

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение I	
Към Рег. №	9660090
Разрешение №	B6/MMP-61498
Действителен до	25-01-2023

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пулмозим 2500 U (2,5 mg)/ 2,5 ml разтвор за небулизатор
Pulmozyme 2500 U (2,5 mg)/2,5 ml nebuliser solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула съдържа 2500 U (2,5 mg)/2,5 ml дорназа алфа (*dornase alfa*), фосфорилиран гликозилиран рекомбинантен белтък, човешка дезоксирибонуклеаза 1.
Концентрация 1000 U/ml (1 mg/ml).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за небулизатор
Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на пациенти с кистична фиброза (муковисцидоза) с форсиран витален капацитет (FVC) по-голям от 40% от нормата и над 5-годишна възраст за подобрене на белодробната функция.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За заместването на Пулмозим с някакъв друг биологичноподобен лекарствен продукт се изисква съгласието на предписващия лекар.

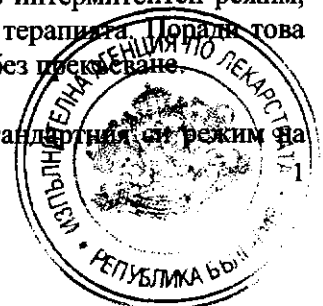
Дозировка

Препоръчителната доза е 2,5 mg (съответстващи на 2500 U) дезоксирибонуклеаза 1, веднъж дневно, чрез инхалация. Инхалира се съдържанието на една ампула (2,5 ml от разтвора) неразредена, като се използва препоръчаната система на небулизатор (вж. точка 6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа).

Някои пациенти над 21-годишна възраст може да имат полза от двойна дневна доза.

Повечето пациенти получават оптимална полза при продължително ежедневно приложение на Пулмозим. По време на проучванията, при които Пулмозим е прилаган в интермитентен режим, подобренето на белодробната функция се загубва след прекратяване на терапията. Поради това пациентите трябва да се съветват да приемат ежедневно своето лекарство без прекъсване.

Пациентите трябва да продължат редовното си лечение, включително стандартния си режим на



торакална физиотерапия.

Безопасността и ефикасността не са доказани още при пациенти с форсиран витален капацитет (FVC) по-малък от 40% от нормата.

Педиатрична популация

Опитът при пациенти под петгодишна възраст е ограничен.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

С цел да се подобри проследяемостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име на приложения продукт трябва точно да се отбележи в картоната на пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Пулмозим може ефективно и безопасно да се прилага едновременно със стандартното лечение на кистична фиброза като антибиотици, бронходилататори, панкреатични ензими, витамини, инхалаторни и системни кортикостероиди и аналгетици.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на дорназа алфа при бременни жени не е установена. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти върху бременността или ембриофеталното развитие (вж. точка 5.3.). Необходима е внимателна преценка, когато дорназа алфа се предписва на бременни жени.

Кърмене

Когато дорназа алфа се прилага на хора според препоръките за дозиране, се наблюдава минимална системна абсорбция. Поради това, не се очакват измерими концентрации на дорназа алфа в кърмата при човека. Въпреки това е необходимо внимание, когато дорназа алфа се прилага при кърмачки (вж. точка 5.3.).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пулмозим не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Данните за нежеланите събития отразяват опита от клиничните изпитвания и постмаркетинговото наблюдение при употреба на Пулмозим при препоръчаната схема на лечение.

Нежеланите реакции, които се свързват с приложението на Пулмозим, са редки (АМ 000), В



повечето случаи нежеланите лекарствени реакции са леки и преходни и не налагат промяна на дозата на Пулмозим.

Нарушения на очите:
Конюнктивит.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:
Дисфония, диспнея, фарингит, ларингит, ринит (всичките неинфекциозни).

Стомашно-чревни нарушения:
Диспепсия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:
Обрив, уртикария.

Общи нарушения:
Болка в гърдите (плеврална/некардиална), пирексия.

Изследвания:
Намалени тестове на белодробната функция.

Обикновено пациенти, които получат нежелани лекарствени реакции, характерни за кистичната фиброза, могат безопасно да продължат да прилагат Пулмозим, както показва високият процент пациенти, завършили клиничните изпитвания с Пулмозим.

По време на клиничните изпитвания малко пациенти са получили нежелани събития, довели до трайно прекратяване на лечението с дорназа алфа, като наблюдаваната честота на преустановяване е била подобна при прилагане на плацебо (2%) и дорназа алфа (3%).

В началото на лечението с дорназа алфа, както с всеки аерозол, белодробната функция може да се влоши и да се увеличи отделянето на храчки.

По-малко от 5% от пациентите, лекувани с дорназа алфа, са развили антитела срещу дорназа алфа, като при нито един от тях не са се развили IgE антитела. Наблюдавано е подобрение на белодробните функционални тестове дори след развитие на антитела срещу дорназа алфа.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма данни за ефекта на предозиране на Пулмозим.

В клиничните проучвания пациенти с кистична фиброза са инхалирали до 20 mg Пулмозим два пъти дневно (16 пъти над препоръчителната дневна доза) в продължение на до 6 дни и 16 mg два пъти дневно (8 пъти над препоръчителната доза) интермитентно (2 седмици с последващи 2 седмици без лекарство) в продължение на 168 дни. Шестима възрастни пациенти без кистична фиброза са



получили еднократна интравенозна доза от 125 µg/kg дорназа алфа, последвана след 7 дни от 125 µg/kg подкожно за два последователни 5-дневни периода, без да се установят неутрализиращи антитела към DNase или промени в серумните антитела срещу двойно-верижна ДНК. Всички тези дози са били понасяни добре.

Не е наблюдавана и не се очаква системна токсичност на Пулмозим поради слабата абсорбция и краткия серумен полуживот на дорназа алфа. Поради това е малко вероятно да се наложи системно лечение при предозиране (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Дихателна система, Муколитици, АТС код: R05CB13.

Рекомбинантната човешка дорназа алфа е получена чрез генно инженерство версия на естествения човешки ензим, който разцепва екстрацелуларната ДНК.

Задръжката на вискозни пурулентни секрети в дихателните пътища едновременно намалява белодробната функция и води до обостряне на инфекцията. Гнойните секрети съдържат много високи концентрации екстрацелуларна ДНК, вискозен полианион, освобождаван при разграждането на левкоцитите, които се натрупват в отговор на инфекцията. *In vitro* дорназа алфа хидролизира ДНК в храчките и значително намалява вискоеластичността на храчките при кистична фиброза.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Проучванията с инхалиране, проведени на плъхове и нечовекоподобни примати, показват нисък процент на системна абсорбция на дорназа алфа (<15% при плъхове и <2% при маймуни). В съответствие с резултатите от тези проучвания върху животни дорназа алфа, приложена на пациенти под формата на аерозол за инхалиране, показва ниско ниво на системна експозиция.

Абсорбцията на дорназа алфа от стомашно-чревния тракт след перорално приложение на плъхове е незначителна.

DNase присъства нормално в серума при човека. Инхалирането на не повече от 40 mg дорназа алфа в продължение на не повече от 6 дни не е довело до значимо повишение на серумната DNase концентрация над нормалните ендогенни нива. Не е наблюдавано повишение на серумната DNase концентрация с повече от 10 ng/ml. След прилагането на 2500 U (2,5 mg) дорназа алфа два пъти дневно в продължение на 24 седмици средните серумни концентрации на DNase не са се различавали от средните изходни стойности преди лечението от около $3,5 \pm 0,1$ ng/ml, което предполага ниско ниво на системна абсорбция или кумулиране.

Разпределение

Проучванията върху плъхове и маймуни са показали, че след интравенозно приложение дорназа алфа бързо се отделя от серума. При тези проучвания началният обем на разпределение е бил подобен на серумния обем.

Инхалирането на 2500 U (2,5 mg) дорназа алфа е довело до средна концентрация на дорназа алфа в храчките на пациенти с кистична фиброза от приблизително 3 µg/ml в рамките на 10 минути. След инхалирането концентрациите на дорназа алфа в храчките бързо намаляват.



Биотрансформация

Очаква се дорназа алфа да се биотрансформира от протеазите в биологичните течности.

Елиминирание

Проучванията с интравенозно приложение при човека показват полуживот на елиминирание от серума от 3-4 часа. Проучванията при плъхове и маймуни също показват, че след интравенозно приложение DNase се изчиства бързо от серума.

Проучванията при плъхове показват, че след аерозолно приложение полуживотът на изчезване на дорназа алфа от белите дробове е 11 часа. При хората след 2 часа нивото на DNase в храчките намалява с повече от половината от нивата, установени непосредствено след приложението, но ефектите върху реологията на храчките персистира повече от 12 часа

Фармакокинетика при специални популации

Пулмозим е оценяван в едно открито 2-седмично проучване при пациенти с кистична фиброза на възраст от 3 месеца до 9 години. Пулмозим е прилаган всеки ден чрез инхалация в доза 2,5 mg при 98 пациенти на възраст от 3 месеца до < 10 години (65 на възраст от 3 месеца до <5 години, 33 на възраст от 5 до <10 години), като течност от бронхоалвеоларен лаваж (BAL) е получавана до 90 минути след първата доза. Небулизаторът Pari Baby за многократна употреба (при който се използва маска за лице вместо мундшук) е използван при пациенти, които не показват способност да вдишват или да издишват през устата през целия период на лечение (54/65, 83% от по-малките и 2/33, 6% от по-големите пациенти). Концентрации на DNase в BAL са измерени при всички пациенти, но те са в широки граници от 0,007 до 1,8 µg/ml. При средна експозиция от 14 дни серумните концентрации на DNase (средно ± s.d.) са се увеличили с $1,1 \pm 1,6$ ng/ml във възрастовата група от 3 месеца до <5 години и с $0,8 \pm 1,2$ ng/ml във възрастовата група от 5 до <10 години. Връзката между концентрацията на DNase в BAL или в серума и нежеланите реакции или клиничния изход е неизвестна.

Няма фармакокинетични данни при животни в много млада или напреднала възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания с приложение на дорназа алфа при зайци и гризачи не показват данни за нарушение на фертилността, за тератогенност или ефекти върху развитието.

Няма данни за онкогенен потенциал при двегодишно изпитване при плъхове, приложен инхалаторно.

При проучване с кърмещи маймуни *cynomolgus*, получавали интравенозно високи дози дорназа алфа (100 µg/kg болус, последвани от 80 µg/kg/час в продължение на 6 часа), в кърмата са открити ниски концентрации (<0,1% от концентрациите в серума на бременни маймуни *cynomolgus*). При приложение на хора в съответствие с препоръките за дозиране е наблюдавана минимална системна абсорбция на дорназа алфа. Поради това не се очаква да се открият измерими концентрации на дорназа алфа в кърмата при човека.

Едно четириседмично проучване на инхалаторната токсичност при ювенилни плъхове започва приложението 22 дни след раждането в дози в долните дихателни пътища от 0, 51, 102 и 260 µg/kg/ден. Дорназа алфа се е понасяла добре, като не се установяват лезии в дихателните пътища.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Калциев хлорид дихидрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Пулмозим представлява небуфериран воден разтвор и не трябва да се разрежда или смесва с други лекарства или разтвори в небулизатора. Смесването на този разтвор може да доведе до нежелани структурни и/или функционални промени на Пулмозим или примесеното съединение.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да се избягва излагането на ампулите на прекомерна топлина. Еднократно краткотрайно излагане на висока температура (за не повече от 24 часа при температура не по-висока от 30 °C) не повлиява стабилността на продукта.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Пулмозим се предлага в пластмасови ампули за еднократна употреба от полиетилен с ниска плътност. В една опаковка има 6 или 30 броя ампули.

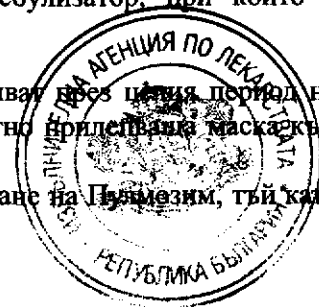
Обемът на всяка ампула е $2,6 \pm 0,1$ ml. С всяка ампула в камерата на небулизатора се осигуряват 2,5 ml Пулмозим.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Съдържанието на една ампула за еднократно приложение от 2,5 mg (2500 U) Пулмозим стерилен разтвор трябва да се инхалира веднъж дневно, като се използва препоръчвания небулизатор.

- Пулмозим не трябва да се смесва с други лекарства или разтвори в небулизатора (вж. точка 6.2.).
- Цялото съдържание на една ампула трябва да се сложи в системата на небулизатора, като Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, customized Respigard/Pulmo-Aide или AcornII/Pulmo-Aide. Пулмозим може да се използва също и с:
 - Система на небулизатор за многократна употреба, като Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy или Master, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50 или MobilAire или Porta-Neb.
 - Небулизатор Pari eRapid, универсален електронен небулизатор, при който е използвана технология с вибрираща мембрана.
- Пациенти, които не могат перорално да инхалират или издишват през целия период на небулизиране, може да използват небулизатор Pari Baby с плътно прилепваща маска към лицето.
- Ултразвуковите небулизатори може да са неподходящи за подаване на Пулмозим, тъй като



те може да инактивират Пулмозим или да имат неприемливи характеристики за подаване на аерозола.

- Трябва да се спазват указанията на производителя за употреба и използване на небулизатора и компресора.
- Не е необходимо херметизиране на аерозола.
- Ампулите Пулмозим са само за еднократно приложение.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рош България ЕООД, ул. „Рачо Петков Казанджията“ № 2, София 1766, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Разрешение за употреба № П-1543

Регистрационен № 9600090

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18.04.1996 г.

Дата на последно подновяване: 06.02.2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2022 г.

Pulmozime е регистрирана търговска марка.

