

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**PULMOZYME 2 500 U/2,5 ml roztok k inhalaci**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampule 2,5 ml obsahuje dornasum alfa 2 500 U (odpovídající 2,5 mg). Koncentrace roztoku je 1000 U/ml\* nebo 1 mg/ml.

Léčivou látkou přípravku je dornasum alfa, což je fosforylovaná a glykosylovaná lidská deoxyribonukleáza I (rhDNáza), získaná z ovariálních buněk čínského křečka (CHO) rekombinantní DNA technologií.

Popis přípravku: Čirá, bezbarvá až mírně nažloutlá tekutina

\*1 Genentech unit/ml = 1µg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok k inhalaci.

Přípravek Pulmozyme je sterilní, čirý, bezbarvý až mírně nažloutlý roztok určený k inhalaci. Aplikuje se tryskovým nebulizérem poháněným stlačeným vzduchem.

Z jedné ampule přípravku Pulmozyme se do nebulizéru uvolní 2,5 mg (2500 jednotek) léčivé látky - rhDNázy.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Pulmozyme je indikován k léčbě cystické fibrózy ke zlepšení plicních funkcí a oddálení nevratné destrukce plicní tkáně u pacientů, kteří jsou starší 5-ti let a jejich plicní kapacita je vyšší než 40 % předpokládané plicní kapacity.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Pro nahrazení přípravku Pulmozyme jakýmkoli jiným podobným biologickým léčivým přípravkem je nutný souhlas předepisujícího lékaře.

#### Dávkování

Doporučovaná dávka je 2 500 jednotek (= 2,5 mg) jednou denně, čemuž odpovídá inhalace neředěného obsahu jedné ampule - 2,5 ml roztoku.

Optimálních terapeutických výsledků bývá u většiny pacientů dosahováno při každodenním kontinuálním podávání. Studie intermitentního dávkování prokázaly rychlý pokles výsledného efektu (v respiračních funkcích) po přerušení terapie. Z těchto důvodů by mělo být pacientům doporučeno užívat přípravek nepřerušovaně každý den.

Pokračovat v léčbě přípravkem Pulmozyme je možné a současně bezpečné i při exacerbaci respirační infekce.

#### Způsob podání

Přípravek *musí* být aplikován tryskovým nebulizérem. Není nutné, aby pacient změnil svůj obvyklý plicní fyzioterapeutický režim, a v současné době není doporučována žádná optimální denní doba pro podání přípravku. Je však nejvýhodnější, předchází-li aplikace přípravku fyzioterapii o 1 až 2,5 hodiny.

Při léčbě přípravkem Pulmozyme nadále pokračuje regulérní lékařská péče. Bezpečnost a účinnost denního podávání dosud nebyla prokázána u dětí do 5-ti let věku a u pacientů s plicní kapacitou pod 40 % předpokládané kapacity.

Někteří pacienti starší 21 let mohou profitovat z dvojnásobné denní dávky.

#### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název podávaného přípravku zřetelně zaznamenán (nebo vyznačen) v pacientově dokumentaci.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Interakce s jinými léčivými látkami nejsou známy. V nebulizéru by neměl být přípravek Pulmozyme mísen s dalšími roztoky (viz bod 6.2), protože by mohly nastat změny na prostorovém uspořádání molekuly léčivé látky a tím i funkční změny samotného přípravku, popř. ostatních složek směsi. Je však možné mísit již vytvořený aerosol s jiným pomocí Y-směšovače a vdechovat dvě i více léčiv naráz.

Přípravek Pulmozyme může být efektivně a bezpečně používán v kombinaci s veškerými standardně používanými léky v terapii cystické fibrózy, například s antibiotiky, bronchodilatancií, pankreatickými enzymy, vitamíny, inhalačními i systémově podávanými kortikosteroidy a analgetiky.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### ***Těhotenství***

Bezpečnost rhDNázy nebyla u těhotných žen dosud stanovena. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství ani embryofetální vývoj (viz bod 5.3). Při předepisování rhDNázy těhotným ženám se doporučuje postupovat opatrně.

##### ***Kojení***

Pokud je rhDNáza podávána v souladu s doporučenými dávkovacími postupy, dochází jen k minimální systémové absorpci; proto se neočekávají žádné měřitelné koncentrace rhDNázy v lidském mléku. Přesto se při podávání kojícím matkám doporučuje postupovat opatrně (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Pulmozyme nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Údaje o nežádoucích účincích pocházejí z klinických studií a ze sledování podávání přípravku Pulmozyme v doporučených dávkách po jeho uvedení na trh.

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny, jsou shrnuty níže podle MedDRA tříd orgánových systémů, četnosti a stupně závažnosti. Ke stanovení četnosti byla použita následující klasifikace četnosti:

Velmi časté  $\geq 1/10$

Časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$

Méně časté  $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$

Vzácné  $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$

Velmi vzácné  $< 1/10000$

Nežádoucí účinky připisované přípravku Pulmozyme jsou vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ). Ve většině případů byly nežádoucí účinky mírné a přechodné a nevyžadovaly úpravu dávkování přípravku Pulmozyme.

*Poruchy oka:*

Konjunktivitida

*Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:*

Dysfonie, dyspnoe, faryngitida, laryngitida, rinitida (všechny neinfekční)

*Gastrointestinální poruchy:*

Dyspepsie

*Poruchy kůže a podkožní tkáň:*

Vyrážka, kopřivka (krátký a mírný průběh)

*Celkové poruchy:*

Bolest na hrudi (pleuritická, nekardiální), pyrexie

*Vyšetření:*

Pokles plicních funkcí.

Pacienti, u kterých se objevily nežádoucí účinky sdružené s cystickou fibrózou, většinou mohou bezpečně pokračovat v užívání přípravku Pulmozyme, což dokládá i vysoké procento těch, kteří klinické studie dokončili.

V klinických studiích pouze několik pacientů, u kterých se projeví nežádoucí účinky, ukončilo léčbu rhDNázou trvale, přičemž výskyt přerušení terapie rhDNázou (3 %) byl podobný jako ve skupině léčené placebem (2 %).

Po započetí terapie rhDNázou, stejně jako při používání jiných aerosolů, může dojít k přechodnému poklesu plicních funkcí a ke zvýšení expektorace sputa.

Protilátky proti rhDNáze tvořilo méně než 5 % pacientů léčených touto látkou, žádný z nich neprodukoval protilátky z řady IgE. Ke zlepšení plicních funkcí docházelo i přes tvorbu protilátek proti rhDNáze.

Nebyly zaznamenány žádné anafylaktické reakce, za které by mohlo být zodpovědné podávání rhDNázy.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10  
Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### 4.9 Předávkování

Účinky předávkování přípravkem Pulmozyme nebyly dosud stanoveny. V klinických studiích pacienti s cystickou fibrózou inhalovali až 20 mg přípravku Pulmozyme dvakrát denně (16násobek doporučené denní dávky) po dobu až 6 dnů a 10 mg dvakrát denně (8násobek doporučené dávky) intermitentně (2 týdny užívání léku a 2 týdny přestávka) po dobu 168 dnů. Šest dospělých pacientů bez cystické fibrózy dostávalo jednotlivou nitrožilní dávku 125 µg/kg rhDNázy, následovanou po 7 dnech podkožní dávkou 125 µg/kg po dobu dvou po sobě jdoucích 5denních období, aniž by byly prokázány neutralizující protilátky proti DNáze nebo jakékoli změny sérových protilátek proti dvouvláknové DNA. Všechny tyto dávky byly dobře snášeny.

Systémová toxicita přípravku Pulmozyme nebyla pozorována a vzhledem ke špatnému vstřebávání a krátkému sérovému poločasu rhDNázy nebyla ani očekávána. Systémová léčba předávkování nebude pravděpodobně nutná (viz bod 5.2).

### 5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Expektorancia, kromě kombinací s antitusiky; mukolytikum.

ATC kód: R05CB13

#### Mechanismus účinku

Rekombinantní lidská DNáza je metodami genetického inženýrství vyprodukovaná verze enzymu přirozeně se vyskytujícího u lidí, štěpícího extracelulární DNA.

Retence viskózní purulentní sekrece v dýchacích cestách vede k redukcii plicních funkcí a exacerbacím infekce. Hnisavé sputum obsahuje velké množství extracelulární DNA ve formě viskózního polyaniontu, který pochází ze zdegenerovaných leukocytů, akumulovaných v rámci odpovědi organismu na infekci. *In vitro* je DNA ze sputa hydrolyzována rhDNázou a tím je viskoelasticita plicní sekrece u cystické fibrózy významně redukována.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost byla stanovena na základě dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií (Z0342/Z0343), ve kterých pacienti starší 5 let s FVC nad 40% NH (náležitých hodnot) dostávali přípravek Pulmozyme v dávce 2,5 mg jednou nebo dvakrát denně po dobu 24 týdnů. Celkem bylo do těchto studií randomizováno 968 pacientů (průměrný věk 19 let) se střední výchozí hodnotou FVC 78 %.

Další placebem kontrolovaná dvojité zaslepená studie (Z0713) hodnotila účinky přípravku Pulmozyme (v dávce 2,5 mg jednou denně po dobu 2 let) na plicní funkce u mladých pacientů (ve věku 6-11 let) s minimálním průkazem plicního onemocnění, které je definované jako FVC  $\geq$  85 % NH. Celkem bylo do této studie randomizováno 474 pacientů (průměrný věk 8,4 let) se střední výchozí hodnotou FVC 102,3 %.

Výsledky hlavních koncových parametrů jsou shrnuty v tabulkách níže. Na začátku léčby přípravkem Pulmozyme bylo pozorováno výrazné zvýšení FEV<sub>1</sub>, které v průběhu času postupně klesalo, zvláště po prvním roce léčby. Rozdíl v porovnání se skupinou léčenou placebem však zůstal i nadále statisticky významný.

Přípravek Pulmozyme snížil relativní riziko respiračních exacerbací, které vyžadují parenterální podání antibiotik, o přibližně 30 %. Toto snížení nekorelovalo se zlepšením FEV<sub>1</sub> měřeným v průběhu prvních týdnů léčby.

<b>Studie Z0342/Z0343</b>		<b>Placebo</b> N = 325	<b>2,5mg 1x denně</b> N = 322	<b>2,5mg 2x denně</b> N = 321
FEV <sub>1</sub> (% NH)	Střední % změny od výchozích hodnot			
	Den 8	- 0,5 %	7,9 %	9,0 %
	Týden 24	0,1 %	5,1 %	3,6 %
	Celkem	0,0 %	5,8 %	5,6 %
			p < 0,001	p < 0,001
% pacientů s exacerbacemi	Po dobu 24 týdnů	43 %	34 %	33 %
	Relativní riziko (95% CI)		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>2,5mg 1x denně</b> N = 237
Spirometrie	Střední změna od výchozích hodnot (v týdnu 96)		
	FEV <sub>1</sub> (% NH)	- 3,10	0,03
	FVC (% NH)	- 2,88	- 2,23
	FEF <sub>25-75</sub> (% NH)	- 4,05	3,83
			p = 0,0008
% pacientů s exacerbacemi	Po dobu 96 týdnů	24 %	17 %
	Relativní riziko (95% CI)		0,66 (0,44 – 0,996)
			p = 0,048

Post-hoc analýzy údajů naznačují, že účinky přípravku Pulmozyme na respirační exacerbace u starších pacientů (>21 let) mohou být menší než u mladších pacientů a že u starších pacientů může být nutné dávkování 2x denně. Procento starších pacientů, u kterých došlo k exacerbacím během 24 týdnů, bylo 44 % ve skupině s placebem, 48 % ve skupině léčené přípravkem Pulmozyme v dávce 2,5 mg jednou denně a 39 % ve skupině léčené přípravkem Pulmozyme v dávce 2,5 mg dvakrát denně.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Inhalační studie prováděné na potkanech a nehumánních primátech popsaly nízké procento systémové absorpce rhDNázy (méně než 15 % u potkanů a než 2 % u opic). Ve shodě s těmito výsledky i rhDNáza podaná lidským pacientům ve formě inhalačního aerosolu vykazuje nízkou systémovou expozici.

U potkanů je absorpce rhDNázy z gastrointestinálního traktu po perorálním podání zanedbatelná.

DNáza je v lidském séru normálně přítomná. Inhalace dávky do 40 mg rhDNázy po dobu 6-ti dní nevedla k signifikantnímu zvýšení koncentrace v porovnání s endogenními hladinami. Vzestup sérové koncentrace DNázy nad 10 ng/ml nebyl pozorován. Při podávání 2500 jednotek (2,5 mg) rhDNázy dvakrát denně po dobu 24 týdnů se průměrné sérové koncentrace

DNázy nelišily oproti původním hodnotám před léčbou ( $3,5 \pm 0,1$  ng/ml), což také dokládá nízkou systémovou absorpci a kumulaci.

#### *Distribuce*

Studie u potkanů a opic prokázaly, že rhDNáza byla po intravenózním podání ze séra rychle eliminována. Počáteční distribuční objem byl v těchto studiích podobný objemu séra.

U pacientů s cystickou fibrózou je během 15-ti minut po inhalaci 2500 jednotek (2,5 mg) průměrná koncentrace rhDNázy ve sputu přibližně 3  $\mu$ g/ml a velice rychle dochází k jejímu poklesu.

#### *Biotransformace*

Předpokládá se, že rhDNáza je metabolizována proteázami přítomnými v biologických tekutinách.

#### *Eliminace*

Studie u potkanů a opic prokázaly, že rhDNáza je po intravenózním podání ze séra rychle eliminována. Studie u člověka naznačují, že po intravenózním podání je eliminační poločas ze séra 3-4 hodiny.

Studie na potkanech stanovily eliminační poločas rhDNázy z plic po inhalaci aerosolu na 11 hodin. U člověka klesaly hladiny DNázy ve sputu během 2 hodin pod polovinu hodnot detekovaných okamžitě po podání, ale účinky na reologii sputa přetrvávaly přes 12 hodin.

#### *Pediatrická populace*

Přípravek Pulmozyme byl podáván inhalačně v dávce 2,5 mg denně po dobu 2 týdnů 98 pacientům ve věku od 3 měsíců do 9 let (65 pacientů ve věku od 3 měsíců do 5 let, 33 pacientů ve věku od 5 do 9 let). Během 90 minut po první dávce byla získána tekutina z bronchoalveolární laváže (BAL). U pacientů, kteří nebyli schopni po celé léčebné období vdechovat a vydechovat ústy (54/65, 83 % mladších a 2/33, 6 % starších pacientů) byl použit Pari Baby nebulizér k opakovanému použití (který užívá místo náustku obličejovou masku). Koncentrace DNázy v BAL byly detekovatelné u všech pacientů, ale pohybovaly se v širokém rozmezí od 0,007 do 1,8  $\mu$ g/ml. Během střední 14denní expozice vystoupily sérové koncentrace DNázy (střední  $\pm$  s.d.) o  $1,1 \pm 1,6$  ng/ml ve skupině pacientů ve věku od 3 měsíců do 5 let a o  $0,8 \pm 1,2$  ng/ml ve skupině pacientů ve věku od 5 do 9 let. Výskyt horečky byl častější ve skupině mladších pacientů než starších (41 % vs. 24 %). Horečka je známá komplikace bronchoskopie.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii provedené u laktujících opic druhu cynomolgus, které dostávaly vysoké dávky rhDNázy intravenózně (bolus 100  $\mu$ g/kg následovaný dávkou 80  $\mu$ g/kg/h po dobu 6 hodin), byly v mateřském mléku detekovány nízké koncentrace rhDNázy (<0,1 % koncentrací pozorovaných v séru samic opic druhu cynomolgus).

Čtyřtýdenní studie inhalační toxicity u mladých potkanů zahájila dávkování 22 dní po vrhu v dávkách do LRT 0, 51, 102 a 260  $\mu$ g/kg/d. RhDNáza byla dobře tolerovaná a v respiračním traktu nebyly nalezeny žádné léze.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný, dihydrát chloridu vápenatého, voda pro injekci.

### **6.2 Inkompatibility**

Přípravek Pulmozyme je nepufrovaný vodný roztok, který nemá být v nebulizéru mísen nebo rozpouštěn v dalších látkách a lécích. Ve směsi totiž může dojít ke vzniku nežádoucích strukturních či funkčních změn léčivé látky i přidaných složek.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Ampule uchovávejte v sáčku, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jednorázové krátkodobé zvýšení teploty (maximálně do 30 °C po dobu 24 hodin) stabilitu přípravku neovlivňuje.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Jednotlivé dávky přípravku Pulmozyme jsou dodávány v plastových ampulích z lehkého polyetylénu (s nízkou hustotou), v sáčku z hliníkové potahované fólie, v papírové skládačce. Objem jedné ampule je  $2,6 \pm 0,1$  ml.

Z každé ampule se uvolní do komůrky nebulizéru 2,5 ml roztoku Pulmozyme.

Velikost balení: 6 nebo 30 ampulí.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Pulmozyme je připraven jako sterilní roztok k inhalaci v jednotlivých ampulích, obsahujících vždy jednu dávku přípravku. V současnosti se zdá být vhodný pro aplikaci biochemicky nezměněné rhDNázy pouze tryskový nebulizér. Všechny obsah jedné ampule je přemístěn do nádoby tryskového nebulizéru s kompresorovým systémem - jako např. Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, Respigard/Pulmo-Aide nebo Acorn II/Pulmo-Aide. Pulmozyme též může být aplikován v kombinaci s tryskovým kompresorovým systémem pro opakované použití, jako je například Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy nebo Master, Aiolos/2 Aiolos.

Ultrazvukové nebulizéry jsou, podle aktuálně dostupných informací, k aplikaci Pulmozyme nevhodné, protože mohou léčivou látku inaktivovat, popř. mají neakceptovatelné aerosolové charakteristiky.

Pacienti by se měli při používání a údržbě těchto pomůcek řídit pokyny výrobce. Kontrola vlastního aerosolu není nutná.

Ampule s roztokem Pulmozyme jsou určeny pouze k jednorázové aplikaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ROCHE s.r.o.  
Sokolovská 685/136f  
186 00 Praha 8 - Karlín

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

52/270/95-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 26. 4. 1995  
Datum posledního prodloužení registrace: 13. 1. 2016

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

30. 4. 2019