 mg/kg ήταν επίσης καλά ανεκτή.

Σε κλινικές μελέτες, ασθενείς που έπασχαν από κυστική ίνωση έλαβαν μέχρι και 20 mg dornase alfa δύο φορές την ημέρα για διάστημα μέχρι και έξι ημέρες και 10 mg δύο φορές την ημέρα με διακοπές (2 εβδομάδες με φάρμακο/2 εβδομάδες χωρίς φάρμακο) για διάστημα 168 ημερών. Και τα δύο δοσολογικά σχήματα αποδείχθηκαν καλά ανεκτά.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αναπνευστικό σύστημα, κωδικός ATC: R05C B13

Η ανασυνδρασμένη ανθρώπινη δεοξυριβονουκλεάση (DNase) είναι προϊόν γενετικής μηχανικής ενός φυσιολογικώς απαντώμενου ενζύμου του ανθρώπου το οποίο διασπά το εξωκυτταρικό DNA.

Η κατακράτηση κολλωδών πυωδών εκκρίσεων στους αεραγωγούς συμβάλλει τόσο στη μείωση της πνευμονικής λειτουργίας όσο και στην έξαρση των λοιμώξεων. Οι πυώδεις εκκρίσεις περιλαμβάνουν πολύ υψηλές συγκεντρώσεις εξωκυτταρικού DNA, ενός κολλώδους πολυανιόντος που απελευθερώνεται από καταστρεφόμενα λευκοκύτταρα, που συσσωρεύονται ως επακόλουθο λοίμωξης. *In vitro*, η dornase alfa υδρολύει το DNA των πυωδών πτυέλων και έντονα μειώνει την ιξωδοελαστικότητα των πτυέλων των ασθενών που πάσχουν από κυστική ίνωση.

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

Μελέτες χορήγησης του φαρμάκου μέσω εισπνοών που έγιναν σε επίμυς και σε πρωτεύοντα θηλαστικά, δείχνουν χαμηλό ποσοστό συστηματικής απορρόφησης της dornase alfa, ποσοστό <15% για τους

επίμυς και ποσοστό <2% για τους πιθήκους. Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα αυτών των μελετών στα πειραματόζωα, η dornase alfa έδειξε χαμηλή συστηματική απορρόφηση όταν χορηγήθηκε σε ασθενείς σαν εισπνεόμενο αερόλυμα.

Η απορρόφηση της dornase alfa από το γαστρεντερικό σωλήνα κατόπιν από στόματος χορήγησης σε επίμυς είναι αμελητέα.

Η DNase υπάρχει φυσιολογικά στον ανθρώπινο ορό. Οι συγκεντρώσεις της DNase στον ορό δεν αυξήθηκαν σημαντικά πάνω από τα φυσιολογικά ενδογενή επίπεδα, μετά από εισπνοές μέχρι και 40 mg dornase alfa μέχρι και για 6 ημέρες. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συγκέντρωσης της DNase στον ορό μεγαλύτερη από 10ng/ml. Μετά από χορήγηση 2500 U (2,5 mg) dornase alfa δύο φορές την ημέρα για 24 εβδομάδες, ο μέσος όρος των συγκεντρώσεων της DNase στον ορό δεν ήταν διαφορετικός από το μέσο όρο των τιμών πριν από την έναρξη της θεραπείας που ήταν  $3,5 \pm 0,1$  ng/ml. Αυτό υποδεικνύει χαμηλή συστηματική απορρόφηση ή συσσώρευση.

### **Κατανομή**

Μελέτες σε επίμυς και πιθήκους έδειξαν ότι μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η dornase alfa απομακρύνθηκε γρήγορα από τον ορό. Ο αρχικός όγκος κατανομής σε αυτές τις μελέτες ήταν παρόμοιος με τον όγκο του ορού.

Η εισπνοή 2500 U (2,5 mg) dornase alfa οδηγεί σε μία μέση συγκέντρωση της dornase alfa στα πτύελα ασθενών με κυστική ίνωση περίπου 3 μg/ml μέσα σε 15 λεπτά. Οι συγκεντρώσεις της dornase alfa στα πτύελα γρήγορα ελαττώνονται μετά από την εισπνοή.

### **Αποβολή**

Μελέτες σε επίμυς υποδεικνύουν ότι μετά από χορήγηση του φαρμάκου σε αερόλυμα, ο χρόνος ημιζωής απομάκρυνσης της dornase alfa από τους πνεύμονες είναι 11 ώρες.

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά στοιχεία σε πολύ νεαρά ή ηλικιωμένα πειραματόζωα.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μελέτες με dornase alfa σε κονίκλους και τρωκτικά δεν απέδειξαν βλάβη στη γονιμότητα, τερατογένεση ή επιδράσεις στην ανάπτυξη.

Σε μια μελέτη που διενεργήθηκε σε θηλάζοντα θηλυκά πιθήκων cynomolgus στα οποία χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις dornase alfa ενδοφλεβίως, ανιχνεύθηκαν χαμηλές συγκεντρώσεις (<0,1 % των συγκεντρώσεων που σημειώθηκαν σε έγκυα θηλυκά πιθήκων cynomolgus) στο μητρικό γάλα. Όταν χορηγείται το φάρμακο στον άνθρωπο στη συνιστώμενη δοσολογία, υπάρχει ελάχιστη συστηματική απορρόφηση της dornase alfa. Έτσι, αναμένονται μη μετρήσιμες συγκεντρώσεις dornase alfa στο ανθρώπινο γάλα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Νάτριο χλωριούχο  
Ασβέστιο χλωριούχο διυδρικό  
Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Το Pulmozyme είναι ένα υδατικό διάλυμα το οποίο δεν περιέχει ρυθμιστικό διάλυμα και δεν θα πρέπει να αραιώνεται ή να αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα ή διαλύματα στο δοχείο του εκνεφωτή. Τυχόν ανάμειξη του διαλύματος θα μπορούσε να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες δομικές και/ή λειτουργικές αλλαγές του Pulmozyme ή της ουσίας με την οποία προσμειγνύεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Φυλάσσετε τη φύσιγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μια μοναδική έκθεση σε υψηλές θερμοκρασίες (μικρότερη ή ίση των 24 ωρών και έως και τους 30°C), δεν επηρεάζει τη σταθερότητα του προϊόντος.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

2,5 ml διαλύματος για εισπνοή μέσω εκνεφωτή σε μια φύσιγγα (πλαστικό από χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο).

Συσκευασία των 6 ή 30.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το περιεχόμενο μια φύσιγγας στείρου διαλύματος για εισπνοή Pulmozyme 2.5mg (2500U) μιας χρήσης θα πρέπει να εισπνέεται μια φορά ημερησίως με τη χρήση ενός συνιστώμενου εκνεφωτή.

- Το Pulmozyme δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή διαλύματα στον εκνεφωτή (βλ. παράγραφο 6.2 ).
- Ολόκληρο το περιεχόμενο μιας φύσιγγας θα πρέπει να τοποθετείται στο δοχείο ενός μηχανικού (jet) εκνεφωτή με αεριοσυμπιεστή όπως ο Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, προσαρμοσμένου Respirgard/Pulmo-Aide, ή Acorn II/Pulmo-Aide.
- Το Pulmozyme μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί με ένα επαναχρησιμοποιούμενο εκνεφωτή με αεριοσυμπιεστή όπως ο Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy ή Master, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50 ή MobilAire ή Porta-Neb.
- Οι υπερηχητικοί νεφελοποιητές μπορεί να είναι ακατάλληλοι για την απόδοση του Pulmozyme επειδή μπορεί να αδρανοποιήσουν το Pulmozyme ή διότι έχουν μη αποδεκτά χαρακτηριστικά απόδοσης αερολύματος.
- Θα πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες χρήσης και συντήρησης των κατασκευαστών των εκνεφωτών και των αεριοσυμπιεστών.
- Δεν απαιτείται η χωροταξική απομόνωση του ασθενούς κατά τη χρήση του αερολύματος.
- Οι φύσιγγες Pulmozyme είναι για μια μόνο χορήγηση. Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Υπεύθυνος αδείας κυκλοφορίας στην Ελλάδα:

Roche (Hellas) AE.

Αλαμάνας 4 & Δελφών

Μαρούσι 15125

Τηλ: 210 6166100

Fax: 210 6104524

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας στην Κύπρο:  
Γ. Α. Σταμάτης & Σία Λτδ  
27 Ανδρέα Αραούζου  
1076 Λευκωσία, Κύπρος

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ελλάδα: 39843/15.06.2010

Κύπρος: S00167

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης άδειας κυκλοφορίας: 16.06.94

Ημερομηνία ανανέωσης άδειας κυκλοφορίας: 15.06.2010

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

15.06.2010