

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 ofwel 1 mg/ml**.

* gefosforyleerd geglycosyleerd eiwit - humaan deoxyribonuclease I - geproduceerd met behulp van recombinant DNA-technologie in Chinese Hamster Ovarium cellijn CHO A14.16-1 MSB #757.

** 1 Genentech eenheid/ml = 1 µg/ml

Voor de 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 cystic fibrosis die ouder zijn dan 5 jaar, met een geforceerde vitale capaciteit (FVC) groter dan 40% van de voorspelde waarde, ter verbetering van de longfunctie.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

2,5 mg (overeenkomend met 2500 E) deoxyribonuclease 1, éénmaal daags, door middel van inhalatie. Sommige patiënten boven de leeftijd van 21 jaar kunnen baat hebben bij een tweemaal daagse dosis.

Het merendeel van de patiënten heeft het meeste baat bij regelmatig dagelijks gebruik van Pulmozyme. Studies waarin Pulmozyme intermitterend werd toegediend, toonden aan dat de verbetering van de longfunctie verloren ging na het stopzetten van de behandeling. Patiënten dienen daarom geadviseerd te worden hun medicatie elke dag te gebruiken, zonder onderbrekingen.

De patiënt moet tijdens de behandeling met Pulmozyme doorgaan met zijn/ haar gebruikelijke medische zorg, inclusief zijn/ haar standaardbehandeling met borstfysiotherapie.

Toediening kan veilig worden voortgezet bij patiënten die een verergering van een luchtweginfectie doormaken.

De veiligheid en werkzaamheid bij patiënten die een geforceerde vitale capaciteit vertonen die lager is dan 40% van de voorspelde waarde zijn nog niet vastgesteld.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij patiënten tot 5 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Inhaleer de inhoud van één ampul (2,5 ml oplossing) onverdund met behulp van een aanbevolen vernevelsysteem (zie rubriek 6.6).

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid van Pulmozyme: Om de traceerbaarheid van Pulmozyme te verbeteren moet de handelsnaam van de toegediende dornase alfa en het chargenummer duidelijk vermeld worden in het patiëntendossier.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Pulmozyme kan doeltreffend en veilig worden gebruikt in combinatie met de geneesmiddelen die standaard worden gebruikt bij de behandeling van cystic fibrosis, zoals antibiotica, bronchusverwijders, pancreasenzymen, vitaminen, inhalatie- en systemische corticosteroiden en analgetica.

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van dornase alfa is bij zwangere vrouwen niet vastgesteld. Dierproeven tonen geen directe of indirecte schadelijke effecten aan met betrekking tot zwangerschap of embryofetale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven 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 een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

De gegevens met betrekking tot de bijwerkingen zijn een afspiegeling van de, tijdens de klinische studies en post-marketing, opgedane ervaringen met gebruik van Pulmozyme volgens het aanbevolen doseringsschema.

Bijwerkingen die toe te schrijven zijn aan Pulmozyme zijn zeldzaam (<1/1.000). In de meeste gevallen zijn de bijwerkingen mild en voorbijgaand van aard en vereisen ze geen verandering in de dosering 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:

Pijn op de borst (pleuritisch/non-cardiaal), pyrexie.

Onderzoeken:

Verlaagde longfunctietesten.

Patiënten die bijwerkingen krijgen die vaak voorkomen bij cystic fibrosis, kunnen over het algemeen veilig doorgaan met het gebruik van Pulmozyme, hetgeen bewezen wordt door het hoge percentage patiënten dat de klinische studies met Pulmozyme afmaakten.

Tijdens klinische studies ondervond een gering aantal patiënten bijwerkingen die dusdanig van aard waren dat de therapie met dornase alfa definitief moest worden gestaakt. Het deel van de patiënten waarbij de therapie definitief moest worden gestaakt was in de placebogroep (2%) nagenoeg gelijk aan het deel in de groep die dornase alfa kreeg (3%).

Bij het begin van de behandeling met dornase alfa kan, zoals bij gebruik van iedere aërosol, de longfunctie afnemen en de mate waarin het sputum wordt opgehoest, toenemen.

Minder dan 5% van de patiënten die behandeld werden met dornase alfa, ontwikkelde antilichamen tegen dornase alfa en geen van deze patiënten ontwikkelden IgE antilichamen tegen dornase alfa. Verbetering van longfunctietesten kwam zelfs na het ontwikkelen van antilichamen tegen dornase alfa nog 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website www.lareb.nl).

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, 7 dagen later gevolgd 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 categorie: ademhalingsstelsel, ATC-code: R05C B13

Werkingsmechanisme

Recombinant humaan DNase is een via genetische manipulatie verkregen versie van een natuurlijk voorkomend humaan enzym dat extracellulair DNA splitst.

Retentie van visceuze purulente uitscheidingsprodukten in de luchtwegen draagt bij tot een verminderde longfunctie, alsmede tot exacerbaties van infecties. Purulente uitscheidingsprodukten bevatten erg hoge concentraties aan extracellulair DNA, een visceus polyanion dat wordt afgegeven door degenererende leukocyten, dat zich ophoopt in reactie op de infectie. *In vitro* hydroliseert dornase alfa DNA in het sputum en vermindert daarmee in sterke mate de visco-elasticiteit van het sputum van cystic fibrosis-patiënten.

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 van 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 | 2,5 mg QD N = 322 | 2,5 mg BID N = 321 |
|--------------------------------|--|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | Gemiddelde % verandering ten opzichte van uitgangswaarde | | | |
| FEV ₁ (% voorspeld) | 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) | 0,71 (0,55 – 0,91) |
| | | | p = 0,015 | p = 0,007 |

| Studie Z0713 | | Placebo N = 235 | 2,5 mg QD N = 237 |
|------------------------------------|---|---------------------------|-----------------------------|
| | Gemiddelde verandering ten opzichte van uitgangswaarde (in Week 96) | | |
| Spirometrie | | | |
| 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 | 24% | 17% |
| | Relatief risico (95% BI) | | 0,66 (0,44 – 0,996) |
| | | | p = 0,048 |

De resultaten van een post-hocanalyse 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 kreeg 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

Uit inhalatiestudies bij ratten en niet-humane primaten is gebleken dat de systemische absorptie van dornase alfa laag is: <15% bij ratten en <2% bij apen. In overeenstemming met de resultaten uit dierproeven, bleek de systemische blootstelling van dornase alfa dat aan patiënten per inhalatie werd toegediend laag te zijn.

De absorptie van dornase alfa uit het maagdarmkanaal na orale toediening aan ratten was te verwaarlozen.

Normaal is DNase in humaan serum aanwezig. Na inhalatie van ten hoogste 40 mg dornase alfa gedurende maximaal 6 dagen was de serumconcentratie DNase niet significant verhoogd ten opzichte van de normale endogeen voorkomende concentratie. Er werd geen toename in de serumconcentratie DNase waargenomen die hoger was dan 10 ng/ml. Na toediening van 2500 E (2,5 mg) dornase alfa tweemaal per dag gedurende 24 weken, verschilden de gemiddelde serumconcentraties van DNase niet van de gemiddelde uitgangswaarde van $3,5 \pm 0,1$ ng/ml vóór de behandeling. Deze resultaten wijzen op een geringe systemische absorptie of accumulatie.

Distributie

Studies bij ratten en apen hebben aangetoond dat dornase alfa na intraveneuze toediening snel uit serum wordt geëlimineerd. Het initiële distributievolume kwam in deze studies overeen met het volume van het serum.

Na inhalatie van 2500 E (2,5 mg) dornase alfa wordt bij cystic fibrosis-patiënten een gemiddelde sputumconcentratie dornase alfa van 3 µg/ml bereikt binnen 15 minuten. Vervolgens neemt de sputumconcentratie dornase alfa snel af.

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 lieten een grote spreiding zien, 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 leeftijdsgroep van 3 maanden tot 5 jaar en met $0,8 \pm 1,2$ ng/ml bij de leeftijdsgroep van 5 tot en met 9 jaar. 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 het 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 die hoge doses dornase alfa intraveneus kregen toegediend (100 μ g/kg bolusinjectie gevolgd door 80 μ g/kg/uur gedurende 6 uur), waren lage concentraties (<0,1% van de serumconcentraties bij de cynomolgus-moederapen) in de moedermelk detecteerbaar.

In een inhalatietoxiciteitsstudie met een duur van vier weken bij jonge ratten, werden doseringen van 0,51, 102 en 260 μ g/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
Calciumchloridedihydraat
Water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Pulmozyme is een niet-gebufferde waterige oplossing die in de doseerkamer van een vernevelaar niet mag worden verdund of gemengd met andere geneesmiddelen of andere oplossingen. Het mengen van deze oplossing zou kunnen leiden tot nadelige structurele en/of functionele veranderingen van Pulmozyme of van de stof waarmee het is gemengd.

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.

Enmalige kortdurende blootstelling aan verhoogde temperaturen (minder dan of gelijk aan 24 uur bij een maximum temperatuur van 30°C) heeft geen invloed op de stabiliteit van het product.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

2,5 ml verneveloplossing per ampul (polyethyleenplastic met lage dichtheid).
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 één 2,5 mg (2500 E) ampul Pulmozyme steriele oplossing voor enkelvoudig gebruik voor inhalatie moet eenmaal daags geïnhaleerd worden met behulp van een aanbevolen vernevelaar.

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

- Pulmozyme kan worden gebruikt in combinatie met een drukvernevelaar/ compressor systeem zoals de Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, aangepaste Respirgard/Pulmo-Aide of AcornII/Pulmo-Aide.
- Pulmozyme kan ook worden gebruikt in combinatie met een herbruikbare drukvernevelaar/ compressor systeem, zoals de Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy of Master, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50 of MobileAire of Porta-Neb.
- De Pari eFlow Rapid vernevelaar, een elektronisch vibrerend membraanvernevelaar voor algemeen gebruik, kan worden gebruikt. Gelijkheid tussen de eFlow Rapid elektronische vernevelaar en de LC Plus drukvernevelaar zijn aangetoond *in vitro* en *in vivo*. De gemiddelde druppelgrootte verdeling van de aërosol gegenereerd door de eFlow Rapid vernevelaar vergeleken met de LC Plus drukvernevelaar wordt hieronder aangegeven, gebruikmakend van een volwassen ademhalings simulatieprofiel. De Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD) was $4,8 \pm 0,4 \mu\text{m}$ (n=16) voor de eFlow Rapid en $4,6 \pm 0,4 \mu\text{m}$ (n=12) voor de LC Plus. De geometrische standaarddeviatie (GSD) was $1,8 \pm 0,11$ voor de eFlow Rapid en $2,14 \pm 0,04$ voor de LC Plus. De geneesmiddelafgiftesnelheid was $380 \pm 0,60 \mu\text{g}/\text{min}$ (n=88) voor de eFlow Rapid en $93 \pm 16 \mu\text{g}/\text{min}$ (n=40) voor de LC Plus. De totale geneesmiddelafgifte was $567 \pm 62 \mu\text{g}$ voor de eFlow Rapid en $570 \pm 80 \mu\text{g}$ voor de LC Plus. De Pari eFlow Rapid vernevelaar moet worden gebruikt met het Pari EasyCare schoonmaakaccessoire en het schoonmaken moet bij elke zevende vernevelcyclus worden uitgevoerd (een cyclus wordt gedefinieerd als een verneveling van een enkelvoudige ampul Pulmozyme gevolgd door het schoonmaken en ontsmetten volgens de gebruiksaanwijzing van de Pari eFlow Rapid vernevelaar). Het gebruik van de eFlow Rapid vernevelaar zonder het EasyCare schoonmaakaccessoire kan leiden tot een lagere en variabelere dosisafgifte.
- Ultrasonische vernevelaars kunnen ongeschikt zijn voor het gebruik met Pulmozyme omdat deze vernevelaars Pulmozyme kunnen inactiveren of onacceptabele aërosol afgifte eigenschappen hebben.

De instructies van de fabrikant voor gebruik en onderhoud van de vernevelaar en compressor moeten nauwkeurig worden gevolgd.

Geen speciale maatregelen zijn noodzakelijk om te voorkomen dat de aërosol ontsnapt.

Pulmozyme ampullen zijn alleen bestemd voor éénmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Roche Nederland B.V.
Beneluxlaan 2a
3446 GR Woerden
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 16734

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 februari 1994

Datum van laatste verlenging: 11 maart 2009

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 19 april 2017.